

С.Б. Шустов, В.Л. Баранов, Ю.Ш. Халимов

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



Медицинское информационное агентство
Москва
2012

УДК 616.43/.45
ББК 54.15
Ш97

Шустов С.Б.

Ш97 Клиническая эндокринология / С.Б. Шустов, В.Л. Баранов, Ю.Ш. Халимов. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012. — 632 с.

ISBN 978-5-9986-0094-4

В руководстве даны сведения об анатомии и физиологии эндокринной системы, основах гормональной регуляции. С позиций практического врача подробно изложены современные данные о диагностике, лечении и профилактике болезней гипоталамо-гипофизарной области, надпочечников, щитовидной, поджелудочной и половых желез.

Для врачей-эндокринологов, врачей, получающих последипломную специализацию по эндокринологии, и студентов старших курсов медицинских вузов.

**УДК 616.43/.45
ББК 54.15**

ISBN 978-5-9986-0094-4

- © Шустов С.Б., Баранов В.Л., Халимов Ю.Ш., 2012
- © Оформление. ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2012

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

Оглавление

<i>Список сокращений</i>	7
<i>Предисловие</i>	12
Глава 1. Общие представления об эндокринологии и физиологии эндокринной системы	14
1.1. Предмет, задачи и основные этапы развития эндокринологии	14
1.2. Общие представления о физиологии эндокринной системы.....	18
Глава 2. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы (в соавт. с <i>Д.В. Кадиным</i> и <i>О.Ю. Степановой</i>)	46
2.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	46
2.2. Заболевания аденогипофиза.....	53
Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (гормонально-неактивные опухоли гипофиза)	53
Акромегалия и гигантизм	61
Пролактинома.....	79
Гипофизарная недостаточность	90
Гипофизарная карликовость	94
2.3. Заболевания нейрогипофиза	102
Несахарный диабет	102
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	110
Глава 3. Заболевания щитовидной железы	124
3.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	124
3.2. Диффузный токсический зоб	131

3.3.	Аутоиммунная офтальмопатия.....	157
3.4.	Тиреоидиты	163
	Острый гнойный тиреоидит	164
	Подострый тиреоидит.....	166
	Аутоиммунный тиреоидит.....	171
	Послеродовой тиреоидит.....	176
	Фиброзный тиреоидит.....	178
3.5.	Гипотиреоз	180
3.6.	Йоддефицитные заболевания.....	198
3.7.	Узловой эутиреоидный зоб.....	205
Глава 4.	Заболевания паращитовидных желез (в соавт. с <i>С.В. Кадным</i>).....	219
4.1.	Краткие анатомо-физиологические сведения	219
4.2.	Гиперпаратиреоз	220
	Первичный гиперпаратиреоз	221
4.3.	Гипопаратиреоз.....	235
Глава 5.	Заболевания поджелудочной железы	250
5.1.	Краткие анатомо-физиологические сведения	250
5.2.	Сахарный диабет	255
	Определение и классификация сахарного диабета	255
	Клиническая картина и течение сахарного диабета.....	268
	Лечение сахарного диабета 1-го типа.....	285
	Лечение сахарного диабета 2-го типа.....	296
5.3.	Острые осложнения сахарного диабета.....	317
	Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома.....	317
	Гиперосмолярное гипергликемическое состояние и гиперосмолярная кома	336
	Лактат-ацидоз и лактацидотическая кома.....	341
	Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома	345
5.4.	Поздние осложнения сахарного диабета.....	350
	Диабетическая макроангиопатия.....	350
	Диабетические микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия).....	354
	Диабетическая нейропатия	368
	Синдром диабетической стопы	379
	Артериальная гипертензия при сахарном диабете	397
	Диабетическая дислипидемия.....	401
	Диабетическое сердце.....	403
5.5.	Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы	405
	Инсулинома	406
	Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона).....	412
	Редкие нейроэндокринные опухоли	416

Глава 6. Заболевания надпочечников	433
6.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	433
6.2. Синдром гиперкортицизма.....	438
6.3. Болезнь Иценко—Кушинга	440
6.4. Эктопированный АКТГ-синдром	451
6.5. Синдром Иценко—Кушинга	455
6.6. Синдром гипокортицизма	464
Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников.....	465
Вторичный и третичный гипокортицизм	476
6.7. Острая недостаточность коры надпочечников	477
6.8. Синдром гиперальдостеронизма	483
Первичный гиперальдостеронизм	484
6.9. Синдром гипоальдостеронизма	496
6.10. Феохромоцитома.....	498
6.11. Врожденная гиперплазия коры надпочечников	508
Недостаточность 21-гидроксилазы	509
Недостаточность 17 α -гидроксилазы.....	512
Недостаточность 450-оксидоредуктазы	513
Недостаточность 11 β -гидроксилазы	514
Недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы.....	516
Недостаточность 20,22-десмолазы	517
Недостаточность ароматазы	519
Недостаточность 18-гидроксилазы	519
6.12. Врожденная гипоплазия надпочечников	520
6.13. Опухоли надпочечников	521
Инсиденталомы	521
Андростерома	523
Кортикоэстрома.....	524
Адренокортикальная карцинома	525
Нейробластома.....	526
Глава 7. Заболевания женских половых желез (в соавт. с <i>О.Ю. Степановой</i>)	537
7.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	537
7.2. Овариальная недостаточность	544
Гипергонадотропная недостаточность яичников	546
Гипогонадотропная недостаточность яичников	551
Нормогонадотропная недостаточность яичников	555
7.3. Гормонально-активные опухоли яичников	567
Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников.....	568
Андрогенпродуцирующие опухоли яичников	569
7.4. Синдром поликистозных яичников	571

Глава 8. Заболевания мужских половых желез	
(в соавт. с <i>Б.А. Чумаком</i>)	582
8.1. Краткие анатомо-физиологические сведения	582
8.2. Методы исследования системы мужского гонадостата	584
8.3. Мужской гипогонадизм	589
8.4. Возрастной андрогенный дефицит.....	598
8.5. Эректильная дисфункция	602
8.6. Гинекомастия	605
Глава 9. Ожирение	
(в соавт. с <i>С.В. Кадиным</i>).....	611
<i>Список рекомендованной литературы.....</i>	<i>629</i>

Список сокращений

11 β -ГСДГ	— 11 β -гидроксистероиддегидрогеназа
17-КС	— 17-кетостероиды дегидроэпиандростерон
17-ОКС	— 17-оксикортикостероиды
АГ	— артериальная гипертензия
АД	— артериальное давление
АДГ	— антидиуретический гормон
АИТ	— аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	— адренокортикотропный гормон (кортикотропин)
АЛТ	— аланинаминотрансфераза
АМФ	— аденозинмонофосфат
АОП	— аутоиммунная офтальмопатия
АПА	— альдостеронпродуцирующая аденома
АПРА	— альдостеронпродуцирующая ренинчувствительная аденома
АПФ	— ангиотензинпревращающий фермент
АРП	— активность ренина плазмы
АСТ	— аспартатаминотрансфераза
БИК	— болезнь Иценко—Кушинга
БРА	— блокаторы рецепторов ангиотензина
ВАД	— возрастной андрогенный дефицит
ВГКН	— врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВДКН	— врожденная дисфункция коры надпочечников
ВИП	— вазоактивный интестинальный полипептид
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения

ГГС	— гиперосмолярное гипергликемическое состояние
ГДФ	— гуанозиндифосфат
ГЗТ	— гормональная заместительная терапия
ГИП	— глюкозозависимый инсулиотропный пептид
гиперПТ	— гиперпаратиреоз
ГЛЖ	— гипертрофия левого желудочка
ГПГА	— глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
ГПП-1	— глюкагоноподобный пептид-1
ГРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГСД	— гестационный сахарный диабет
ГТРГ	— гонадотропин-рилизинг-гормон
ГТФ	— гуанозинтрифосфат
ДВС- синдром	— синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ДГЭА	— дегидроэпиандростерон
ДГЭА-С	— дегидроэпиандростерон-сульфат
ДКА	— диабетический кетоацидоз
ДН	— диабетическая нефропатия
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ДНр	— диабетическая нейропатия
ДО	— диабетическая остеоартропатия
ДОК	— 11-дезоксикортикостерон
ДОКСА	— дезоксикортикостерон-ацетат
ДОФА	— дигидроксифенилаланин
ДПК	— двенадцатиперстная кишка
ДПП-IV	— дипептидил-пептидаза IV
ДР	— диабетическая ретинопатия
ДТЗ	— диффузный токсический зоб
ДФЛЖ	— диастолическая функция левого желудочка
ДЭЗ	— диффузный эутиреоидный зоб
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИБС	— ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	— искусственная вентиляция легких
ИГА	— идиопатический гиперальдостеронизм
ИКД	— инсулин короткого действия
ИМТ	— индекс массы тела
ИРИ	— иммунореактивный инсулин
ИСА	— индекс свободных андрогенов
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
КБМ	— клубочковая базальная мембрана

КЖС	— кислая желудочная секреция
КНАГ	— клинически нефункционирующие аденомы гипофиза
КРГ	— кортикотропин-релизинг-гормон
КТ	— компьютерная томография
ЛА	— лактат-ацидоз
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛГ-РГ	— релизинг-гормон лютеинизирующего гормона
ЛПВП	— липопротеины высокой плотности
ЛПИ	— лодыжечно-плечевой индекс
ЛПНП	— липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеины очень низкой плотности
мРНК	— матричная рибонуклеиновая кислота
МКБ	— Международная классификация болезней
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МСГ	— меланоцитостимулирующий гормон
МЭН	— множественная эндокринная неоплазия
НЛФ	— нарушение лютеиновой фазы
НПВС	— нестероидные противовоспалительные средства
НПХ	— нейтральный протамин Хагедорна
НЭОПЖ	— нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы
ОГТТ	— оральный глюкозотолерантный тест
ОНКН	— острая недостаточность коры надпочечников
ОТ/ОБ	— объем талии/объем бедер
ОХС	— общий холестерин
ОЦК	— объем циркулирующей крови
ОЩЖ	— околощитовидные железы
ПГА	— первичный гиперальдостеронизм
ПГК	— паранеопластическая гиперкальциемия
ПЖ	— поджелудочная железа
ПП	— панкреатический полипептид
ПРГ	— прандиальные регуляторы глюкозы
ПСМ	— препараты сульфонилмочевины
ПТ	— подострый тиреоидит
ПТГ	— паратгормон
ПЩЖ	— парашитовидные железы
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РААС	— ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РФП	— радиофармакологический препарат
СД	— сахарный диабет
СДС	— синдром диабетической стопы

СЖК	— свободные жирные кислоты
СЗЭ	— синдром Золлингера—Эллисона
СИК	— синдром Иценко—Кушинга
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СНАДГ	— синдром неадекватной секреции АДГ
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПЯ	— синдром поликистозных яичников
СРГ	— соматотропин-рилизинг-гормон
СТГ	— соматотропный гормон (соматотропин)
T ₃	— трийодтиронин
T ₄	— тироксин
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
ТПО	— тиреопероксидаза
ТРГ	— тиреотропин-рилизинг-гормон
ТСП	— таблетированные сахаропонижающие препараты
ТТГ	— тиреотропный гормон (тиреотропин)
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФА	— функциональная автономия
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ФТ	— фиброзный тиреоидит
ХГ	— хроническая гипергликемия
ХГТ	— хорионический гонадотропин
ХЕ	— хлебная единица
ХНКН	— хроническая недостаточность коры надпочечников
ХПН	— хроническая почечная недостаточность
ХС	— холестерин
цАМФ	— циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	— центральное венозное давление
ЦВЗ	— цереброваскулярные заболевания
цГМФ	— циклический гуанидинмонофосфат
ЦНС	— центральная нервная система
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
ЩФ	— щелочная фосфатаза
ЭД	— эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	— электрокардиография
ЭхоКГ	— эхокардиография
ЯМРТ	— ядерно-магнитно-резонансная томография

β -ЛПГ	— β -липотропный гормон
GAD	— глутаматдекарбоксилаза
HbA _{1c}	— гликозилированный гемоглобин
NYHA	— Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация
TNF	— фактор некроза опухоли

Предисловие

Значение клинической эндокринологии в системе медицинского образования в последние годы значительно возросло. Это определяется целым рядом факторов. Во-первых, последние десятилетия характеризуются бурным ростом распространенности эндокринных заболеваний. Так, количество больных сахарным диабетом (СД) каждые 10 лет увеличивается в 1,5–2 раза, и ожидается, что в 2025 г. их число на нашей планете достигнет 300 млн. Такой прогноз уже дал возможность назвать XXI в. веком пандемии СД. Заболеваемость растет главным образом за счет диабета 2-го типа, однако распространенность СД 1-го типа также увеличивается. С 1976 по 2000 г. количество детей, страдающих диабетом 1-го типа, в Санкт-Петербурге увеличилось в 4 раза. Наблюдается бурный рост заболеваемости тиреоидной патологией. В конце прошлого века число людей с заболеваниями щитовидной железы (ЩЖ) в практике врача-эндокринолога поликлиники впервые превзошло количество пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Во-вторых, вступление эндокринологии как науки в этап доказательной медицины, бурное развитие фармакотерапии заболеваний желез внутренней секреции, а также внедрение передовых медицинских технологий в терапевтическую и хирургическую эндокринологию позволило добиться значительного улучшения прогноза для жизни и трудоспособности больных эндокринологического профиля. Однако достижение подобных результатов невозможно без оптимизации системы додипломного и последип-

ломного образования в эндокринологии, поскольку современные возможности диагностики и лечения требуют от специалиста как широкой врачебной эрудиции, так и значительного объема конкретных знаний и навыков.

Наконец, в-третьих, выделение эндокринологии как учебной дисциплины и врачебной специальности в разряд «базовых», «основных», когда получение эндокринологического сертификата не связано с первичной специализацией по внутренним болезням, обуславливает необходимость разработки четких структурно-логических схем преподавания эндокринологии на этапах преддипломного образования, первичной специализации и циклов повышения квалификации.

В настоящем издании представлены наиболее актуальные заболевания желез внутренней секреции. При изложении материала предпринята попытка совместить доступность сведений для усвоения в условиях дефицита учебного времени и достаточность материала для практической работы, а также достаточность базисных знаний для возможной последипломной специализации по эндокринологии. В зависимости от распространенности и медико-социальной значимости все формы патологии представлены в двух вариантах. В первом варианте материал предлагается в объеме, предусматривающем знание читателем этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения заболевания, во втором варианте дается представление о форме патологии.

Авторы с благодарностью примут пожелания, отзывы и критические замечания по содержанию руководства.

ОБЩИЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ФИЗИОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

1.1. Предмет, задачи и основные этапы развития эндокринологии

Эндокринная система организма состоит из специализированных органов и тканей, способных синтезировать и секретировать биологические вещества непосредственно в кровотоки, обеспечивая тем самым адаптацию организма к постоянно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. Эндокринная система функционирует в тесном взаимодействии с центральной нервной и иммунной системами. Благодаря их совместной деятельности становится возможной регуляция и интеграция функций различных клеток, органов и систем, обеспечивающих поддержание постоянства внутренней среды организма, а также способность человеческого организма функционировать как единое целое, обеспечивающая координированное взаимодействие сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной и других систем организма. Функционирование эндокринной системы в целом подчинено кибернетическим принципам саморегуляции, основу которых составляет контроль выработки и секреции гормонов по механизму обратной связи. С одной стороны, усиление функции центральных отделов системы вызывает увеличение продукции гормонов периферической железой-мишенью, с другой — повышение концентрации конечного гормона в крови тормозит активность центральных звеньев. В результате достигается динамиче-

ское равновесие системы, которое может меняться или нарушаться в процессе адаптации или при патологических состояниях.

Образующие эндокринную систему органы (железы внутренней секреции, эндокринные железы) вырабатывают специфические, присущие только данной железе биологически активные соединения (гормоны) и обеспечивают их поступление непосредственно в кровь и лимфу, поскольку не имеют выводных протоков. Изучением развития и функционирования эндокринной системы, как в норме, так и в патологии, занимается эндокринология.

Эндокринология (от греч. *éndon* — внутри, *krino* — отделяю, выделяю и *lógos* — слово, учение) — наука о строении и развитии желез внутренней секреции, механизмах действия, секреции и обмена гормонов, вырабатываемых этими железами, а также патологических состояниях, обусловленных нарушением функции эндокринных желез и способах их коррекции.

Предмет эндокринологии как науки составляет исследование желез внутренней секреции, их развития, строения и функционального состояния, процессов биосинтеза, механизма действия, секреции и обмена гормонов и тканей, на которые оказывают влияние гормоны, а также изучение патологических состояний, обусловленных нарушением функции эндокринных желез, и пути их коррекции.

Эндокринология решает *задачи* комплексного изучения и оценки морфологии, физиологии, биохимии, генетики и фармакологии желез внутренней секреции и гормонов. Клиническая эндокринология занимается разработкой вопросов этиологии, патогенеза, клиники, диагностики и лечения эндокринных заболеваний и других патологических состояний, сопровождающихся нарушением эндокринной функции. Одной из задач клинической эндокринологии является изучение изменений желез внутренней секреции при заболеваниях внутренних органов.

Как самостоятельная клиническая дисциплина эндокринология сформировалась во второй половине XIX в. Понятие об органе или железе с внутренней секрецией было сформулировано немецким физиологом Дж. Мюллером в 1830 г., а честь научно обосновать данный факт принадлежит А. Бертольд, который в 1849 г. показал, что пересадка семенников петухам в необычные места предупреждает развитие у них посткастрационного синдрома. Справедливости ради следует отметить, что отдельные сведения о веществах, выделяемых печенью и надпочечниками и оказывающих влияние

на организм, датируются XVII в. (Сильвий Е., 1614–1672). Термин «железа внутренней секреции» предложил французский физиолог Клод Бернар в 1855 г., относя к таким железам все органы, выделяющие продукты своего обмена непосредственно в кровь.

Важнейшими и многочисленными открытиями, сделанными во второй половине XIX в. (описание инсулярных клеток поджелудочной железы П. Лангергансом (1869), выявление И. Мерингом и О. Минковским (1889) связи СД с нарушением внутрисекреторной функции *pancreas* и т.д.), завершились описательный и экспериментальный этапы в развитии эндокринологии. Новым этапом развития науки в начале и середине XX века явилось выделение гормонов в чистом виде и расшифровка их химической структуры. После выделения адреналина в 1901 г. число определяемых гормонов постоянно росло. Выделены в чистом виде тироксин (T_4) (1915), норадреналин (1919), инсулин (1921), адренокортикотропный гормон (1934), тестостерон (1934), кортикостероиды (1937–1952), трийодтиронин (T_3) (1950), окситоцин и вазопрессин (1953). Позже сложились представления о том, что выработка гормонов может быть присуща не только специальным эндокринным железам, а осуществляться значительным числом органов. Так, в 1969 г. английский ученый А. Пирс сформулировал теорию, согласно которой в организме имеется функционально активная система, объединяющая эндокринные клетки, которые в свою очередь имеют ряд общих свойств и общее происхождение с нервными клетками и продуцируют белковые гормоны, а также биогенные амины, выполняющие функцию как гормона, так и нейромедиатора. Открытие этой системы, получившей название «АПУД-система» (от англ. *amine content, precursor uptake decarboxylation*), явилось доказательством положения о том, что эндокринная функция может быть присуща значительному числу органов, а выработка гормонов происходит не только в специальных эндокринных железах.

Следующей важной ступенью в развитии эндокринологии явилось установление химической структуры гормонов, позволившее получить их синтетические аналоги, многократно превышающие по биологической активности натуральные гормоны.

Знаменательным событием в истории эндокринологии и, по сути, развитием нового направления — нейроэндокринологии — явилось выделение из гипоталамуса релизинг-факторов (релизинг-гормонов), активирующих («либерины») или угнетающих

(«статины») продукцию тропных гормонов гипофиза: соматолиберин (1962), тиролиберин (1970), соматостатин (1972). Исследования в области нейроэндокринологии и нейрофармакологии позволили более углубленно изучать патогенез многих эндокринных заболеваний.

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

Важнейшим открытием, существенно упрочившим понимание механизмов развития эндокринной патологии, послужило открытие теории, объяснившей сложные механизмы регуляции функции желез внутренней секреции по типу отрицательной обратной связи. Замечательный отечественный ученый М.М. Завадовский (1941) установил закономерность в регуляции функции эндокринных желез, а затем сформулировал принцип «плюс-минус взаимодействия» тропных гормонов передней доли гипофиза и гормонов периферических эндокринных желез, который получил всеобщее признание.

Огромный вклад в развитие мировой и отечественной науки внес академик АМН СССР В.Г. Баранов, выдающийся ученый, блистательный педагог и замечательный врач. В начале 70-х гг. XX в. Василий Гаврилович Баранов, возглавлявший Ленинградскую школу эндокринологии в нашей стране, впервые в мире сформулировал основной принцип лечения большинства эндокринных заболеваний — принцип компенсации гормональных и метаболических нарушений, приводящий к регрессу патологического процесса и задержке развития осложнений.

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

В настоящее время эндокринология по праву занимает важное место среди медицинских дисциплин. Подтверждением признания

значимости эндокринологии для науки и практического здравоохранения служит факт выделения эндокринологии в отдельную специальность в рамках проводимой в РФ реформы образования.

1.2. Общие представления о физиологии эндокринной системы

Эндокринная система в тесном взаимодействии с нервной и иммунной системами обеспечивает нормальное протекание физиологических процессов в организме, непосредственно участвуя в процессе адаптации к бесконечно меняющимся факторам внешней и внутренней среды. Системы регуляции гомеостаза включают ряд базовых компонентов. Прежде всего, это электрические импульсы или химические вещества (сигналы), которые могут быть представлены нейромедиаторами, гормонами и антигенами. Второй компонент подразумевает возможность преобразования одного вида энергии в другой (например, электрический импульс в квант). Непременным компонентом служат системы, обеспечивающие распознавание специфического сигнала (рецепторы, ферменты). Наконец, обязательной составляющей является клеточный аппарат, формирующий окончательный ответ (например, высвобождение гормона). Поддержание гомеостаза, энергетического обмена, процессов роста, репродукции и развития организма обеспечивают секретируемые эндокринными железами гормоны. Термин «гормон» впервые предложили Бейлис и Старлинг в 1905 г. для обозначения химических веществ, которые секретируются железами внутренней секреции в лимфатические или кровеносные сосуды, циркулируют в крови и оказывают действие на различные органы и ткани, находящиеся на значительном расстоянии от места их образования. В процессе накопления научных знаний было установлено, что, помимо «классических» желез внутренней секреции, эндокринная функция свойственна ряду органов и тканей. Так, например, способностью вырабатывать гормоны и биологически активные вещества обладают почки (ренин, эритропоэтин), сердце (предсердный натрийуретический фактор), гормонпродуцирующие клетки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (секретин, гастрин, холецистокинин и др.), жировая ткань (лептин, адипонектин), эпителий кровеносных сосудов (ангиотензин II, оксид азота, простаглицлин). Отдельные химические вещества (тестостерон, T₄)

секретируются эндокринными железами в виде прогормонов и превращаются в биологически активные гормоны только на периферии. Часть веществ может одновременно выступать в качестве гормона и нейротрансмиттера (соматостатин), другая (норадреналин), циркулируя в крови как гормон, выполняет функцию нейропередатчика.

Согласно современным воззрениям, гормоны представляют собой биологически активные вещества различной природы, являющиеся носителями специфической информации, секретируемые железами внутренней секреции или другими тканями, поступающие в кровь, которая разносит их к различным клеткам-мишеням, где они оказывают специфическое, необходимое для организма действие.

Биологическое действие гормона зависит не только от его концентрации в крови, но и от количества и функционального состояния рецепторов и пострецепторных механизмов регуляции. Согласно классической модели эндокринной системы, секретируемый гормон попадает в кровоток, и после распознавания, комплексообразования и активирования рецептора происходит запуск цепи реакций, приводящих к определенным изменениям функционального состояния клетки (гемокринное действие). Однако известны разновидности местного (изокринное, паракринное) действия, когда химическое вещество, синтезированное в одной клетке, оказывает действие на клетку или ряд клеток, расположенных в тесном контакте с первой. Секретируемый и высвобождающийся из клетки гормон может оказывать воздействие на эту же клетку, изменяя ее функциональную активность (аутокринное действие). Отдельно взятый гормон может оказывать нейрокринное действие, высвобождаясь непосредственно из нервных окончаний, играя роль нейротрансмиттера или нейромодулятора. Известна разновидность специфического воздействия, когда гормон из одной клетки поступает в просвет протока и достигает таким образом другой клетки (солинокринное действие), оказывая на нее специфический эффект.

Важнейшим фактором, оказывающим влияние на функциональную активность эндокринной системы, служит количество гормонов, продуцируемых железами внутренней секреции. Однако развитие патологических состояний, обусловленных избытком или недостатком эффекта соответствующего гормона, может быть вызвано и другими причинами. Большинство гормонов, секре-

тируемых периферическими эндокринными железами, в период доставки к тканям-мишеням находится в связанном состоянии с транспортными белками. В этом состоянии гормоны биологически неактивны и неспособны комплексоваться с соответствующим рецептором. Условием взаимодействия гормона с рецептором служит их диссоциация из фракции, связанной с белками крови. Следовательно, изменение количества белков крови, необходимых для транспортировки гормонов, также сказывается на функциональной активности эндокринной системы. Следующим непременным условием для реализации эндокринной функции является состояние ткани-мишени. Способность тканей-мишеней реагировать на соответствующий гормон определяется наличием рецепторов, осуществляющих взаимодействие с этим гормоном. Снижение числа функционирующих рецепторов, их инактивация или разрушение, уменьшение аффинности или угнетение синтеза новых рецепторов могут приводить к ослаблению чувствительности ткани к гормону. Таким образом, в обеспечении нормального функционирования эндокринной системы участвуют эндокринные железы, секретирующие гормоны, сами гормоны и пути их транспорта, а также соответствующие органы или ткани-мишени, снабженные нормальным рецепторным и пострецепторным аппаратом.

Высшим нейроэндокринным органом является гипоталамус, расположенный в основании головного мозга в промежуточном мозге. В нейросекреторных ядрах гипоталамуса продуцируются гормоны, которые с током крови через портальную сосудистую систему поступают в переднюю долю гипофиза, регулируя (стимулируя или тормозя) выработку тропных гормонов гипофизом. Гипофизом вырабатываются и секретируются тропные гормоны, оказывающие стимулирующее воздействие на функциональное состояние гипофиз-зависимых эндокринных желез.

Гормональной регуляции подвержен широкий спектр физиологических функций, касающихся процессов накопления и использования энергии, а также поддержание постоянства внутренней среды организма. Среди многообразия функций, присущих гормонам, необходимо выделить четыре основные: рост, репродукция и развитие организма, поддержание гомеостаза, энергетический обмен. Нормальный рост и развитие организма обеспечиваются наличием и полноценным действием соматотропина, половых стероидов, инсулина, T_3 и T_4 . Гормонами регулируется процесс полового

развития, контролируется продукция и созревание гамет, многие элементы сексуального поведения мужчин и женщин. Половая дифференцировка обеспечивается благодаря количественным различиям в уровнях гормонов, неодинаковости паттернов секреции и генетических программ, а также дифференцировке клеток-мишеней. Один и тот же гормон может оказывать разнообразное действие на ткани благодаря своим многочисленным эффектам. Тестостерон, например, участвует в эмбриогенезе, формировании и росте мужской мочеполовой системы, в сперматогенезе, росте волос, образовании эритроцитов и т.д. С другой стороны, практически все жизненно важные физиологические функции находятся под влиянием сразу целой группы гормонов. Например, регуляция уровня глюкозы, величины артериального давления (АД) или электролитного баланса.

Создание единой классификации гормонов весьма затруднительно в связи со значительным числом выполняемых ими функций, многообразием структуры гормонов и способов их доставки к целевым клеткам, а также широтой локализации органов и тканей, продуцирующих гормоны. Систематизация и группировка гормонов осуществляется на основе различных принципов: химического строения гормонов, выполняемых ими функций, места синтеза гормонов, структуры рецепторов, взаимодействующих с гормоном и т.д. После того как в начале XX в. было расшифровано химическое строение гормонов, стало очевидно, что фактически все гормоны представляют собой варианты одного из двух типов химических веществ, являясь либо пептидами — производными аминокислот, либо стероидами — производными холестерина (ХС). В настоящее время, в зависимости от химической структуры, выделяют следующие группы гормонов.

Стероиды — эстрадиол, эстриол, прогестерон, тестостерон, дигидротестостерон, кортизол, дегидроэпиандростерон (ДГЭА), альдостерон, метаболиты витамина D и др.

Дериваты аминокислот — адреналин, норадреналин, гистамин, ацетилхолин, дофамин, γ -аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, ацетилсеротонин и др. В этой группе особо выделяют йодтиронины: T_3 и T_4 — гормоны ЩЖ.

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

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

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

Согласно классификации гормонов, базирующейся на их функции, выделяют группы гормонов, регулирующих углеводный обмен (инсулин, глюкагон), контролирующих водно-электролитный баланс (альдостерон, ангиотензин, вазопрессин, предсердный натрийуретический фактор), поддерживающих нормальное функционирование половой системы (пролактин, гонадолиберин, ЛГ, ФСГ, тестостерон, эстрогены, прогестерон, дигидротестостерон) и регулирующих процессы лактации (пролактин, окситоцин).

Следующий подход к систематизации гормонов, учитывающий железы внутренней секреции, в которых происходит их синтез, основан на делении эндокринных желез по принципу регуляции на гипофиз-зависимые (ЩЖ, гонады, кора надпочечников) и гипофиз-независимые (паращитовидные железы (ПЩЖ), панкреатические островки, мозговое вещество надпочечников и др.). Гипофиз-зависимые железы и секретируемые ими гормоны группируются в три относительно автономные подсистемы или оси: гипоталамус—гипофиз—надпочечники, гипоталамус—гипофиз—ЩЖ и гипоталамус—гипофиз—половые железы. В гипоталамусе под влиянием нейромедиаторов центральной нервной системы (ЦНС) синтезируются следующие нейрогормоны: кортиколиберин, тиролиберин, гонадолиберин, соматолиберин, пролактолиберин и меланолиберин, а также соматостатин, дофамин и меланостатин. Либерины, или иначе рилизинг-гормоны гипоталамуса, стимулируют, а три ингибирующих гормона (статины), напротив, тормозят выработку тропных гормонов гипофизом. К гипоталамическим нейрогормонам следует отнести также вазопрессин и окситоцин, которые продуцируются в гипоталамусе и транспортируются в заднюю долю гипофиза. Передней долей гипофиза продуцируются следующие

гормоны: кортикотропин (АКТГ), тиреотропин (ТТГ), фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон (ЛГ), пролактин, соматотропный гормон (СТГ).

Пролактин, соматотропин и β -липотропин не имеют представительства на периферии в виде зависимых от них эндокринных желез. Однако, например, под влиянием того же соматотропина в печени и других органах синтезируются инсулиноподобные факторы роста (ИФР, соматомедины), которые оказывают мощное влияние на обмен веществ.

Структура рецепторов, взаимодействующих с гормоном, также может служить основой для систематизации гормонов. Для осуществления биологического действия гормоны взаимодействуют с рецепторами по принципу «ключ в замок» и затем трансформируют гормональный сигнал в гормональное действие. Основная масса гормонов (белковые гормоны, факторы роста, нейротрансмиттеры, катехоламины и простагландины) взаимодействует с рецепторами, расположенными на плазматических мембранах клеток, а гормоны коры надпочечников, половые гормоны, кальцитриол и тиреоидные гормоны — с рецепторами, локализованными внутриклеточно, т.е. с цитоплазматическими и ядерными. Гормоны, входящие в последнюю группу, липофильны, транспортируются белками крови, имеют длительный период полураспада, и их действие опосредуется гормонорецепторным комплексом, который, связываясь со специфическими областями дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), активизирует или инактивирует специфические гены.

Поскольку структура плазматических рецепторов неоднородна, то в зависимости от количества трансмембранных фрагментов в структуре рецептора возможно выделение трех групп гормонов. Так, трансмембранный сегмент рецепторов АКТГ, ТТГ, ФСГ, ЛГ, ХГТ, адреналина, гастрин, вазопрессина, простагландинов, холецистокинина, серотонина, глюкагона, кальцитонина, секретина и соматолиберина состоит из семи трансмембранных фрагментов. Другую группу гормонов образуют инсулин, СТГ, пролактин, предсердный натрийуретический пептид, плацентарный лактоген, эритропоэтин, фактор некроза опухолей, эпидермальный фактор роста, факторы роста фибробластов и активин, имеющие в составе рецептора один трансмембранный фрагмент. В третью группу объединяют гормоны, рецептор которых имеет четыре трансмембранных фрагмента — ацетилхолин, серотонин, глицин.

Единой классификации гормонов в настоящее время не существует. Для систематизации можно использовать любой из вышеописанных принципов, однако наиболее предпочтительно деление гормонов по химической структуре.

Таким образом, гормоны относятся к одному из двух типов химических веществ. Первую образуют пептид-аминокислотные водорастворимые молекулы с относительно коротким периодом полусуществования, взаимодействующие с рецептором на поверхности клетки. Рецепторный сигнал приводит к изменениям реакций и процессов, протекающих в цитоплазме, что и сказывается на эффекте гормонов. Вторая группа состоит из стероид-холестериновых молекул с более длительным периодом полусуществования, которые в ряде случаев переносятся в кровотоке белками-переносчиками. Свой основной эффект они, как и гормоны ЩЖ, оказывают в ядре клетки, где способствуют изменению транскрипции ДНК, влияя на процессы синтеза белка, осуществляющего гормональный эффект. Оказав влияние на клеточный метаболизм, гормоны разрушаются в печени и почках. При этом стероидные гормоны в большей степени разрушаются в печени, а, например, инсулин — в почках.

Разнообразием химической структуры гормонов определяют различные пути их биосинтеза. Белковые и пептидные гормоны синтезируются на рибосомах под генетическим контролем. Этапы синтеза полипептидных гормонов начинаются с транспозиции сегментов ДНК. Затем на этапе транскрипции происходит передача информации с генов, кодирующих структуру и процесс выработки гормона. В результате посттранскрипционного процессинга утрачиваются ненужные для синтеза участки матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) (сплайсинг). Затем мРНК переносит матрицу из ядра к месту синтеза белка — на рибосомы, расположенные в цитоплазме. От собранных на рибосомах полипептидных молекул (препрогормонов) специфические эндопептидазы отщепляют N-концевую аминокислотную последовательность, что облегчает их проникновение в цистерны эндоплазматической сети из цитозоля и в везикулы комплекса Гольджи (посттрансляционный процессинг). Образующиеся в ходе посттрансляционного процессинга пептидные фрагменты, как правило, подвергаются полному протеолизу.

Синтезированный прогормон модифицируется, подвергаясь частичному гликозилированию и переаминированию. В последующем полипептид доставляется в секреторную гранулу. Здесь

происходит хранение полипептидной молекулы до поступления соответствующего сигнала о высвобождении содержимого гранулы. Процесс активации гормона может происходить не только в секреторных гранулах до высвобождения, но и после секреции гормона. Например, инсулин вырабатывается в виде большой молекулы-предшественника препроинсулина, которая в микросомах очень быстро расщепляется до меньшей молекулы проинсулина и из цистерн транспортируется в комплекс Гольджи, а перед высвобождением расщепляется снова до молекулы активного гормона инсулина. В секреторных гранулах содержатся проинсулин, промежуточные формы проинсулина (интермедиатные формы I и II), инсулин, С-пептид и ионы цинка. По мере созревания гранул уменьшается количество проинсулина и увеличивается количество инсулина.

Исключением из общего правила биосинтеза пептидных гормонов является биосинтез тиреотропин-релизинг-гормона (ТРГ) и гонадотропин-релизинг-гормона (ГРГ) в клетках гипоталамуса. Синтез этих релизинг-факторов происходит под влиянием специфических для каждого релизинг-гормона синтетазных ферментных систем в растворимой части цитозоля, а не в полисомах на матрице мРНК. Кроме того, многие пептидные гормоны могут вырабатываться клетками ЦНС, ЖКТ или плаценты.

Строительным материалом для биосинтеза стероидных гормонов служит ХС, который поступает в основном из кровотока и частично образуется из ацетата в коре надпочечников. В процессе стероидогенеза ХС путем последовательных, контролируемых ферментами (гидроксилазы, дегидрогеназы и изомеразы) реакций, подвергается серии биохимических превращений, суть которых сводится к модификации стероидного каркаса — сокращению боковой цепи ядра, введению двойных связей, гидроксильных и кетонных групп. Стимулируют синтез стероидов тропные гормоны гипофиза (АКТГ, ФСГ и ЛГ), которые путем активации аденилатциклазы вызывают повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (АМФ) и тем самым приводят в действие ферменты, катализирующие образование стероидных гормонов. В результате серии превращений из холестерина образуются глюкокортикоиды, минералокортикоиды, андрогены, эстрогены и прогестины. Скорость синтеза стероидов определяется активностью ферментов, катализирующих различные этапы стероидогенеза и локализованных в митохондриях, микросомах и цитозоле

эндокриноцитов. Вскоре после синтеза стероидные гормоны проходят через клеточную мембрану и покидают вырабатывавшие их клетки.

Катехоламины представляют собой модифицированную молекулу тирозина и вырабатываются клетками мозгового слоя надпочечников. Кроме того, ряд из них образуется в нервных окончаниях симпатических волокон и в головном мозге. Синтез катехоламинов осуществляется в специфических хромоаффинных гранулах, которые содержат комплексы гидроксилирующих и декарбокксилирующих ферментов и НАДФ. В процессе биосинтеза тирозин, посредством серии ферментативных реакций, сначала превращается в диоксифенилаланин, затем в дофамин и далее в норадреналин и адреналин. Синтезированные адреналин и норадреналин хранятся в секреторных гранулах, связаны с белком хромогранинном и АТФ. Высвобождение содержимого гранул происходит путем экзоцитоза.

Тиреоидные гормоны (T_3 , T_4) образуются в ЩЖ. Основой для их синтеза являются йод и аминокислота тирозин, входящая в состав тиреоглобулина. Процесс синтеза начинается с захвата и окисления йода фолликулярными клетками. На следующем этапе осуществляется органическое связывание (органификация) молекулярного йода с аминокислотой тирозином, последующим вытеснением из ее структуры атомов водорода и последовательным образованием монойодтирозина и дийодтирозина. Заключительным этапом синтеза тиреоидных гормонов служит связывание йодированных остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина. При этом конденсация двух дейодированных остатков тирозина приводит к образованию тироксина, а связывание 3,5-дийодтирозина и 3-монойодтирозина приводит к образованию T_3 . Синтезированные тиреоидные гормоны попадают в кровоток, где связываются с белками крови (тироксинсвязывающий глобулин, тироксинсвязывающий преальбумин и альбумин), превращаясь в неактивную форму.

Запасы гормонов в клетках различных эндокринных желез широко варьируют. Как правило, в организме запасаются только небольшие количества гормонов, которые хранятся в цитоплазматических секреторных гранулах соответствующих эндокринных клеток. Так, например, небольшой запас полипептидных гормонов имеют гипофиз и эндокринная часть поджелудочной железы (ПЖ). Выработка гормонов эндокринными железами возрастает в ответ на соответствующую стимуляцию. Запасы стероидных гормонов в организме практически отсутствуют, и только небольшое количество

жирорастворимых стероидов некоторое время может сохраняться в мембранах эндокринных клеток. Зато в соответствующих железах депонируется достаточное количество предшественника стероидов — ХС, который под влиянием внутриклеточных ферментных систем способен быстро превращаться в соответствующий гормон и поступать в кровь. При этом существует как минимум два важных исключения из концепции ограниченного хранения и продукции гормонов по требованию. Это относительно большие запасы T_4 в фолликулах ЩЖ в виде йодированных компонентов белка тиреоглобулина, которые обеспечивают поддержание состояния эутиреоза даже в условиях длительного дефицита йода, и высокое содержание витамина D в жировой ткани, обеспечивающее защиту от инсоляции.

Процессы синтеза и секреции гормонов присущи самим клеткам эндокринных желез и могут происходить в различных режимах. Роль регуляторов состоит лишь в изменении интенсивности секреторного процесса. Для многих желез характерна секреция небольших количеств гормона, осуществляемая в постоянном режиме (базальная секреция). Уровень базальной секреции может изменяться под воздействием сигналов, стимулирующих (стимулированная секреция) или подавляющих наработку и высвобождение гормона. Пики стимулированной секреции гормонов связаны с постоянно меняющимися факторами внешней и внутренней среды. Кроме кратковременных изменений скорости секреции, организму присущи более длительные циклы секреторной активности. Ритм секреции гормона может быть связан с состояниями сна или бодрствования, с менструальным циклом, беременностью и т.д. Ритмы гормональной секреции широко варьируются во времени и по интенсивности. Например, величина секреции гормонов может значительно меняться в течение минут и часов (пульсирующая секреция ЛГ и инсулина), либо на протяжении дня (циркадные колебания в системе «АКТГ-кортизол»), либо в течение недель (менструальный цикл) или еще более длительных периодов времени (сезонные колебания продукции T_4). При этом характер секреции гормонов существенно зависит и от возраста человека, примером чего служит резкое усиление гонадотропной секреции во время сна, наблюдающееся в период полового созревания, но не характерное для пожилых людей. Гормональные ритмы могут быть нейрогенными, связанными с воздействием факторов окружающей среды или, в некоторых случаях, модулироваться самими гормонами.

Секреция гормонов тесно увязана с их синтезом. При этом степень сопряженности определяется химической природой гормона и особенностями механизмов его секреции. Секреторные механизмы у гормонов с различной химической структурой имеют особенности. Так, для стероидных гормонов характерна относительно свободная диффузия через все биологические мембраны. Секреция белково-пептидных гормонов и катехоламинов происходит путем освобождения гормонов из клеточных секреторных гранул, а тиреоидных гормонов — из белково-связанной формы. Основным способом секреции белково-пептидных гормонов и катехоламинов является экзоцитоз. Наряду с этим возможна секреция путем диффузии синтезирующихся молекул гормона по градиенту концентрации в плазму крови. В последнем случае процессы секреции, как правило, соответствуют скорости биосинтеза гормона, и интенсивность секреции во многом определяется скоростью кровотока в железе.

Транспортировка синтезируемых и секретируемых эндокринными железами гормонов в кровь, лимфу и межклеточную жидкость осуществляется по-разному и зависит, прежде всего, от того, является ли перемещаемый гормон гидрофильным или нет. Большинство образованных водорастворимых гормонов (гормоны пептид-аминокислотной группы) циркулируют в плазме в растворенном виде. Гормоны ЩЖ и менее растворимые стероидные гормоны транспортируются иначе — в связанной с белками-переносчиками форме. Транспортируемый в связанном состоянии гормон, с одной стороны, не подвергается воздействию присутствующих в крови инактивирующих систем, а с другой — гормон «запасается» в крови и, при необходимости, оказывается легкодоступным для своих тканей-мишеней. Кроме связанных фракций, в крови постоянно присутствует свободный гормон, доля которого составляет не более 10% от его общего содержания в крови. Именно свободный, или несвязанный (активный), гормон обладает способностью связываться с белками-рецепторами в клетках, входит в клетку-мишень или взаимодействует с ней, а также подвергается дальнейшим метаболическим превращениям.

В норме транспортная система находится в состоянии динамического равновесия, под которым подразумевается, что небольшая часть гормона переносится с кровью в активном (свободном) состоянии, а другая, большая часть, в связанной (неактивной) форме. При этом система функционирует по принципу обратной связи.

Непременным условием поддержания равновесия является наличие доступного в любой момент времени определенного количества гормона, находящегося в активной форме по отношению к ткани-мишени и источнику собственной продукции.

В случае перемещения свободного гормона в клетку-мишень его место сразу замещается гормоном, высвободившимся из комплекса с транспортным белком, приводя к восстановлению концентрации активной формы гормона в крови. В результате снижения количества связанного с транспортным белком гормона и увеличения количества специфического связывающего белка устанавливается новый уровень равновесия, при котором посредством контролирующего механизма обратной связи запускается секреция гормона эндокринной железой, что восстанавливает его исходный уровень.

Находясь в связанном с белками плазмы состоянии, гормоны не проявляют своей биологической активности, благодаря чему поддерживается низкий физиологический уровень свободного гормона в крови. При этом комплексобразователям отводится особая роль предотвращать возможность избыточного присутствия гормона. Реализация достаточного влияния столь низких концентраций гормонов на органы или ткани-мишени обеспечивается несколькими адаптационными механизмами. Первым из них служит наличие на основных клетках-мишенях большого числа специфических рецепторов, которые обладают высоким сродством к гормону и активно захватывают его молекулы из кровотока. Кроме того, гормоны могут также доставляться к специфической мишени через систему ограниченной циркуляции. Глюкагон, например, высвобождается из ПЖ в систему воротной вены и поступает к глюкагоновым рецепторам печени в относительно высоких концентрациях. Третьим механизмом усиления гормонального влияния является непосредственная диффузия гормона в близлежащие клетки (паракринный эффект). Следующим механизмом фокусирования действия гормона может служить местное образование гормона из предшественника, или прогормона, циркулирующего в крови. Особенно ярко роль специфического связывания гормонов проявляется при беременности, когда секреция гормонов в организме матери резко возрастает. Соответственно в 3–5 раз повышается и концентрация специфических связывающих глобулинов, обеспечивая оптимальный гормональный баланс в системе «мать—плод» и предотвращая организм от гормональной дисфункции.

Механизм специфического действия гормонов на соответствующие органы-мишени до настоящего времени окончательно не ясен. Ранее полагали, что конкретный гормон имеет одну специфическую для него ткань-мишень и свой собственный механизм действия. Сейчас известно, что большинство гормонов прямо или опосредованно воздействуют на различные ткани через взаимодействие с другими гормонами. При этом, несмотря на то что процесс распознавания гормоном своих тканей-мишеней является строго специфичным, обусловленным присутствием в клетках гормональных рецепторов, для механизма действия различных гормонов характерно наличие общих этапов.

Для большинства гормонов пептидной и полипептидной группы клеточная мембрана, как правило, непроницаема, и поэтому их действие начинается со связывания с рецептором на наружной поверхности клеточной мембраны. Рецепторы этих гормонов представлены трансмембранными белками, имеющими внешний лиганд, или гормон-связывающий домен. Структура плазматических рецепторов различается в зависимости от числа фрагментов, из которых состоит трансмембранный сегмент рецептора. Трансмембранная часть рецептора фиксирует его молекулу. Другой компонент рецептора (внутриклеточный) инициирует передачу сигнала (трансдукцию), когда гормон связывается с рецептором. В результате взаимодействия гормона с внеклеточным доменом специфического рецептора его внутриклеточные домены, конформируясь, приобретают способность взаимодействовать с так называемыми нуклеотидрегуляторными или G-белками. В зависимости от того, усиливающее или тормозящее влияние эти белки оказывают на превращение гуанозинтрифосфата (ГТФ) в гуанозиндифосфат (ГДФ), их подразделяют на стимулирующие (G_s) либо ингибирующие белки соответственно. Каждый G-белок состоит из трех субъединиц, которые диссоциируют при образовании гормонрецепторного комплекса. Образующиеся при этом α -субъединицы либо из G_s -белка, либо из G_i -белка соответственно стимулируют или ингибируют каталитическую единицу рецептора, которая может быть представлена такими ферментами, как аденилатциклаза, гуанилатциклаза, фосфолипаза C или различные протеинкиназы.

Стероидным гормонам, витамину D и гормонам ШЖ для пересечения плазматической или ядерной мембраны специфический транспортный белок не требуется, поскольку основным местом их действия служит ядро клетки, где расположены высокоаффинные

рецепторные молекулы. Среди семейства ядерных рецепторов имеются и такие, для которых пока не обнаружены вещества, с ними взаимодействующие (лиганды). Любой ядерный рецептор содержит А и В компоненты, отвечающие за специфическую активацию транскрипции и С-терминальный конец белковой молекулы, служащий участком связывания гормона. Внутриклеточные рецепторы после образования гормонрецепторного комплекса приобретают способность влиять на метаболизм клетки, в том числе на процесс транскрипции определенных участков ДНК. Ядерные рецепторы стероидов сначала связывают свои гормоны, а затем сами связываются гормончувствительными элементами ДНК своих генов-мишеней. Таким образом, присутствие гормона на рецепторе приводит к модификации (подавлению или облегчению) транскрипции гена. При этом в любом случае гормональный сигнал приводит к изменениям синтеза белка в клетке-мишени. Возможно, что эффекты гормонов, взаимодействующих с внутриклеточными рецепторами, не исчерпываются влиянием на ядерную ДНК, а могут реализоваться на внетранскрипционных и внеядерных уровнях. Гормональные рецепторы не только регулируют эффекты гормонов, но и сами служат объектом регуляции. Количество гормональных рецепторов подвержено значительным суточным колебаниям и определяется либо изменением сродства рецепторов к гормону, либо способностью самих гормонов обратимо изменять количество или активность своих рецепторов.

Специфические эффекты гормонов в клетках-мишенях опосредуются тремя основными механизмами: прямым влиянием на мембранные процессы, системами внутриклеточных «вторых посредников» и действием на клеточное ядро. Гормоны могут прямо влиять на плазматические мембраны клеток, меняя их проницаемость по отношению к ионам, либо изменять скорость транспорта определенных веществ. Взаимодействие гормона и специфического мембранного рецептора ведет к изменению структуры самой мембраны и активности переносчиков, активации специфических мембранных «помп» и «каналов».

В осуществлении внутриклеточных эффектов многих гормонов, взаимодействующих с рецепторами, локализованными на плазматической мембране, принимают участие ряд «вторичных мессенджеров», или передатчиков, таких как цАМФ, циклический гуанидинмонофосфат (цГМФ), производные фосфатидилинозитола, эйкозаноиды и внутриклеточные ионы кальция. Образование вто-

ричных передатчиков для разных гормонов происходит при активации различных ферментных систем. Так, в образовании вторичных мессенджеров для гонадолиберина, тиролиберина, дофамина и паратгормона (ПТГ) участвуют системы фосфолипаз С, инозитол трифосфат, Ca^{2+} -зависимая протеинкиназа С. Инсулин опосредует свое действие через тирозинкиназу, а предсердный натрийуретический гормон через гуанилатциклазу. Такие гормоны, как кортиколиберин, соматолиберин, ЛГ, ФСГ, тиреотропин и кортикотропин оказывают гормональное действие через активирование рецептора посредством стимуляции цАМФ. Для многих гормонов, после осуществления взаимодействия с рецептором, характерна активация одновременно сразу нескольких вторичных посредников.

Циклический аденозинмонофосфат образуется под действием фермента аденилатциклазы — одного из компонентов рецепторной аденилатциклазной системы. Аденилатциклазная система рецептора состоит из трех компонентов и включает: рецептор, расположенный на внешней поверхности плазматической мембраны, регуляторный белок (G-белок) с его α -, β - и γ -субъединицами и каталитическую субъединицу (аденилатциклазу), размещенную на внутренней поверхности мембраны. В нестимулированном состоянии все три компонента разобщены между собой, а G-белок связан ГДФ. Комплексование гормона с рецептором вызывает диссоциацию комплекса G-белок–ГДФ и взаимодействие α -субъединицы G-белка с ГТФ и активацию аденилатциклазы с последующим образованием цАМФ. В свою очередь цАМФ активирует специфические цитоплазматические протеинкиназы, состоящие из двух регуляторных и двух каталитических субъединиц. Активированные протеинкиназы приобретают способность фосфорилировать свои собственные белковые субстраты, прежде всего протеинкиназу А, вызывая внутриклеточные эффекты, свойственные различным гормонам. Кроме того, активированный комплекс ГТФ– α -субъединицы G-белка в некоторых случаях регулирует стимуляцию фосфолипазы С, цГМФ, фосфодиэстеразы, Ca^{2+} - и K^{+} -каналов и оказывает угнетающее действие на Ca^{2+} -каналы и аденилатциклазу. Фосфодиэстеразы гидролизуют цАМФ, превращая его в неактивный 5'-АМФ.

Циклический гуанозинмонофосфат образуется вследствие активации другой мембранной каталитической субъединицы — гуанилатциклазы. В отличие от аденилатциклазы, которая связана с гормональным рецептором через G-белки, гуанилатциклаза аналогична рецепторной тирозинкиназе и непосредственно связана

с рецепторной молекулой. Гуанилатциклаза, таким образом, выполняет функцию рецептора и каталитической единицы. Свое биологическое действие через рецепторную гуанилатциклазу и цГМФ реализуют оксид азота и предсердный натрийуретический пептид.

Еще одну систему вторичных посредников составляют производные фосфатидилинозитола, к числу которых относятся инозитол трифосфат и диацилглицерин. Они являются внутриклеточными посредниками таких гормонов, как гистамин, простагландины, вазопрессин, окситоцин, ПТГ, ангиотензин II и катехоламины, и др. Инозитолтрифосфатная система вторичных мессенджеров может активироваться либо через регуляторный белок, либо через фосфотирозинные белки. Комплексообразование гормона со своим рецептором в обоих случаях активирует мембранный фермент фосфолипазу С, которая гидролизует мембранный фосфатидилинозитол-4,5-бифосфат (ФИ-Ф2) с образованием инозитол трифосфата и диацилглицерина. Инозитол трифосфат осуществляет действие через собственные специфические тетрамерные рецепторы, способствуя повышению уровня внутриклеточного кальция за счет его мобилизации из эндоплазматической сети. Возрастание концентрации кальция индуцирует образование простагландинов, являющихся потенциальными стимуляторами цАМФ. Роль диацилглицерина заключается в активации специфических протеинкиназ (протеинкиназы С), которые фосфорилируют определенные внутриклеточные белки, способные влиять на разнообразнейшие процессы как в цитоплазме, так и в ядре клетки, ответственные за конечный биологический эффект гормона. Мобилизация ионов кальция является важным механизмом регуляции многочисленных метаболических процессов в клетке. Концентрация свободного кальция во внеклеточной жидкости выше, чем внутри клетки. Такой градиент кальция поддерживается работой многочисленных кальциевых каналов, насосов и транспортеров. Свободный кальций, выполняющий роль вторичного мессенджера, поступает из внеклеточной жидкости через кальциевые каналы плазматической мембраны клетки или высвобождается внутриклеточно из связанного с белками состояния. В результате гормонрецепторного взаимодействия растет содержание внутриклеточного уровня свободного кальция, который вступает в связь с кальмодулином, превращает его в активную форму и оказывает влияние на кальций-чувствительные белки или ферменты, ответственные за соответствующий биологический эффект гормона. Снижение уровня

внутриклеточного кальция обеспечивается работой кальциевого насоса. Этот процесс сопровождается переходом кальмодулина в неактивную форму и восстановлением состояния функционального покоя в клетке. Важнейшая роль принадлежит кальцию в регуляции активности различных протеинкиназ, в частности кальций-кальмодулинзависимой протеинкиназы, которая необходима при передаче нервного сигнала. Кальций-кальмодулиновый комплекс способен взаимодействовать со многими белками, включая различные протеинкиназы, среди которых могут быть и цАМФ-зависимые. Возрастание уровня цАМФ может приводить к росту цитоплазматической концентрации кальция, что, в свою очередь, снижает уровень цАМФ.

В качестве системы вторичных мессенджеров в настоящее время рассматриваются простагландины, поскольку установлено, что они не только синтезируются в ответ на действие гормонов, но и способны стимулировать образование циклических нуклеотидов. Показано, что комплексообразование гормона с рецептором может сопровождаться активацией фосфолипазных ферментов, превращающих фосфолипидные предшественники в дигомо- γ -линоленовую и арахидоновую кислоты. В результате дальнейших превращений образуются соединения семейства эйкозаноидов, среди которых наиболее известными считаются простагландины. Образование простагландинов происходит путем последовательного образования нестабильных эндоперекисей и тромбоксанов. На завершающем этапе биологически активные нестабильные соединения превращаются в стабильные производные тромбксана В и простациклин. Если простагландины и тромбоксаны действуют, главным образом, как внутриклеточные посредники, то простациклин и образующиеся из арахидоновой кислоты активные соединения класса лейкотриенов выделяются из клеток в кровь и могут считаться гормонами.

Рецепторы к гормонам ЩЖ и коры надпочечников локализованы внутриклеточно. Действие этих гормонов опосредуется гормонорецепторным комплексом, который активирует или инактивирует специфические гены, связываясь со специфическими областями ядерной ДНК. Рецепторы стероидов имеют 4 домена. Аминотерминальный домен определяет особенности рецепторного ответа и характеризуется высокой степенью фосфорилирования. Гормон-связывающий домен обеспечивает связывание гормона, процессы димеризации и регуляции функции других

доменов. Карбоксилтерминальный домен также участвует в процессах гетеродимеризации, взаимодействует с различными транскрипционными факторами, включая проксимальные промоторы белков. ДНК-связывающий домен характеризуется тремя интронами, два из которых имеют так называемые «цинковые пальцы», богатые основными аминокислотами и цистеином. Первый «цинковый палец» определяет специфичность связывания рецептора с ДНК, а второй — стабилизирует рецептор при связывании ДНК с элементом гормонального ответа. Для большинства генов, регулируемых гормонами, характерно присутствие нуклеотидов со сходными последовательностями, которые играют роль гормоночувствительных элементов и способны связывать комплексы «гормон—рецептор». В результате этого взаимодействия на ДНК-мишени меняется процесс транскрипции и в итоге синтезируется молекула нужного белка. Рецепторы тиреоидных гормонов, в отличие от рецепторов стероидов, связываются с ядерной ДНК в отсутствие гормона, вызывая обычно подавление транскрипции. Конформационные изменения, в результате которых рецептор тиреоидных гормонов приобретает свойство активировать транскрипцию, возникают только после связывания с соответствующим гормоном. Роль и влияние гормонов в процессе синтеза белка не ограничивается участием только на этапе транскрипции кода с ДНК на РНК. Доказано, что гормоны могут оказывать влияние и на этапе трансляции кода с мРНК при синтезе белка на рибосомах.

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

После реализации своего специфического воздействия на внутриклеточные эффекторные элементы биологически активный гормон выводится из крови. Этот процесс включает в себя распад гормональной молекулы (инактивацию) и последующее выведение из организма неактивных метаболитов гормона. Основными органами, ответственными за инактивацию и экскрецию гормонов и их

метаболитов, являются печень и почки. Однако часть гормонов разрушается в самих тканях-мишенях.

Основная масса белково-пептидных гормонов накапливается и затем разрушается в печени с помощью специфических протеолитических ферментов, которые воздействуют на отдельные пептидные связи, вызывая расщепление крупных молекул на более мелкие части. Ферменты, расщепляющие пептидную цепочку на отдельные фрагменты, локализованы и фиксированы на мембранах клеток. Второй путь деградации белково-пептидных гормонов может быть связан с процессом интернализации гормонорецепторного комплекса и влиянием на него лизосомных ферментов.

Инактивация стероидных гормонов осуществляется путем восстановления двойной связи в А-кольце стерана и гидроксирования углеродных атомов. Неактивные гидрофобные метаболиты стероидных гормонов превращаются в печени в растворимые парные соединения — эфиры серной и глюкуроновой кислоты. Большая часть метаболитов стероидных гормонов выводится из организма с мочой. Незначительное количество конъюгатов с желчью поступает в кишечник, где гидролизуются, и метаболиты стероидов вновь поступают в кровь.

Значительная роль в инактивации катехоламинов принадлежит окислительному дезаминированию, которое обеспечивается воздействием фермента моноаминоксидазы, располагающегося на мембране митохондрий клеток. Продукты ферментных превращений моноаминов выводятся с мочой. Деградация катехоламинов (адреналин, норадреналин, дофамин и др.) осуществляется посредством метилирования и дезаминирования молекулы.

Инактивация тиреоидных гормонов осуществляется путем поэтапного дейодирования, окислительного дезаминирования и декарбоксилирования боковых цепей молекулы. Неактивные метаболиты тиреоидных гормонов удаляются с желчью.

Необходимо подчеркнуть, что и печень, и почки не только инактивируют гормоны и выводят их метаболиты из организма, но и, напротив, обладают способностью превращать ряд неактивных соединений в биологически активные гормоны.

Регуляция деятельности эндокринных желез осуществляется разнообразными регуляторами, вызывающими изменение функционального состояния эндокринной системы в зависимости от динамически меняющихся физиологических потребностей организма. Классическими эндокринными регуляторами являются гормоны,

попадающие в кровоток и воздействующие на периферические эндокринные железы (тропные гормоны гипофиза) или гормоны самих периферических желез внутренней секреции, влияющие на органы и ткани-мишени. Помимо собственно эндокринных регуляторов, оказывающих влияние на функциональное состояние эндокринных клеток, выделяют нейрокринные, нервные, аутокринные, паракринные и метаболические регуляторы. Нейрокринные регуляторы представляют собой гипоталамические статины и либерины — нейропептиды, которые выделяются нервными окончаниями и поступают в кровоток воротных вен гипофиза. К ним также относят некоторые амины, например дофамин и серотонин, поступающие в кровь воротных вен гипофиза. Прямую нервную регуляцию функционального состояния эндокринных клеток осуществляют, например, норадреналин и серотонин, ответственные за синаптическую передачу нервного импульса. Прямая нервная регуляция функции секреторных клеток характерна лишь для гипоталамуса и мозгового слоя надпочечников и эпифиза. К аутокринным регуляторам относятся высвобождающиеся из клетки биологически активные вещества и гормоны, влияющие на ее функциональную активность. Паракринные регуляторы воздействуют только на клетки, расположенные между собой в тесном контакте, осуществляя воздействие через внутриорганный микрососудистую систему либо непосредственно через межклеточную жидкость. Типичным метаболическим регулятором гормональной активности является глюкоза, специфически влияющая на скорость секреции инсулина и глюкагона. В качестве метаболических регуляторов могут также выступать аминокислоты и жирные кислоты, поступающие из кишечника и влияющие на скорость секреции, прежде всего гастроинтестинальных гормонов. Наряду с факторами прямого контроля функционального состояния желез, важнейшую роль в их деятельности играют механизмы саморегуляции. В постоянно меняющихся условиях жизнедеятельности организма изменяется и потребность различных органов и тканей в соответствующих гормонах. Эндокринная система мгновенно реагирует на возрастающую потребность организма в том или ином гормоне, начиная вырабатывать его в повышенных количествах. Однако после того как эффекторные органы получают необходимое количество гормона, необходимость в его повышенной продукции отпадает. Ответ на вопрос о том, каким же образом происходит саморегуляция системы, был дан в 1933 г. видным отечественным ученым

М.М. Завадовским, который сформулировал ключевой принцип регуляции, благодаря которому обеспечивается поддержание эндокринной системы в сбалансированном состоянии — принцип контроля выработки и секреции гормонов по механизму обратной связи. Согласно этому принципу, всякое повышение уровня гормона вызывает подавление секреторной активности эндокринной железы либо за счет прямого влияния гормона на железу, либо опосредованно через вышележащие регуляторные центры. Достижение конечного результата в системе саморегуляции может быть достигнуто двумя путями. Первый состоит в стимуляции с целью увеличения количества конечного уровня гормона или повышения активности его эффекта, второй — в угнетении системы с целью уменьшения количества конечного продукта или биологической активности. Первый путь принято именовать положительной обратной связью, а второй — отрицательной обратной связью. Примером положительной обратной связи может служить стимуляция секреции ЛГ эстрадиолом перед овуляцией, а отрицательной обратной связи — снижение секреции тиреотропина в гипофизе в ответ на повышение концентрации T_4 в плазме крови.

Повседневная жизнедеятельность организма представляет собой процесс комплексного функционирования многочисленных саморегулируемых систем. Нейроэндокринная регуляция этих систем осуществляется по принципу обратной связи на четырех различных, однако четко разграниченных уровнях, представленных ЦНС, гипоталамусом, гипофизом, эндокринными железами. Соответственно уровню регуляции различают длинную, короткую и ультракороткую петли обратной связи. Взаимодействие периферической эндокринной железы с гипофизарными и гипоталамическими центрами посредством влияния на них и приводящее к изменению концентрации гормонов в крови именуется длинной цепью обратной связи. Под короткой цепью понимают такое взаимодействие, когда повышение гипофизарного тропного гормона (например, тиреотропина) модулирует и изменяет секрецию и высвобождение гипофизотропного гормона (тиреолиберина). Благодаря ультракороткой петле обратной связи осуществляется взаимодействие в пределах гипоталамуса, когда высвобождение одного гипофизотропного гормона влияет на процессы секреции и высвобождения другого гипофизотропного гормона.

Система регуляции секреции гормонов по механизму обратной связи на самом деле представляется гораздо более сложной. Регуляция секреции, например, гормона роста носит многоступенчатый характер. Так, повышение концентрации СТГ в крови сопровождается увеличением продукции печенью ИФР, индуцирующих секрецию соматостатина гипоталамусом, а соматостатин в свою очередь возвращает к нормальному уровню содержание в крови гормона роста. Несомненно, что по мере обогащения новыми знаниями наши представления о сложном процессе саморегуляции будут меняться. Сегодня известно, что практически для каждого гормона, вырабатываемого передней долей гипофиза, имеется рилизинг-гормон гипоталамуса. Вместе с тем ингибирующие гормоны гипоталамуса известны лишь для отдельных гипофизарных гормонов. Далеко не всегда гормон регулирует секрецию только одного гормона. Например, один гипоталамический рилизинг-гормон может стимулировать высвобождение сразу двух гормонов гипофизом (образование ЛГ и ФСГ под влиянием гонадолиберина), а один тропный гормон гипофиза — сразу два гормона периферической эндокринной железой (образование T_4 и T_3 в результате воздействия ТТГ).

В осуществлении механизма обратной связи, помимо гормонов, участвуют и различные продукты метаболизма. Примером может служить влияние уровня гликемии на секрецию инсулина и глюкагона. Необходимо отметить, что один гормон может реагировать на два функционально связанных метаболита и восстанавливать их соотношение в крови. Так, секреция альдостерона разнонаправленно реагирует в ответ на повышение уровней ионов калия и натрия, поддерживая их физиологический баланс в организме.

Эндокринная регуляция в организме, помимо вертикальных взаимодействий (гипоталамус—гипофиз—периферическая железа) характеризуется и горизонтальными связями. В гипоталамусе они представлены многочисленными комиссуральными путями, связывающими нейроэндокринные ядра, и анастомозами между капиллярами сосудов, идущими к аденогипофизу и нейрогипофизу. Типичной разновидностью горизонтальных связей служат тесные взаимодействия между различными гормонами на уровне рецепторной регуляции, способствующие оптимизации регуляторных процессов в клетках-мишенях и обеспечивающие возможность компенсаторных реакций. Наличие отрицательной обратной связи между цАМФ и внутриклеточной концентрацией ионов кальция

подтверждает существование дополнительных механизмов обратной связи, функционирующих внутри клеток (внутренние петли) желез внутренней секреции. Непрерывный процесс расширения наших знаний и совершенствования методов научных исследований непременно будет способствовать открытию все новых механизмов, принимающих участие в саморегуляции многочисленных систем, обеспечивающих повседневную жизнедеятельность организма.

В общем виде эндокринная система объединяет в себе железы внутренней секреции (источники продукции гормонов), кровь, доставляющую гормоны к месту их биологического эффекта, места разрушения и выведения гормонов, а также петли обратных связей. Наличие нарушений хоть одной из этих составляющих приводит к появлению клинических симптомов поражения эндокринной системы. Подавляющее большинство заболеваний эндокринной системы обусловлены недостаточной секрецией какого-либо гормона, либо его избыточной продукцией, либо какими-либо анатомическими изменениями эндокринной железы или ткани-мишени. В ряде случаев, например при опухоли гипофиза, у одного и того же пациента могут быть задействованы все три механизма. В патогенезе эндокринных расстройств имеют значение резистентность тканей к действию гормона, секреция аномального гормона, патология транспорта и метаболизма гормонов и различные сочетания нескольких эндокринных нарушений.

Процессы образования, метаболизма и содержания гормонов в крови даже в норме подвержены значительным колебаниям во времени. Поэтому, говоря о гормональной недостаточности, подразумевают длительно (хронически) существующий дефицит того или иного гормона. В зависимости от того, повреждением какого уровня регуляции обусловлены клинические проявления, выделяют первичную, вторичную и третичную недостаточность гипофиз-зависимых эндокринных желез. При первичной недостаточности железы развитие клинических проявлений гипофункции обусловлено разрушением самой периферической эндокринной железы. При вторичной — связано с дефицитом конкретного тропного гормона гипофиза. В случае третичной недостаточности гипофункция эндокринных желез вызвана недостатком гипоталамических стимуляторов соответствующих гипофизотропных гормонов. Причин, ведущих к развитию гормональной недостаточности, весьма много. Наиболее распространенной является аутоиммунное разру-

шение железистой ткани (СД 1-го типа, аутоиммунный тиреозит, первичная недостаточность надпочечников и первичный гипогонадизм). Иногда к разрушению или частичному повреждению эндокринных органов, сопровождающихся развитием гиподисфункции, приводят инфекции (туберкулез надпочечников), неопластические процессы (опухоль гипофиза), наследственность (врожденная дисфункция коры надпочечников), интоксикации (алкогольный гипогонадизм). Нередко причиной возникновения гормональной недостаточности становятся медицинские вмешательства (хирургическое удаление и деструкция железы в результате химиотерапии и облучения). Клиническая картина заболевания может быть обусловлена дефицитом какого-то одного гормона (СД 1-го типа вследствие дефицита инсулина), выпадением сразу нескольких гормональных функций (гипопитуитаризм) или всех (пангипопитуитаризм) гормонов гипофиза. С целью коррекции при недостаточности эндокринных желез в большинстве случаев используется постоянная гормональная заместительная терапия (ГЗТ).

Гиперфункция эндокринных желез может возникать в результате разнообразных механизмов. Чаще всего гиперсекреция вызывается усилением продукции гормона той железой, которая вырабатывает данный гормон в норме (гиперкортицизм, тиреотоксикоз). Причиной такой гиперфункции может быть чрезмерная стимуляция эндокринной железы физиологическими (гиперкортицизм при болезни Иценко—Кушинга) или патологическими (тиреотоксикоз при болезни Грейвса—Базедова) факторами. В последнем случае циркулирующие в крови вещества (тиреостимулирующие иммуноглобулины) имитируют структуру гормона и благодаря этому связываются с его рецептором (рецепторами тиреостимулирующего гормона), запуская цепь биологических процессов, аналогичную той, которую вызывал бы истинный гормон, вызывая в итоге избыточную тиреоидную активность. Появление избытка гормона в крови может быть связано с его продукцией тканями (обычно при их злокачественном перерождении), которые в норме не вырабатывают гормоны, т.е. не относятся к эндокринным органам в обычном понимании этого термина. Примером может служить гиперпродукция кортикотропина при синдроме эктопированного АКТГ, вызванного овсяно-клеточным раком легкого. Другим примером эктопической гиперпродукции гормонов может служить тиреотоксикоз при опухоли яичника, происходящей из эктопированной ткани ЩЖ в результате секреции гормонов

эмбриональной тканью. Избыточное гормонообразование (с соответствующей клинической симптоматикой) может быть следствием усиленного образования гормона в периферических тканях из имеющих в крови предшественников. От эктопической продукции гормонов эта ситуация отличается тем, что такие ткани и в норме обладают способностью превращать предшественник в гормон, но эта способность ограничена доступностью предшественника. Наконец, в ряде случаев причиной клинических проявлений гиперфункции может служить передозировка гормональных препаратов, используемых с целью заместительной терапии.

Реакция ткани-мишени на воздействие гормона может отсутствовать. Подобное состояние возникает в случае развития гормональной резистентности. К возникновению подобного синдрома могут приводить аномальные изменения поверхности клетки и внутриклеточных рецепторов, различные нарушения метаболизма гормона в клетке или какие-либо дефекты передачи сигнала, оказывающие воздействие на функцию гормона. Чаще всего она вызвана патологией гормональных рецепторов (снижением их числа или сродства к лиганду) или появлением факторов, препятствующих связыванию гормона со своим рецептором. В роли этих факторов выступают либо антитела к самому гормону, надежно связывающие и удерживающие гормон в крови, лишая возможности вступить во взаимодействие с рецептором (антиинсулиновые антитела), либо антитела к рецептору гормона, которые блокируют рецептор, не оставляя на нем мест, способных связать имеющийся гормон (аутоантитела, блокирующие рецептор ТТГ). Кроме того, к возникновению гормонорезистентности могут приводить нарушения пострецепторных внутриклеточных механизмов (на уровне G-белков или ферментов). Развитие синдрома резистентности к действию гормона может быть следствием наследственной и генетической предрасположенности, отсутствия клеток-мишеней из-за эмбриональных нарушений, а в ряде случаев носить приобретенный характер (ожирение). Характерной чертой всех состояний, обусловленных резистентностью к гормонам, является клиническая симптоматика гормональной недостаточности на фоне повышенного или нормального содержания соответствующего гормона в крови.

Необходимо отметить, что возникновению как гиперфункции, так и снижению функциональной активности может способствовать продукция аномальных гормонов. Так, известна описан-

ная японскими учеными особая форма СД, связанная с секретцией аномальной молекулы инсулина. Высокий уровень гликемии у больных в данном случае обусловлен невозможностью аномального гормона комплексоваться с инсулиновым рецептором. К аномальным гормонам условно можно отнести гормоноподобные вещества, продуцируемые различными опухолями, и аутоантитела, имитирующие эффекты истинных гормонов при взаимодействии с рецепторами.

Тестовые вопросы к главе 1

1. Способностью вырабатывать гормоны не обладают:

1. Гипофиз
2. Почки
3. Слюнные железы
4. Сердце
5. Жировая ткань

Правильный ответ: 3

2. К регуляторам углеводного обмена не относятся:

1. Инсулин
2. Глюкоза
3. Ангиотензин
4. Глюкагон

Правильный ответ: 3

3. К гипофиз-зависимым железам относятся все, кроме:

1. Щитовидная железа
2. Половые железы
3. Надпочечники
4. Паращитовидные железы

Правильный ответ: 4

4. Какие из перечисленных гормонов взаимодействуют с рецепторами, локализованными внутриклеточно:

1. Белковые гормоны
2. Тиреоидные гормоны
3. Катехоламины
4. Нейротрансмиттеры

Правильный ответ: 2

5. Какие из перечисленных гормонов взаимодействуют с рецепторами, расположенными на плазматических мембранах клеток:
1. Белковые гормоны
 2. Тиреоидные гормоны
 3. Половые гормоны
 4. Кальцитриол

Правильный ответ: 1

6. Строительным материалом для биосинтеза стероидных гормонов служит:
1. Лептин
 2. Холестерин
 3. Osteocalcin
 4. Тирозин
 5. Аланин

Правильный ответ: 2

7. Исходным субстратом для синтеза катехоламинов служит:
1. Лептин
 2. Холестерин
 3. Osteocalcin
 4. Тирозин
 5. Аланин

Правильный ответ: 4

8. Реализация влияния низких концентраций гормонов на ткани-мишени обеспечивается всеми механизмами, кроме:
1. Наличие на клетках-мишенях специфических рецепторов
 2. Комплексообразование гормона с белком
 3. Непосредственная диффузия гормона в близлежащие клетки
 4. Местное образование гормона из предшественника, циркулирующего в крови

Правильный ответ: 2

9. Среди представленных соединений на роль «вторых посредников» могут не претендовать:
1. Циклический аденозинмонофосфат
 2. Циклический гуанидинмонофосфат
 3. Внутриклеточные ионы кальция

4. Производные фосфатидилинозитола
5. Циклопентанпергидрофенантрен

Правильный ответ: 5

10. Наиболее распространенной причиной гипофункции эндокринной железы является:

1. Инфекции
2. Неопластические процессы
3. Аутоиммунное повреждение
4. Наследственность
5. Интоксикации

Правильный ответ: 3

11. Продукция аномальных гормонов может приводить к:

1. Возникновению гиперфункции эндокринной железы
2. Возникновению гипофункции эндокринной железы
3. Гипер- либо к гипофункции эндокринной железы
4. Не влияет на функциональное состояние

Правильный ответ: 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

(в соавт. с *Д.В. Кадиным* и *О.Ю. Степановой*)

2.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

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

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

Гипофиз окружен твердой мозговой оболочкой, листок которой образует диафрагму, прикрывающую вход в турецкое седло. Гипофиз соединяется с мозгом ножкой, которая проходит через отверстие в диафрагме турецкого седла и состоит из нервных волокон, идущих от гипоталамуса в заднюю долю гипофиза.

В гипофизе выделяют две доли, которые развиваются из двух разных зачатков, — переднюю долю (аденогипофиз) и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз развивается из эпителия дорсальной стенки ротовой полости зародыша, которая имеет вид пальцевидного выроста (карман Ратке). Это эктодермальное выпячи-

вание растет в сторону дна будущего III желудочка. Навстречу ему от нижней поверхности второго мозгового пузыря (будущее дно III желудочка) вырастает отросток, из которого развивается серый бугор, воронка и задняя доля гипофиза. Карман Ратке закрывается растущими долями гипофиза и впоследствии превращается в тонкую щель (щель Ратке). Это небольшое пространство может сохраняться у взрослого человека в виде кисты, которая обычно располагается супраселлярно. Рост и пролиферация эпителия, которым выстланы эти кисты, нередко приводит к формированию опухолей гипофиза — краниофарингиом.

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

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

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

С помощью гистохимических, электронно-микроскопических и иммунофлюоресцентных методов в аденогипофизе выделено 5 типов клеток, секретирующих шесть гормонов, а также секреторно-неактивные клетки (табл. 2.1).

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

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

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

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

Таблица 2.1

**Функциональная и морфологическая характеристика
клеток аденогипофиза**

Гистологическая характеристика клеток	Тип клеток	Содержание от общего количества гормонально-активных клеток, %	Вырабатываемый гормон
Ацидофильные	Лактотрофы	10–25	Пролактин
	Соматотрофы	50	СТГ
Базофильные	Тиротрофы	10	ТТГ
	Кортикотрофы	15	АКТГ, β -ЛПГ
	Гонадотрофы	10	ЛГ, ФСГ
Хромофобные	Секреторно-неактивные	—	—

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

Кровоснабжение аденогипофиза осуществляется верхними гипофизарными артериями (ветви внутренней сонной артерии), которые разделяются в субарахноидальном пространстве вокруг ножки гипофиза и образуют капиллярную сеть в срединном возвышении. Эндотелий капилляров имеет фенестры и свободно пропускает гипоталамические рилизинг-гормоны. Поступление веществ из капилляров в срединное возвышение также осуществляется беспрепятственно, так как оно расположено вне гематоэнцефалического барьера. Капилляры сливаются с образованием 6–10 прямых вен, называемых гипоталамо-гипофизарной портальной системой, которая осуществляет снабжение гипофиза кровью и играет важную роль в системе регуляторных обратных связей. Частично передняя доля гипофиза кровоснабжается из трабекулярных ветвей верхней

гипофизарной артерии. Задняя доля гипофиза получает кровь из нижних гипофизарных артерий.

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

По происхождению и химической структуре гормоны гипофиза и нейропептиды могут быть разделены на три группы. Первая группа включает пептидные гормоны: МСГ, АКТГ, β -ЛПГ (β -липотропный гормон), эндорфины, которые образуются из общего гликопротеидного предшественника—проопиомеланокортина.

Вторая группа гормонов — соматомаммотропины, включает пролактин и СТГ, которые имеют отчетливую гомологичную аминокислотную последовательность и содержат дисульфидные мостики.

Третья группа объединяет гликопротеиновые гормоны: ФСГ, ЛГ, ТТГ, состоящие из двух различных полипептидных цепей (α - и β -субъединицы). Структурное сходство гормонов каждой группы позволяет объяснить некоторую схожесть их биологического действия. Так, СТГ обладает лактогенной активностью, а АКТГ проявляет отчетливый меланоцитостимулирующий эффект.

Гипоталамус, аденогипофиз и периферические железы (ЩЖ, гонады, кора надпочечников) тесно взаимосвязаны посредством обратных регуляторных взаимосвязей.

Для секреции таких гормонов, как ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, требуется стимулирующее влияние соответствующих гипоталамических рилизинг-гормонов, большинство из которых имеет пептидную структуру (табл. 2.2).

Основным гипоталамическим регулятором секреции *тиреотропного гормона* является ТРГ. В крови ТТГ циркулирует в свободном состоянии. Его концентрация, определяемая современными люминесцентными анализаторами, составляет 0,25–3,5 мЕД/л. ТТГ регулирует биосинтез, запасание, секрецию гормонов ЩЖ, оказывает трофическое и пролиферативное влияние на тиреоциты. Тиреоидные гормоны, вырабатываемые ЩЖ, оказывают ингибирующее влияние на секрецию ТТГ. Кроме того, базальную секрецию ТТГ подавляют дофамин, соматостатин и глюкокортикоиды.

Фолликулостимулирующий и лютеинизирующий гормоны (ФСГ и ЛГ) секреторируются гонадотрофами и находятся под регулирующим влиянием гипоталамического ГТРГ. У женщин продукция ФСГ и ЛГ осуществляется в пульсирующем ритме, который связан с менструальным циклом. У мужчин такая цикличность отсутству-

Таблица 2.2

Гипоталамические гормоны, регулирующие функции гипофиза

Гипофизарный гормон	Гипоталамические гормоны (регуляторные факторы)	
	стимулирующий	ингибирующий
ТТГ	Тиреотропин-рилизинг-гормон (ТРГ)	
АКТГ	Кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ)	
ЛГ	Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (гонадотропин-рилизинг-гормон, люлиберин)	
ФСГ	Рилизинг-гормон фолликулостимулирующего гормона (гонадотропин-рилизинг-гормон)	
СТГ	Соматотропин-рилизинг-гормон (СРГ)	соматостатин
Пролактин	Пролактин-рилизинг-гормон, неспецифические регуляторы (окситоцин, ТРГ, вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и др.	дофамин

ет. Особенности функционирования половой системы формируются внутриутробно. Влияние тестикулярных андрогенов определяет мужской тип функционирования, а его отсутствие — женский тип.

У женщин ФСГ стимулирует рост, созревание фолликула и секрецию эстрогенов яичниками, а у мужчин — сперматогенез. ЛГ стимулирует синтез андрогенов клетками теки яичников и регулирует образование тестостерона клетками Лейдига яичка.

Референтные значения активности ФСГ в сыворотке крови у женщин репродуктивного возраста составляют: в фолликулярную фазу — 2–11,6 МЕ/л, в лютеиновую фазу — 1,4–9,6 МЕ/л. У мужчин активность ФСГ — 1,6–9,7 МЕ/л. Активность ЛГ у женщин составляет: в фолликулярную фазу — 2–12 мЕД/л, в лютеиновую фазу — 0,8–15,5 мЕД/л. У мужчин — 2,5–11 мЕД/л.

Адренокортикотропный гормон секретируется кортикотрофами. Предшественником АКТГ является белок проопиомеланокортин, который расщепляется с образованием эквимольных количеств АКТГ, МСГ и β -ЛПГ. Синтез и секрецию АКТГ регулирует (стимулирует) КРГ, который вырабатывается паравентрикулярными ядрами гипоталамуса. Торможение секреции АКТГ осуществляется кортизолом по механизму отрицательной обратной связи. Выделяют короткую отрицательную обратную связь (непосредствен-

ное торможение кортизолом синтеза и секреции АКТГ) и длинную отрицательную обратную связь (торможение кортизолом секреции КРГ).

Секреция КРГ и АКТГ имеет пульсаторный характер. Концентрация АКТГ в сыворотке крови утром составляет 10–60 пг/мл, а вечером — до 30 пг/мл.

Образование АКТГ повышается под влиянием стрессорных факторов и гипогликемии. АКТГ стимулирует рост и кровоснабжение коры надпочечников, стимулирует синтез кортизола, андрогенов и минералокортикоидов в надпочечниках. Так как минералокортикоидная функция надпочечников регулируется, главным образом, ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС), то при дефиците АКТГ образование альдостерона изменяется незначительно.

Источником образования *соматотропного гормона* (СТГ) или *гормона роста* являются соматотрофы, а его секреция находится под двойным гипоталамическим контролем и регулируется соматомединами посредством механизма обратной связи. Функцию соматотрофов стимулирует СРГ — гипоталамический полипептид, который продуцируется преимущественно в дугообразном ядре гипоталамуса. Ингибирующее действие на продукцию СТГ оказывает соматостатин — циклический тетрадекапептид, вырабатываемый в основном в перивентрикулярной и медиальной преоптической зонах гипоталамуса. Соматостатин выполняет функцию нейротрансмиттера и обнаруживается во многих областях головного мозга. Данный фактор синтезируется также Д-клетками островков ПЖ и играет важную роль в гормональной регуляции функций ЖКТ. На секрецию и стимулирующий эффект СРГ оказывает влияние сам СТГ и регулируемые этим гормоном соматомедины. Другими стимуляторами продукции СТГ являются нейротрансмиттеры (дофамин, серотонин, α - и β -адреномиметики), некоторые гормоны (вазопрессин, эстрогены, глюкагон), пищевые (гипогликемия, сниженный уровень свободных жирных кислот (СЖК), аминокислота аргинин) и физиологические (физическая нагрузка, стресс, сон) факторы.

Соматотропный гормон секретируется эпизодически: его уровень снижается в период бодрствования до минимума, а пики секреции возрастают в первые часы после засыпания.

Биологическое действие СТГ характеризуется стимуляцией роста скелета, активацией биосинтеза белка и угнетением его ка-

таболизма, увеличением размеров тела и внутренних органов, жиромобилизующим эффектом и влиянием на углеводный обмен. Избыточная секреция СТГ способствует развитию инсулинорезистентности на пострецепторном уровне и снижению утилизации глюкозы тканями.

Большинство биологических эффектов СТГ опосредовано инсулиноподобными факторами роста ИФР-1 и ИФР-2 (соматомедины С и А), которые образуются в печени и локально — непосредственно в различных тканях.

Пролактин синтезируется в лактотрофах гипофиза. Гипоталамус оказывает тоническое ингибирующее влияние на секрецию пролактина, что подтверждается возрастанием уровня этого гормона в крови после перерезки ножки гипофиза. Основным гипоталамическим пролактин-ингибирующим фактором является дофамин.

Выраженным стимулирующим эффектом на продукцию пролактина обладает ТРГ. Кроме того, секреция пролактина повышается во время беременности, лактации, стимуляции сосков, во время сна, при гипогликемии и физических нагрузках. Многие лекарственные средства также усиливают секрецию пролактина: антагонисты допамина, фенотиазины, опиоиды, метилдопа, антагонисты кальция, циметидин, эстрогены и др.

Основная физиологическая роль пролактина заключается в стимуляции развития молочных желез и секреции молока, роста сальных желез и внутренних органов. У женщин пролактин также стимулирует секреторную активность желтого тела и регулирует жировой обмен. У мужчин данный гормон влияет на периферические эффекты половых стероидов и репродуктивную функцию в целом. Избыток пролактина нарушает гипоталамо-гипофизарный контроль секреции гонадотропинов, следствием чего является гиперпролактинемический гипогонадизм: нарушение менструального цикла и бесплодие у женщин, у мужчин, помимо бесплодия, снижаются либидо и потенция.

Нейрогипофиз секретирует в кровь синтезируемые в гипоталамусе низкомолекулярные пептиды — гормоны *вазопрессин* (*аргинин-вазопрессин*) или *антидиуретический гормон* (АДГ) и окситоцин. Они представляют собой нанопептиды, у которых шесть аминокислот замкнуты в кольцо.

АДГ поддерживает постоянство осмоляльности и объема жидких сред в организме. Он оказывает свой эффект, действуя на V_1 - и V_2 -рецепторы. V_1 -рецепторы локализируются в периферических арте-

риолах, их стимуляция сопровождается повышением АД. Влияние АДГ на V_2 -рецепторы, расположенные на мембранах в дистальных отделах почечных канальцев, ведет к открытию водных каналов и реабсорбции воды, что приводит к уменьшению объема мочи и увеличению осмотического давления плазмы.

При нормальной гидратации гипофиз секретирует в сутки 0,4–0,55 ЕД АДГ. Пик секреции отмечается в поздние ночные и ранние утренние часы, а днем его секреция снижается до минимума.

Регуляция секреции АДГ осуществляется объемом внеклеточной жидкости и уровнем осмоляльности плазмы крови. Уровень АДГ в условиях длительной дегидратации возрастает в 4–5 раз. При сдвиге осмоляльности плазмы секреция АДГ изменяется всего на 2%. Уменьшение объема внеклеточной жидкости либо увеличение осмоляльности сыворотки ведут к появлению жажды и повышению секреции АДГ, который, действуя на дистальные отделы нефрона, увеличивает реабсорбцию воды и объем жидкого компонента крови. При этом осмоляльность крови снижается, что подавляет секрецию АДГ.

Окситоцин отличается по строению от вазопрессина лишь двумя аминокислотными остатками. Несмотря на значительное сходство этих гормонов (структура, место образования, продукция и т.д.), регуляция их секреции в большинстве случаев осуществляется независимо. Выработку окситоцина стимулируют эстрогены, процесс кормления грудью, растяжение половых путей женщины. Окситоцин стимулирует сокращение клеток миометрия и вызывает сокращение мускулатуры матки во время беременности (чувствительность миометрия возрастает по мере увеличения сроков беременности) и родов, а также в послеродовом периоде. Кроме того, окситоцин увеличивает выделение молока, усиливая сокращения миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез.

2.2. Заболевания аденогипофиза

Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (гормонально-неактивные опухоли гипофиза)

Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза (КНАГ) — это опухоли без клинических проявлений избыточной гормональной секреции. Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза небольших размеров (чаще микроаденомы) выявляются как

случайная находка при компьютерной томографии (КТ), ядерно-магнитно-резонансной томографии (ЯМРТ) и аутопсии. Более крупные опухоли имеют клинические проявления, связанные с гипоталамо-гипофизарной дисфункцией и зрительными нарушениями.

Распространенность клинически нефункционирующих аденом гипофиза в общей популяции высока и может достигать 10%. Размеры большинства КНАГ не превышают 10 мм и ввиду отсутствия клинических проявлений они диагностируются в ходе аутопсии. Распространенность прижизненно выявляемых КНАГ составляет около 50 случаев на 1 млн населения. Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, преимущественно в возрасте 40–50 лет и составляют около 30% всех гипофизарных опухолей.

Классификация. Современная классификация аденом гипофиза разработана на основе современных визуализирующих (КТ, МРТ) и иммуногистохимических методов, данных электронной микроскопии и гибридации *in situ* — метода, основанного на переносе нуклеиновых кислот и их фрагментов из ткани аденомы в биологические объекты, что позволяет установить, какие гормоны или их субъединицы способна продуцировать опухоль. Действующая в настоящее время классификация КНАГ учитывает следующие характеристики опухоли: размеры, направление и характер роста, а также гистологическое строение.

1. По размеру выявляемой КНАГ:
 - микроаденома (< 10 мм);
 - макроаденома (> 10 мм);
 - гигантская аденома (> 30 мм).
2. По характеру распространения КНАГ:
 - эндоселлярная — локализуется в пределах турецкого седла;
 - экстраселлярная — распространяется за пределы турецкого седла:
 - параселлярная (латероселлярная) — распространяется в кавернозные синусы;
 - супраселлярная (с/без зрительных нарушений);
 - инфраселлярная.
3. По морфофункциональным особенностям КНАГ:
 - ноль-клеточные аденомы;
 - онкоцитомы;

- немые аденомы:
 - кортикотрофные (I–III подтипы);
 - соматотрофные;
 - гонадотрофные;
 - лактотрофные;
 - тиреотрофные;
 - смешанные.

Этиология и патогенез. Большинство КНАГ являются моноклональными опухолями и развиваются в результате спорадической мутации, следствием которой является изменение рецепторов и чувствительности гипофизарной клетки к влиянию нейротрансмиттеров и гормонов гипоталамуса. При этом пролиферативная способность такой клетки становится патологической.

Примерно $\frac{3}{4}$ КНАГ обладают способностью продуцировать ФСГ, ЛГ или их гликопротеиновые α - или β -субъединицы, что определяется по обнаружению этих веществ в ткани аденомы гистохимическими методами. Реже КНАГ дают положительную реакцию на АКТГ, СТГ или ТТГ. Однако биологическая активность синтезируемых гормонов часто снижена, а количество невелико. Поэтому клинически нефункционирующие аденомы гипофиза размерами до 1 см не вызывают никаких патологических изменений в организме, за исключением головной боли (редко), которая вызвана механическим давлением микроаденомы на диафрагму турецкого седла. Патогенез нефункционирующих макроаденом определяется направлением их роста и механическим воздействием на костные и мозговые структуры, сдавливанием и атрофией нормальной ткани гипофиза и гипоталамуса с развитием гипопитуитаризма, а также сдавливанием ножки гипофиза и последующей гиперпролактинемией.

Клиническая картина КНАГ. Нефункционирующие микроаденомы гипофиза обычно протекают бессимптомно и становятся случайной находкой при проведении КТ или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, которые назначаются в связи с наличием самых разнообразных показаний. Макроаденомы часто дают неврологическую, нейроофтальмологическую симптоматику и эндокринологические расстройства.

Неврологические нарушения характеризуются симптомами повышения внутричерепного давления, глазодвигательными расстройствами (параличи и парезы III, IV и VI пар черепно-мозговых нервов).

Внутричерепная гипертензия проявляется утренней головной болью, часто очень интенсивной. Нередко наблюдается головокружение, тошнота, иногда рвота, не приносящая облегчения и не снимающаяся регланом и мотилиумом. В тяжелых случаях внутричерепная гипертензия приводит к отеку соска зрительного нерва, выявляемому при офтальмоскопии, и ухудшению зрения. Парез или паралич глазодвигательных нервов вызывает диплопию и косоглазие.

Зрительные расстройства обусловлены супраселлярным ростом опухоли и сдавливанием ею перекреста зрительного нерва. Они проявляются нарушением полей зрения в виде битемпоральной гемианопсии (реже квадрианопсии или гомонимной гемианопсии).

Эндокринологические нарушения характеризуются симптомами полного или частичного гипопитуитаризма. При этом последовательность выпадения этих функций, как правило, такова: СТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, ТТГ. Клинические проявления гипопитарной недостаточности могут маскироваться неспецифическими проявлениями КНАГ: слабость, утомляемость, сонливость, вегетативные кризы, ухудшение памяти.

Нередко выявляется гиперпролактинемия, обусловленная сдавливанием ножки гипофиза, что может приводить к ошибочному диагнозу макропролактиномы. При этом развернутой картины синдрома персистирующей галактореи-аменореи у лиц с КНАГ обычно не развивается.

В более редких случаях КНАГ может манифестировать симптомами кровоизлияния в опухоль (апоплексия гипофиза): внезапная сильнейшая головная боль, тошнота, рвота, офтальмоплегия, нарушение сознания.

В некоторых случаях первым проявлением КНАГ являются симптомы несахарного диабета.

Диагностика. Диагностика КНАГ включает: 1) диагностику собственно опухоли; 2) уточнение характера неврологических нарушений и степени зрительных расстройств; 3) определение функционального состояния эндокринных желез с целью своевременной диагностики гипопитуитаризма.

1. *Диагностика собственно опухоли* основана на жалобах и данных анамнеза, которые позволяют выявить первые проявления и заподозрить КНАГ: головную боль, половые и зрительные нарушения, реже — жажду, полиурию. Полученные данные являются основанием для обязательной инструментальной визуализации

гипоталамо-гипофизарной области с помощью: 1) рентгенографии черепа в боковой проекции; 2) МРТ или КТ.

2. Уточнение характера неврологических нарушений и степени зрительных расстройств осуществляется неврологом, офтальмологом, нейрохирургом.

3. Лабораторная диагностика необходима для своевременного выявления эндокринных нарушений (гипопитуитаризм либо повышенная секреция гормонов). Следует определить концентрацию пролактина, СТГ (в т.ч. на фоне пробы с глюкозой), ИФР-1, ФСГ, ЛГ, экскрецию кортизола в суточной моче, провести малый декса-метазоновый тест, а также тесты для исключения гипопитуитаризма.

Дифференциальный диагноз. Дифференциальную диагностику КНАГ необходимо проводить с гормонально-активными и другими опухолями гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомами, глиомами, гемангиомами, дисгерминомами, гамартомами, ганглионевриномами, нейробластомами, саркомами и т.д.).

Краниофарингиома, гипоталамическая опухоль, исходящая из кармана Ратке, обычно развивается в детском и юношеском возрасте (наиболее частая супраселлярная опухоль у детей). Клинически манифестирует, как и КНАГ, проявлениями хиазмального синдрома, гипопитуитаризма, задержкой физического и полового развития, иногда — симптомами внутричерепной гипертензии. Доминирующий клинический синдром определяется локализацией опухоли (гипоталамус, III желудочек, гипофиз, турецкое седло). Диагноз может быть установлен на основании данных МРТ, КТ и подтвержден гистологическим исследованием удаленной опухоли. Данное положение в полной мере относится и к другим доброкачественным опухолям гипоталамо-гипофизарной области (глиомам, дисгерминомам, гамартомам, эпендимомам, липомам, ганглионевриномам) и кистам.

Злокачественные новообразования (саркомы, медулло- и нейробластомы) характеризуются быстрым ростом, бурным развитием клинических синдромов (внутричерепной гипертензии, зрительных расстройств и гипофизарных нарушений), появлением отдаленных метастазов. Этиологический диагноз нередко ставится при проведении аутопсии.

Примеры формулировки диагноза

- ◆ Гормонально-неактивная эндоселлярная микроаденома гипофиза.
- ◆ Гормонально-неактивная макроаденома гипофиза с супраселлярным ростом с нарушением зрительной функции.

- ◆ Гормонально-неактивная макроаденома гипофиза с эндопараселлярным ростом. Вторичный гипотиреоз. Гиперпролактинемия. Вторичная аменорея.

Лечение. КНАГ небольших размеров не вызывают гипопитуитаризма, гиперпролактинемии, нейроофтальмологических нарушений и не требуют немедленных лечебных мероприятий, так как в большинстве случаев не демонстрируют признаков роста. Поэтому наиболее приемлемой тактикой в отношении клинически неактивной микроаденомы гипофиза является динамическое наблюдение больного.

При нефункционирующих макроаденомах без зрительных расстройств и снижения тропных функций аденогипофиза необходимость в активных лечебных мероприятиях также определяется в ходе динамического наблюдения. При КНАГ больших размеров в сочетании с нарушением зрительных функций, неврологической симптоматикой, клинической картиной гипопитуитаризма, несахарного диабета, гиперпролактинемией проводятся активные лечебные мероприятия, которые включают хирургическое лечение, лучевую терапию, их сочетание, а также медикаментозное лечение.

Цели лечения: 1) уменьшить размеры и предотвратить дальнейший рост аденомы; 2) добиться регрессии симптоматики, вызванной объемом и ростом опухоли; 3) устранить проявления гипопитуитаризма при их наличии.

Хирургическое лечение — основной метод лечения нефункционирующих макроаденом в настоящее время. Показаниями к нему являются: 1) симптомы сдавливания хиазмы; 2) неврологические нарушения; 3) симптомы гипопитуитаризма. Наиболее распространенная операция — трансфеноидальная селективная аденомэктомия, которая первоначально использовалась при удалении микроаденом гипофиза, а в связи с прогрессом нейрохирургической техники стала широко применяться и при удалении макроаденом. Транскраниальный (фронтальный) доступ с трепанацией лобной кости и травматизацией лобных долей головного мозга используют в особых случаях, преимущественно при необходимости удаления гигантских аденом.

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

При инвазивном характере роста и неполном удалении опухоли могут развиваться рецидивы. При неполном иссечении аденомы рецидивы в ближайшие годы после операции отмечаются в 25–50% случаев. В случае радикального удаления вероятность рецидива уменьшается и составляет 11–21%. Радикальность аденомэктомии оценивают по данным МРТ, которую проводят не ранее чем через 3–4 мес. после хирургического вмешательства, поскольку послеоперационный отек и асептическое воспаление могут исказить результаты исследования.

Лучевая терапия. В настоящее время различные методы лучевой терапии используются либо в комбинации с хирургическим лечением, либо как самостоятельный вид лечения у пациентов, не имеющих неврологических и зрительных нарушений, по тем или иным причинам отказывающихся от операции или при наличии противопоказания для ее проведения. Эффективность монотерапии данным видом лечения невысока, а регрессия опухоли достигается только через несколько лет. Однако послеоперационная радиотерапия как при радикально выполненной, так и при нерадикальной операции позволяет существенно уменьшить частоту рецидивов и продолжения роста опухоли.

Наиболее распространенным и давно используемым методом является *фракционное чрескожное мегавольтное гамма-облучение* (гамма-терапия). Проводится 20–25 сеансов терапии в суммарной дозе 40–45 Гр. Современные технологии позволяют более избирательно воздействовать на опухолевую ткань гипофиза при минимальном облучении окружающих анатомических образований и тканей, радиочувствительность которых близка.

Новые методы, получившие название «радиохирургических», основаны на использовании кобальтовых источников (*гамма-нож*), линейных ускорителей (*линак (linac)-хирургия*), циклотронов (*протоноterapia и терапия ионами гелия*).

Побочные эффекты радиотерапии делятся на острые, ранние и поздние. *Острые осложнения* появляются непосредственно во время курса облучения и проявляются воспалением кожи и эритемой в зоне воздействия радиации, продолжающимися от 6 до 12 мес., а также головной болью, тошнотой, субфебрилитетом, которые вызваны локальным радиационным отеком.

Среди *ранних осложнений*, появляющихся вскоре после окончания лучевой терапии, наиболее частым является серозное воспаление среднего уха, проходящее без самостоятельного лечения.

Нередко отмечается повышенная утомляемость и снижение внимания, наблюдающиеся в течение нескольких недель.

Поздние осложнения развиваются через несколько месяцев (лет) после лучевой терапии. Их причинами считают сосудистые, пролиферативные и дегенеративные изменения с периваскулярной или паренхиматозной пролиферацией коллагена. Среди поздних осложнений описывают потерю зрения, поздний некроз мозга, гипопитуитаризм, нейрокогнитивные расстройства и злокачественные опухоли, индуцированные радиацией. Развитие внутричерепной опухоли вследствие лучевой терапии считается доказанным, если существует длительный интервал между облучением и формированием второй опухоли, при этом вновь развившаяся опухоль располагается в зоне облучения и гистологически отличается от первой опухоли.

Медикаментозная терапия назначается в большинстве случаев для коррекции гипопитуитаризма. Вызвать регрессию опухоли лекарственными средствами до настоящего времени не удается. В настоящее время в стадии разработки находятся методики, помогающие стабилизировать рост опухоли при невозможности проведения хирургического и лучевого лечения. Они предполагают использование аналогов соматостатина и агонистов дофамина в сочетании с методом позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), позволяющим определить наличие у опухоли соматостатиновых либо дофаминовых рецепторов и осуществить адекватный выбор препарата.

Критерии эффективности лечения. Лечение считается эффективным при отсутствии рецидива и продолженного роста опухоли в течение не менее 5 лет от момента проведения хирургического лечения и не менее 10 лет после лучевой терапии. Оценка эффективности лечебных мероприятий проводится на основании данных МРТ и динамики неврологических и зрительных симптомов.

Госпитализация осуществляется для проведения хирургического лечения и подбора ГЗТ при клинических проявлениях гипопитуитаризма.

Диспансерное наблюдение включает динамический контроль с периодичностью, которая определяется индивидуально (обычно 6–12 мес.). Обязательно проводят МРТ головного мозга, обследование окулиста, периметрию, осмотр невропатолога, гормональные исследования для своевременной диагностики гипопитуитаризма.

Прогноз. При отсутствии неврологических, нейроофтальмологических нарушений и симптомов гипопитуитаризма прогноз бла-

гоприятный, а трудоспособность не нарушена. В ситуациях, когда имеются указанные выше проявления, степень нарушения трудоспособности определяется их выраженностью. У больных, которым проводилось хирургическое и/или лучевое лечение, прогноз зависит от степени радикальности операции, свойств опухоли, а также характера развившихся послеоперационных или постлучевых осложнений. Рецидивы КНАГ после оперативного лечения развиваются в 3–15% случаев, а продолженный рост опухоли — почти в 45% случаев.

Акромегалия и гигантизм

Акромегалия и гигантизм — нейроэндокринные заболевания, причиной развития которых является длительная избыточная секреция СТГ. Акромегалию и гигантизм следует рассматривать как варианты одного и того же патологического процесса, развивающегося в различные возрастные периоды.

Акромегалия (*acromegalia*: *acron* — греч. *конечности*; *tegas* — греч. *большой*) — возникает у лиц с законченным физиологическим ростом и проявляется патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, а также хрящей, мягких тканей и внутренних органов.

Гигантизм (лат. *gigantismus*) — развивается у лиц с незаконченным физиологическим ростом (дети и подростки) и характеризуется пропорциональным ростом костей скелета в длину и значительным увеличением роста (выше 200 см для мужчин и выше 190 см для женщин).

При акромегалии нарушаются различные виды метаболических процессов, а также функциональное состояние практически всех систем организма. Заболеваемость акромегалией составляет 50–70 случаев на 1 млн населения. Ежегодно регистрируется 3–4 новых случая на 1 млн жителей. Заболевание развивается в возрасте 35–45 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Смертность больных акромегалией почти в 5 раз выше, чем в общей популяции.

Гигантизм встречается реже, чем акромегалия, преимущественно у лиц мужского пола. В большинстве случаев заболевание развивается в период полового созревания, иногда — в раннем детстве.

Классификации акромегалии

1) По этиологическому признаку:

- спорадическая опухоль гипофиза (аденома: соматотропинома, соматомаммотропинома; другие смешанные аденомы гипофиза; аденокарцинома);

- эктопическая секреция соматолиберина;
 - эктопическая секреция гормона роста;
 - синдромы генетических нарушений.
- 2) По степени активности:
- активная стадия;
 - стадия ремиссии.
- 3) По размеру выявляемой аденомы гипофиза:
- микроаденома (< 10 мм);
 - макроаденома (> 10 мм);
 - гигантская аденома (> 30 мм).
- 4) По характеру распространения макроаденомы:
- эндоселлярная;
 - экстраселлярная:
 - параселлярная (латероселлярная);
 - супраселлярная (с/без зрительных нарушений);
 - инфраселлярная.

МКБ-10: E22.0 — Акромегалия и гипофизарный гигантизм.

Этиология и патогенез. До 95% случаев акромегалии обусловлены спорадически развивающимися опухолями гипофиза, среди которых наиболее часто встречается соматотропинома — опухоль, особенностью которой является способность к автономной гиперсекреции СТГ. Несколько реже выявляются смешанные аденомы, вырабатывающие не только СТГ, но и пролактин, ТТГ, АКТГ, ФСГ и ЛГ.

Около 4% случаев акромегалии связаны с эктопической продукцией соматолиберина или СТГ-опухолями, возникающими из эндокринных клеток APUD-системы, секретирующих пептидные гормоны и расположенных в различных органах. Локализация опухолей может быть как экстракраниальная (средостение, легкие, кишечник, ПЖ, яичники, яички) или эндокраниальная (глочный или сфеноидальный синус).

Еще реже причиной заболевания являются повышение секреции соматолиберина опухолями гипоталамуса (гамартома, ганглиоэврома). В основе остальных случаев заболевания лежат различные генетические нарушения (табл. 2.3).

Главным этиологическим фактором гигантизма является соматотропная аденома гипофиза.

Основы патогенеза акромегалии и гигантизма едины и определяются двумя основными факторами: увеличением секреции СТГ и давлением аденомы гипофиза на окружающие ткани. Сдавливание растущей опухолью окружающих тканей и структур обуслови-

Таблица 2.3

**Характеристика генетических синдромов,
проявляющихся акромегалией**

Название синдрома	Характеристика выявляемой патологии
Семейная форма акромегалии	Развивается в молодом возрасте, преимущественно у мужчин; характеризуется быстрым ростом и большими размерами на момент постановки диагноза; в семейном анамнезе имеются два или более случаев заболевания при отсутствии проявлений других генетических синдромов
Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта	Преждевременное половое созревание, фиброзная дисплазия костей, опухоль аденогипофиза, локальная дермопатия (пятна на коже цвета кофе с молоком); возможна гиперфункция периферических эндокринных желез
Синдром Карней	Соматотропинома, миксома сердца, узловая дисплазия надпочечников, пятнистая пигментация кожных покровов; возможны шванномы и другие новообразования
Синдром множественной эндокринной неоплазии I (МЭН I)	Первичный гиперпаратиреоз (аденома или гиперплазия ПЩЖ), опухоли островково-клеточного аппарата (инсулинома, гастринома), опухоль аденогипофиза; могут выявляться карциноидные опухоли ЖКТ, множественные лицевые ангиофибромы, липоматоз, злокачественные меланомы или лейомиомы легких, пищевода, прямой кишки, матки

вает повышение внутричерепного давления, атрофию перекреста зрительных нервов с появлением неврологической и нейроофтальмологической симптоматики.

При сдавливании аденомой гипоталамуса могут развиваться ожирение, нарушения сна и терморегуляции.

Избыточная секреция СТГ индуцирует повышение образования ростовых факторов — соматомединов в печени (преимущественно ИФР-1) и их локальную продукцию в различных тканях. При акромегалии под воздействием факторов роста увеличивается синтез белков, мукополисахаридов, коллагена, что приводит к росту и утолщению хрящей, мягких тканей, а также увеличению размеров

паренхиматозных органов (легких, сердца, ПЖ, печени, селезенки, почек) — спланхномегалии. При длительном течении пролиферативных процессов развивается и нарастает функциональная недостаточность органов вследствие выраженных склеротических изменений, которым способствует отставание роста кровеносных сосудов относительно увеличения массы.

В опорно-двигательном аппарате наблюдается периостальный рост костей с их утолщением и непропорциональным увеличением. Происходит патологический рост хрящей. Увеличивается плотность и толщина кожи, которая приобретает грубые складки. Характерным изменениям кожных покровов способствует повышение функциональной активности потовых и сальных желез.

Изменения развиваются также со стороны периферической нервной системы. Поражение периферических нервов при акромегалии, как правило, вторично и обусловлено их сдавливанием вследствие разрастания мягких тканей и деформации костей.

Стимулирующее анаболическое действие соматотропина и ростовых факторов значительно повышает риск развития новообразований различной локализации (чаще кишечника), в том числе и периферических эндокринных желез. Нередко выявляют диффузный или узловой зоб (с повышенной, пониженной или нормальной функцией ЩЖ), аденоматоз надпочечников, фиброзно-кистозную мастопатию.

Эндокринные нарушения, помимо гиперсоматотропинемии бывают обусловлены следующими факторами: 1) при больших размерах опухоли возможна атрофия гормонально-активных клеток адено- и нейрогипофиза и развитие гипопитуитаризма (чаще частичного), проявляющегося вторичной недостаточностью периферических эндокринных желез (вторичный гипотиреоз, глюкокортицизм, гипогонадизм) и/или несахарным диабетом; 2) пролактиноподобный эффект СТГ либо сопутствующая гиперпродукция пролактина (при развитии соматомаммотропиномы либо сдавливании ножки гипофиза растущей опухолью) лежат в основе галактореи и репродуктивных нарушений; 3) СТГ обладает липолитическим эффектом и его избыточное образование является фактором формирования инсулинорезистентности (контринсулярное действие) и различных видов нарушения гликемии вплоть до СД, который выявляется у 15% больных.

Помимо нарушений углеводного обмена патологически изменяется жировой обмен с изменениями липидного спектра крови,

которые часто представлены повышением содержания ХС, триглицеридов и атерогенных липопротеиновых фракций.

Особенности состояния минерального обмена характеризуются тенденцией к задержке натрия и хлора, повышением уровня неорганического фосфора в крови и усилением выведения с мочой кальция.

Важными являются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Пролиферация клеточных элементов интимы и мышечной оболочки артериол, вызванная влиянием факторов роста, является причиной повышения периферического сосудистого сопротивления и АД, а увеличение уровня СТГ способствует задержке жидкости в организме и вносит вклад в формирование артериальной гипертензии (АГ).

Непосредственным результатом длительно существующего избытка СТГ и ИФР-1 является формирование *акромегалической кардиомиопатии*. Первоначально развивается гипертрофия с увеличением толщины и массы миокарда (кардиомегалия выявляется у 80–90% больных с акромегалией), а в последующем формируется дилатация камер сердца с развитием различных нарушений ритма, проводимости и недостаточности кровообращения. Наиболее тяжелое течение акромегалической кардиомиопатии наблюдается при наличии сопутствующих заболеваний: артериальной гипертензии, СД и ишемической болезни сердца (ИБС).

Дыхательные нарушения при акромегалии характеризуются ночными апноэ, преимущественно центрального генеза, и рестриктивными изменениями вследствие гиперплазии стромальных элементов легочной ткани.

При гигантизме дети при рождении обычно имеют нормальные рост и вес, в последующем они быстро обгоняют своих сверстников. Вследствие более позднего окостенения эпифизарных хрящей рост скелета и увеличение роста в высоту происходят дольше, чем у здоровых лиц, и могут продолжаться даже после 30 лет. При гигантизме наблюдается обычно пропорциональное развитие скелета, но с относительно большей длиной конечностей.

Описаны случаи гигантизма с акромегалоидными чертами, которые могут развиваться, если причина, поддерживающая патологический рост скелета, продолжает действовать после прекращения эпифизарного роста. Однако встречаются отдельные больные гигантизмом, когда акромегалоидные симптомы появляются в период еще продолжающегося эпифизарного роста.

Клиническая картина и течение. Наиболее частыми жалобами больных акромегалией являются: 1) головная боль, которая считается ранним симптомом заболевания и связана с давлением опухоли на диафрагму турецкого седла, повышением внутричерепного давления или АГ; 2) мышечная слабость (связана с дегенеративными изменениями мышц); 3) снижение потенции у мужчин и нарушение менструального цикла у женщин; 4) нарушение зрения; 5) боли в суставах и позвоночнике; 6) гипертрихоз; 7) боли и онемение в конечностях; 8) снижение памяти, головокружения; 9) общая потливость; 10) гиперпигментация кожных покровов; 11) наличие зоба и экзофтальма.

Жалобы на типичное для акромегалии изменение внешнего вида появляются поздно и нередко могут вообще отсутствовать даже при увеличении размера головных уборов, обуви, перчаток.

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

При *осмотре* обращает на себя внимание характерное (грубое) изменение черт лица. Объективизация выявленных изменений проводится на основании фотографий пациента на протяжении нескольких лет жизни, предшествующих данному осмотру. Выявляются массивная нижняя челюсть, увеличение угла между восходящим и горизонтальным ее отделами, широко расставленные зубы. Может быть нарушен прикус из-за выпячивания нижней челюсти вперед (прогнатизм). Кости носа, скуловые кости и надбровные дуги сильно выступают вперед. Разрастаются затылочные бугры, увеличиваются окружность головы, ушные раковины и язык. Часто отвисает крупная нижняя губа.

Голос у больных грубый из-за увеличения гортани, удлинения и утолщения голосовых связок, а речь невнятна вследствие увеличения языка.

Кожа при акромегалии утолщена, уплотнена и образует глубокие складки. Сальность и потливость кожи усилены. Возможны гипертрихоз и гиперпигментация. Подкожная жировая клетчатка утолщена за счет развития соединительной ткани.

В начальный период заболевания скелетная мускулатура усиленно развита, мышечная сила может быть повышена, а больные

отмечают существенную прибавку в весе. При прогрессировании заболевания мышечная сила снижена, что вызвано атрофическими изменениями скелетной мускулатуры.

Грудная клетка увеличена, в переднезаднем размере имеет бочкообразную форму. Ключицы, грудина, ребра утолщены, реберные дуги сильно выступают вперед. Выявляются изменения со стороны позвоночника: шейно-грудной кифоз и поясничный лордоз. Кисти и стопы больших размеров, широкие. На стопах выступают пяточные бугры.

У всех больных акромегалией имеется увеличение размеров сердца и повышение АД. Объективных клинических признаков сердечной недостаточности на ранних стадиях заболевания обычно нет, они появляются позднее и связаны с дистрофическими изменениями и снижением сократительной способности миокарда.

Со стороны легочной системы изменения представлены признаками пневмосклероза и эмфиземы легких.

Размеры печени и почек увеличены. Часто выявляется зоб (диффузный, узловой, смешанный). При сдавливании аденогипофиза растущей опухолью возникают симптомы гипотиреоза. Клинические проявления вторичной недостаточности надпочечников развиваются редко и только в поздних стадиях заболевания из-за пониженной продукции АКТГ. В ряде случаев у мужчин выявляется гинекомастия. Галакторея возможна как у женщин, так и у мужчин.

Нарушения в неврологическом статусе представлены симптомами повышения внутричерепного давления, нарушением нарушения функции III, IV, VI, VII, XII пар черепно-мозговых нервов, (паралич глазных мышц, косоглазие, диплопия, болезненность по ходу тройничного нерва, лицевая аналгезия, изменение обоняния и вкуса). Часто выявляются невриты, радикулиты, вызванные как обменными нарушениями, так и давлением на нервные стволы отечных мягких тканей, костных деформаций и экзостозов.

При распространении опухоли на супраоптическую область или сильным давлением на заднюю долю гипофиза развивается клиническая картина несахарного диабета.

Нарушение зрительных функций выявляется при офтальмологическом осмотре. Они связаны с компрессией перекреста и атрофическими изменениями зрительных нервов растущей опухолью.

Среди больных акромегалией часто развивается нарушение толерантности к глюкозе или СД легкой или средней степени тяжести

с соответствующими клиническими симптомами. При успешном лечении акромегалии течение СД улучшается. Повторное ухудшение показателей гликемии может быть признаком прогрессирования акромегалии.

В клинических анализах крови специфических изменений не отмечается, возможны анемия, эозинофилия и моноцитоз.

В большинстве случаев заболевание развивается постепенно и диагностируется поздно (через 7–15 лет после появления первых симптомов) при наличии типичной развернутой клинической картины акромегалии.

При быстром росте опухоли может наступить сдавливание мозга с симптомами повышенного внутричерепного давления — сильной головной болью, тошнотой, рвотой, появлением застойного соска зрительного нерва, нарушений зрения. Кровоизлияние в опухоль либо ее некроз могут привести как к развитию гипопитуитаризма, так и к излечению от акромегалии.

При осмотре больных гигантизмом отмечается гигантский рост, в некоторых случаях — акромегалоидные черты. Часто выявляется относительное преобладание длины конечностей. Вес тела чаще всего соответствует росту, но возможен небольшой дефицит или избыток веса. Скелетная мускулатура нередко хорошо развита, и может наблюдаться, особенно в первый период заболевания, большая мышечная сила. Но нередко уже с самого начала заболевания мышечная система развита недостаточно и мышечная сила понижена. Рост внутренних органов происходит пропорционально росту других тканей, поэтому относительное увеличение их размеров и нарушение функции выражены лишь у отдельных больных.

У больных гигантизмом часто отмечаются явления гипогениализма. Половые органы отстают в развитии, вторичные половые признаки развиты слабо. У женщин недостаточно развиты молочные железы, часто имеет место нарушение менструального цикла вплоть до аменореи. В некоторых случаях в начале заболевания может наблюдаться гипертрофия половых органов, вызванная общим интенсивным ростом. Нередко выявляется зоб и признаки гиперфункции ЩЖ.

Сахарный диабет у больных акромегалией развивается чаще в старшем возрасте (после окончания роста скелета).

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

Диагностика акромегалии и гигантизма. Задачи диагностики включают: 1) диагностику собственно заболевания; 2) уточнение функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной, нервной и других систем, органов зрения и периферических эндокринных желез с целью выявления осложнений заболевания; 3) определение характера метаболических нарушений.

1. *Диагностика собственно заболевания* основана на совокупности жалоб, данных анамнеза и объективного обследования (см. выше), подтвержденных обязательными лабораторными и инструментальными исследованиями.

Лабораторная диагностика собственно заболевания включает: 1) определение радиоиммунологическим методом базальной концентрации СТГ путем проводимого утром трехкратного забора крови с промежутком в 20 мин с последующим перемешиванием сывороток; 2) исследование концентрации СТГ на фоне проведения орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ) — функциональная проба (у здоровых лиц глюкоза вызывает подавление секреции СТГ и снижение его плазменного уровня до 1 нг/мл и ниже, а у больных акромегалией уровень СТГ в ходе ОГТТ существенно не изменяется); 3) определение содержания ИФР в венозной крови в утренние часы с учетом возрастной нормы; 4) определение уровня пролактина в плазме крови.

Наличие активной стадии акромегалии подтверждают следующие результаты: 1) базальная концентрация СТГ $> 0,4$ нг/мл; 2) минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/мл ($> 2,7$ мЕД/л); 3) содержание ИФР выше возрастной нормы для лиц соответствующего пола.

Для проведения ОГТТ предварительно устанавливают венозный катетер, а забор крови для исследования СТГ осуществляют до нагрузки и каждые 30 мин в течение 2 ч после того, как больной примет 75 г глюкозы, растворенной в теплой воде (чае). Проведение теста противопоказано при наличии СД.

Если уровни СТГ и ИФР нормальные, но имеются отчетливые клинические признаки акромегалии, то следует определить данные показатели в динамике через 2–3 мес. и в случае их роста провести ОГТТ.

Исследование уровня пролактина в сыворотке крови необходимо для уточнения характера гормональной секреции опухолью и обусловлено значительным количеством выявляемых случаев соматомаммотропином. В норме уровень пролактина не превышает 600 мкЕД/мл (20 нг/мл) у женщин, а у мужчин — 450 мЕД/л (15 нг/мл).

Инструментальная диагностика. Обязательными к проведению методами визуализации опухоли гипофиза являются: 1) рентгенография черепа в боковой проекции; 2) МРТ гипофиза (при невозможности ее проведения — КТ с обязательным контрастированием).

Диагностическое значение имеет увеличение размеров турецкого седла, нормальный сагиттальный размер которого равен 12–15 мм, а вертикальный — 8–9 мм, а также деструкция стенок турецкого седла. Также выявляется утолщение костей черепа, увеличение затылочного бугра, выступание надбровных дуг, изменения формы и положения нижней челюсти, повышение пневматизации придаточных пазух.

У больных гигантизмом турецкое седло также увеличено в размерах. Это вызвано не только наличием опухоли аденогипофиза, но и усиленным ростом клиновидной кости. Деструкция турецкого седла обычно связана с быстрым ростом опухоли.

В качестве дополнительных рентгенологических методов используются пневмоэнцефалография, каротидная ангиография и венография кавернозных синусов.

Диагностировать опухоли гипофиза небольших размеров рентгенологическими методами сложно, поскольку размеры турецкого седла остаются нормальными. Использование современных ядерно-магнитно-резонансных и компьютерных томографов с высокой разрешающей способностью позволяет не только точно диагностировать микроаденомы гипофиза, которые другими способами визуализировать не удастся, но и определить степень вовлечения в патологический процесс латероселлярных структур.

При рентгенологическом исследовании у больных гигантизмом определяется чрезмерная длина трубчатых костей, особенно предплечий и голеней. Эпифизарные щели долго остаются открытыми. Костный возраст часто значительно отстает от паспортного.

2. Уточнение функционального состояния органов зрения, периферических эндокринных желез и других систем с целью выявления осложнений заболевания.

Офтальмологическое обследование является обязательным диагностическим мероприятием. Оно необходимо для своевременной диагностики хиазмального синдрома и патологии дисков зрительных нервов, правильного выбора лечебной тактики и включает осмотр глазного дна и проведение периметрии с графическим изображением полей зрения не только на белый, но и другие цвета (красный, зеленый, синий). Цветовая периметрия позволяет выявить начальные нарушения периферического зрения, при этом

наиболее ранним является сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия) на красную метку.

Исследование состояния сердечно-сосудистой системы осуществляется с использованием электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ), которые позволяют определить гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) и увеличение размеров сердца, ишемию миокарда, рубцовые изменения в области задней стенки, недостаточность коронарного кровообращения в области переднебоковой стенки левого желудочка и другие изменения.

Исследование состояния костно-суставной системы. Характерны рентгенологические изменения позвоночника и суставов: исчезает «талия» в вентральных отделах грудных позвонков, отмечается множественность контуров позвонков вследствие нарушения процессов костеобразования. Наблюдаются клювовидные выступы, паравертебральные артрозы и деформации суставов.

Оценка секреторной способности других гормонально-активных клеток адено- и нейрогипофиза, а также функционального состояния периферических эндокринных желез проводится на основании исследования уровней ТТГ, T_4 , T_3 , АКТГ, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, тестостерона в крови, экскреции свободного кортизола с мочой за сутки, а также определения удельного веса мочи, осмоляльности крови и мочи. Это позволяет своевременно диагностировать гипопитуитаризм и назначить соответствующую гормональную заместительную терапию.

Диагностика новообразований, развившихся вследствие длительной гиперсекреции СТГ, включает проведение рентгенографии органов грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ и органов малого таза, колоноскопии.

3. *Определение характера метаболических нарушений* проводится на основании результатов исследования уровня гликемии, электролитов (натрий, калий, кальций, фосфор), содержания общих липидов и липидного спектра крови.

Особые случаи и затруднения в диагностике представлены ситуациями, в которых при наличии характерных клинических проявлений и лабораторных изменений не удалось выявить аденому гипофиза с помощью возможных инструментальных методов, что является основанием для предположения эктопированной секреции СТГ. При этом для уточнения диагноза следует провести КТ либо МРТ органов грудной и брюшной полости, а при необходимости — определить уровень СТГ в крови, оттекающей из нижних кавернозных синусов.

Если имеется подозрение на эктопированную секрецию соматолиберина (выявление объемного образования в грудной или брюшной полости при отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза), то необходимо определить уровень соматолиберина в сыворотке крови, который в случае верного предположения превышает 300 пг/мл, тогда как при гипоталамической гиперпродукции не достигает 50 пг/мл.

Дифференциальный диагноз. Акромегалию следует дифференцировать со следующими заболеваниями: пахидермопериостоз, болезнь Педжета, синдром Мари—Бамбергера, тяжелые формы гипотиреоза (табл. 2.4).

Гипофизарный гигантизм необходимо дифференцировать с наследственно обусловленным высоким ростом, генетическими формами высокорослости (церебральный гигантизм, синдром Марфана, синдром Пайла), гипогонадизмом (табл. 2.5).

Примеры формулировки диагноза

- ◆ Акромегалия, активная стадия. Макроаденома гипофиза с супраселлярным ростом с нарушением зрительной функции. Акромегалическая кардиомиопатия, нарушение ритма по типу пароксизмальной формы наджелудочковой тахикардии. Симптоматическая артериальная гипертензия 2 степени. Сердечная недостаточность III функционального класса (по классификации NYHA). Симптоматический сахарный диабет, выявленный впервые в фазе декомпенсации. Артропатия. Синдром апноэ.
- ◆ Акромегалия, активная стадия. Эндоселлярная макроаденома гипофиза. Продолженный рост опухоли после селективной аденомэктомии по поводу микроаденомы гипофиза в 2006 г.
- ◆ Акромегалия, стадия ремиссии. Состояние после эндоназальной-трансфеноидальной аденомэктомии по поводу макроаденомы гипофиза в 2007 г. Пангипопитуитаризм. Несахарный диабет средней степени тяжести. Вторичный субклинический гипотиреоз. Вторичный гипогонадизм. Вторичная аменорея.

Лечение. Направлено на ликвидацию источника избыточной продукции СТГ и нормализацию секреции СТГ и продукции ИФР-1. Целями лечебных мероприятий является: 1) достижение ремиссии заболевания с максимально возможной регрессией симптомов и осложнений; 2) нормализация нарушенных видов обмена

Таблица 2.4

Дифференциальная диагностика акромегалии

Заболевание	Дифференциально-диагностические особенности
Пахидермопериостоз (наследственная аномалия кожи и костной системы)	Утолщение и складчатость кожи (кератопахидермия); гиперплазия сальных желез; периостальная пролиферация длинных трубчатых костей (чаще голени, предплечий) и костей лицевого скелета; некоторое увеличение ушных раковин, кистей, стоп
Болезнь Педжета (деформирующая остеодистрофия)	Грубая трабекулярная перестройка костной ткани с избирательным утолщением и деформацией проксимальных отделов трубчатых костей; увеличение лобных и теменных костей при уменьшенных размерах лицевого скелета («башенный череп»)
Синдром Мари—Бамбергера (является реакцией костной системы на длительно протекающий специфический или воспалительный процесс: новообразования в легких, гнойный плеврит, лимфогранулематоз и др.)	Системное поражение трубчатых костей в виде периостальных наслоений вокруг диафизов и метафизов с четкой демаркационной линией; признаки специфического или воспалительного процесса
Тяжелые формы гипотиреоза с отечностью тканей, огрублением черт лица, увеличением языка, изменением голоса, расширением границ сердца вследствие гидрперикарда, дермопатией	Лабораторные изменения, характерные для манифестной формы гипотиреоза

веществ; 3) профилактика рецидивов заболевания. От своевременности и адекватности лечения зависит качество жизни больных.

Разработаны три метода лечения акромегалии: 1) хирургический; 2) медикаментозный; 3) лучевой. Выбор лечебного метода осуществляется с учетом размера и направления роста опухоли, состояния зрительных функций, возраста больного, характера развившихся осложнений и сопутствующих заболеваний. Также про-

Таблица 2.5

Дифференциальная диагностика акромегалии

Заболевание / состояние	Дифференциально-диагностические особенности	
	Наиболее характерные	Общие
Конституционально-наследственная высокорослость	Высокий рост у родителей, ускоренный рост с момента рождения	Отсутствие клинико-лабораторных инструментальных изменений, характерных для гиперпродукции СТГ и опухоли гипофиза
Гипогонадизм	Недоразвитие половых органов и вторичных половых признаков, снижение функции половых органов	
Церебральный гигантизм	Умственная отсталость, нарушение координации, мышечная гипотония, высокое нёбо, выпуклый лоб, различные аномалии скелета	
Синдром Марфана	Долихоцефалия, деформация грудной клетки, ушных раковин, «паучьи» пальцы, врожденные пороки сердца, офтальмологические нарушения	
Синдром Пайла	Вальгусная девиация коленных суставов, ограничение разгибания локтевых суставов, склонность к переломам	

водится симптоматическая терапия (коррекция изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, метаболических нарушений и др.), которая в каждом конкретном случае определяется индивидуально.

Хирургическое лечение. Является основным методом лечения акромегалии на современном этапе. Это связано с прогрессом нейрохирургического инструментального обеспечения и совершенствованием методик оперативного удаления опухолей гипофиза. В большинстве случаев проводят селективную аденомэктомию и используют эндоназальный-трансфеноидальный доступ. Во время операции осуществляют визуальный контроль с помощью эндоскопической техники, что позволяет радикально удалить опухоль при минимальной травматизации окружающих тканей. При больших размерах опухоли и признаках инвазивного характера ее роста используют различные способы транскраниального доступа.

Радикальность операции зависит от размеров, характера распространения и свойств новообразования. Если опухоль удалена полностью, то быстро наступает нормализация уровней СТГ, ИФР и регресс клинических симптомов заболевания.

Послеоперационные осложнения развиваются в 10–20% случаев. У высококвалифицированных хирургов частота послеоперационных осложнений составляет не более 2%. К послеоперационным осложнениям относятся назальная ликворея, гипопитуитаризм, несахарный диабет, нарушения зрения, менингит.

Медикаментозное лечение. Назначается при необходимости понизить секрецию СТГ и выработку ИФР в следующих ситуациях: 1) нерадикально проведенная операция; 2) неоперабельная аденома; 3) наличие тяжелых сопутствующих заболеваний и осложнений, при которых оперативное лечение противопоказано; 4) отказ больного от нейрохирургической операции; 5) в комплексе с лучевой терапией; 6) необходимость предоперационной подготовки (для уменьшения размеров опухоли и клинических проявлений заболевания).

Медикаментозная терапия проводится длительно. Используют три класса лекарственных средств: 1) аналоги соматостатина; 2) агонисты дофаминовых рецепторов; 3) антагонисты рецепторов гормона роста.

К *аналогам соматостатина* относятся октреотид и его пролонгированные формы: сандостатин ЛАР и ланреотид. Указанные препараты являются синтетическими аналогами и обладают сходными с соматостатином фармакологическими эффектами при более выраженной продолжительности действия и супрессивном эффекте на секрецию СТГ. Пролонгация эффекта достигается путем заключения молекул лекарства в биополимерные микросферы.

Октреотид (Сандостатин) вводится подкожно по 100–200 мкг 3 раза в день. Пролонгированная форма *ланреотид (Соматулин)* назначается по 30 мг внутримышечно 2–3 раза в месяц. Еще более удобна и эффективна пролонгированная форма *сандостатин-ЛАР*, инъекция которого осуществляется 1 раз в 28 дней (10–30 мг в/м).

Если за 3 первые месяца лечения клиническое улучшение не наступило, а СТГ и ИФР-1 не изменились, то следует терапию считать неэффективной и рассмотреть возможность назначения лекарственных препаратов других групп. При получении положительного эффекта лечение продолжают, а уровни СТГ и ИФР-1 контролируют 1 раз в 3 мес.

При длительном лечении аналогами соматостатина уровень СТГ снижается у 70–80% больных, а размеры аденом уменьшаются в 10–30% случаев.

Лечение, как правило, переносится хорошо, лишь у части больных отмечаются диарея, метеоризм, боли в животе, стеаторея и тошнота. В большинстве случаев побочные эффекты уменьшаются через 3–6 мес. лечения и не требуют отмены препарата.

Агонисты дофаминовых рецепторов применяются для лечения акромегалии с конца 70-х гг. минувшего столетия. Их назначение сопровождается снижением уровня СТГ у 30% больных с акромегалией. Препараты данной группы наиболее эффективны при наличии сопутствующей гиперпролактинемии. Могут использоваться как неселективные формы (бромкриптин), так и селективные пролонгированные агонисты рецепторов к дофамину II (хинаголд, каберголин).

Неселективный агонист дофамина *бромкриптин* (*Парлодел*, *Абергин*) назначается при невысокой активности заболевания (ИФР-1 < 750 нг/мл) в суточной дозе 10–20 мг на 2–3 приема. Для выявления лиц, у которых лечение бромкриптином может оказаться эффективным, проводится проба с пероральным приемом 2,5 мг этого препарата. Проба оценивается как положительная, если в течение 2–3 ч после приема бромкриптина уровень СТГ снижается на 50% по сравнению с исходным. Успешное лечение приводит к снижению секреции СТГ, улучшению самочувствия больных, положительной динамике углеводного обмена, нормализации менструального цикла у женщин. Уменьшения размеров аденомы при терапии бромкриптином не наблюдается.

Хинаголд (*Норпролак*) принимают ежедневно в суточной дозе 0,3 мг, а *каберголин* (*Достинекс*) — 1 раз в 3–7 дней в суточной дозе 0,5 мг, контролируя уровни СТГ, ИФР-1 через 3–6–12 мес. от начала лечения, а данные МРТ — через 6–12 мес.

Так как эффективность монотерапии агонистами дофамина недостаточно высока, то их часто назначают в комбинации с аналогами соматостатина для усиления эффекта последних.

При лечении агонистами рецепторов дофамина могут развиваться преходящие побочные эффекты: тошнота, рвота, боли в эпигастральной области, гипотензия, периферический вазоспазм и заложенность носа.

Антагонист рецепторов гормона роста пегвисомант используется в клинической практике сравнительно недавно. Пегвисомант —

это генно-инженерный аналог эндогенного соматотропина, который обладает способностью блокировать тканевые рецепторы к СТГ, не оказывая физиологического эффекта данного гормона. Особенностью действия пегвисоманта является положительное влияние на метаболические процессы за счет уменьшения инсулинорезистентности, которое сопровождается улучшением показателей липидного обмена, костного ремоделирования и др.

При длительном применении пегвисоманта можно достичь ремиссии у 90% больных. Препарат вводят подкожно 1 раз в сутки. Лечение начинают с введения 10 мг и увеличивают ежемесячно по 5 мг до нормализации СТГ. Максимально допустимая доза пегвисоманта составляет 40 мг. Из побочных эффектов в ходе лечения возможны тошнота и повышение уровня печеночных трансаминаз.

Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения используется редко и только в случаях невозможности проведения оперативного лечения либо отказе больного от нейрохирургического вмешательства. Чаще всего лучевая терапия назначается дополнительно к хирургическому методу в случае неполного удаления опухоли, особенно с неблагоприятными гистологическими признаками.

В настоящее время применяют *гамма-терапию* и *протонотерапию*. При проведении гамма-терапии проводят облучение гипоталамо-гипофизарной области в общей дозе 4500–5000 рад (50 Грей), которое является эффективным у 60–80% больных. Недостатком метода является позднее наступление эффекта: не ранее чем через 2 года с максимальным проявлением через 10–15 лет.

Облучение области гипофиза направленным потоком протонов проводится одномоментно в дозе 50–70 Грей в случае небольших размеров аденомы (до 1,5 см в диаметре) при ее невысокой гормональной активности. Эффект развивается несколько быстрее: через 6 мес. с нормализацией уровня СТГ через 3–5 лет.

С учетом отсроченности лечебного эффекта после облучения всем больным назначается длительная медикаментозная терапия.

Главным *осложнением лучевой терапии* является развитие гипопитуитаризма более чем у половины больных в сроки от 5 до 10 лет, а также гиперпролактинемии, поэтому проводится ежегодный лабораторный контроль с определением уровней пролактина, всех тропных гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез.

Критерии эффективности лечения. При оценке эффективности проводимых лечебных мероприятий необходимо учитывать следующие клинико-лабораторные критерии: 1) наличие либо отсутст-

вие регрессии клинических симптомов заболевания и повышения трудоспособности; 2) нормализация секреции СТГ, подтвержденная результатами функциональных проб.

Клиническое улучшение проявляется уменьшением головной боли, артралгий, отечности мягких тканей, размеров кистей и стоп, смягчением черт лица, снижением потливости и уровня АД, прекращением галактореи, нормализацией менструального цикла и восстановлением фертильности у женщин, регрессией сексуальных нарушений у мужчин.

В зависимости от полученных клинических и лабораторных данных может быть установлена полная или неполная ремиссия, а также ее отсутствие (табл. 2.6).

Госпитализация необходима в активной стадии акромегалии для определения лечебной тактики, а также при тяжелых формах заболевания с целью терапии развившихся осложнений. Больным, получающим длительное медикаментозное лечение, показана ежегодная госпитализация для оценки адекватности проводимых лечебных мероприятий.

Длительность пребывания в стационаре зависит от цели госпитализации, особенностей клинической ситуации и связана с объемом диагностических и/или лечебных мероприятий (табл. 2.7).

Диспансерное наблюдение. Ежегодное лабораторно-инструментальное обследование больных акромегалией должно включать определение уровней СТГ, ИФР-1, проведение МРТ гипофиза, рентгено-

Таблица 2.6

Критерии ремиссии акромегалии

Критерии ремиссии	Характер ремиссии		
	полная	неполная	отсутствует
Клинические	Отсутствие клинических признаков активности	Отсутствие клинических признаков активности	Имеются клинические признаки активности
Базальный уровень СТГ	< 2,5 нг/мл	—	—
Минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ	< 1 нг/мл/ (< 2,7 мЕД/л)	> 1 нг/мл/ (> 2,7 мЕД/л)	> 1 нг/мл/ (> 2,7 мЕД/л)
Уровень ИФР-1	Нормальный (соответственно полу и возрасту)	Повышен	Повышен

Таблица 2.7

Цели и ориентировочная продолжительность госпитализации при акромегалии

Цель госпитализации	Длительность госпитализации
Первичное обследование и выбор метода лечения, подбор медикаментозной терапии	7–21 дней (в среднем 14)
Динамическое наблюдение и оценка устойчивости ремиссии	5–7 дней
Проведение хирургического лечения (аденом-эктомия)	14–21 дней
Проведение курса гамма-терапии (возможно в амбулаторных условиях)	6–7 недель
Проведение протонотерапии	7–10 дней

графии легких, УЗИ ЩЖ, ЭКГ, ЭхоКГ, колоноскопии, маммографии. Больной должен быть осмотрен офтальмологом (проведение офтальмоскопии, периметрии), эндокринологом, нейрохирургом. Необходимость в осмотре других специалистов и дополнительных лабораторно-инструментальных исследованиях определяется индивидуально в зависимости от развившихся осложнений.

Прогноз. Зависит от своевременности диагностики, а также адекватности и эффективности проводимых лечебных мероприятий. Без лечения около 50% больных умирают в возрасте до 50 лет. Наиболее частыми причинами смерти являются сердечно-сосудистые и легочные осложнения (85%), а также онкологические заболевания (15%). При доброкачественной опухоли прогноз более благоприятный. Трудоспособность больных в активной стадии акромегалии снижена в различной степени и может частично или полностью восстановиться при правильном лечении. Трудоспособность может быть утрачена вследствие развившихся осложнений (неврологических, нейроофтальмологических, сердечно-сосудистых и др.) независимо от степени гормональной активности опухоли.

Пролактинома

Пролактинома — аденома гипофиза, вырабатывающая пролактин. Пролактинсекретирующие аденомы относятся к наиболее часто встречаемым опухолям гипофиза и составляют до 40% всех

его выявляемых гормонально-активных новообразований. В подавляющем большинстве случаев пролактиномы имеют доброкачественный характер без тенденции к инвазивному росту. У мужчин пролактиномы выявляются реже, чем у женщин (1 : 6–10), но преобладают макроаденомы (до 80% случаев), что связано с более поздней диагностикой ввиду длительного отсутствия характерных клинических проявлений заболевания.

Классификация пролактином предусматривает учет их размера, в соответствии с которым выявленная опухоль классифицируется как:

- ◆ микропролактинома, если ее диаметр равен или составляет менее 10 мм;
- ◆ макропролактинома, если ее диаметр превышает 10 мм.

МКБ-10: E10.3 — Гиперпролактинемия.

Этиология и патогенез. В большинстве случаев причиной развития пролактиномы является мутация в первичной стволовой клетке, в результате которой происходит либо активация протоонкогена, либо подавление гена-супрессора опухолевого роста. Данные процессы сопровождаются индукцией онкогенеза с последующим формированием моноклональной опухоли, чаще доброкачественной аденомы.

В основе патогенеза основных клинических проявлений лежит нарушение циклического выделения гонадолиберина, обусловленное гиперсекрецией пролактина. Данным изменениям соответствует снижение выработки гипофизом фолликулостимулирующего гормона и ЛГ, что приводит к развитию гиперпролактинемического гипогонадизма. При этом у женщин нарушается механизм положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, необходимый для овуляции и последующего формирования желтого тела.

Повышение содержания пролактина вызывает лактацию и снижение либидо, способствует усилению процессов липогенеза и образования андрогенов в надпочечниках и развитию соответствующих клинических симптомов. В условиях гиперпролактинемии нарушается обмен витамина D, что на фоне сформировавшегося дефицита эстрогенов приводит к патологии метаболизма костной ткани и развитию синдрома остеопении.

Рост аденомы за пределы турецкого седла проявляется неврологической и/или нейроофтальмологической симптоматикой вследствие давления опухоли на соседние структуры головного мозга.

Клиническая картина и течение. К основным клиническим проявлениям заболевания относятся: 1) симптомы гипогонадизма;

2) галакторея; 3) неврологические проявления; 4) неспецифические симптомы (эндокринно-обменные нарушения, психоэмоциональные расстройства).

Симптомы гипогонадизма у женщин могут быть представлены первичной либо вторичной аменореей, олигоменореей, опсоменореей, ановуляцией, укорочением лютеиновой фазы, а также гипоплазией матки и бесплодием. Бесплодие может быть как первичным, так и вторичным в зависимости от времени возникновения аденомы.

На начальных этапах заболевания на фоне эпизодической ановуляции или лютеиновой недостаточности регулярность менструального цикла может сохраняться, а нарушения проявляются опсоменореей, олигоменореей. При длительной ановуляции развивается стойкая аменорея.

К основным клиническим проявлениям гиперпролактинемического гипогонадизма у мужчин относятся: бесплодие, снижение либидо и потенции, гинекомастия.

Галакторея — выделение молокоподобной жидкости из молочных желез. Галакторея встречается у 20% женщин с пролактиномами и может наблюдаться как на фоне аменореи, так и при регулярном менструальном цикле. В ряде случаев, несмотря на выраженную гиперпролактинемию, галакторея может отсутствовать.

Выделяют следующие степени галактореи:

- ◆ I — выделение капель молока при надавливании на околососковый кружок;
- ◆ II — выделение струйки молока при надавливании на околососковый кружок;
- ◆ III — самопроизвольное обильное выделение молока.

У мужчин галакторея и гинекомастия, как следствие гиперпролактинемии, встречаются редко, так как у лиц мужского пола отсутствует «предварительная подготовка» грудных желез эндогенными эстрогенами.

Неврологическая симптоматика характерна для макроаденом и определяется направлением их роста. Больные могут предъявлять жалобы на головокружения, а также на постоянные головные боли, не купирующиеся приемом анальгетиков. Боли связаны с раздражением опухолью ветвей тройничного нерва, иннервирующих диафрагму турецкого седла и проходящих через кавернозные синусы. Распространение аденомы в кавернозные синусы при ее латеральном росте может стать причиной развития офтальмопле-

гии, диплопии и птоза вследствие паралича III–VI пар черепных нервов, а инфраселлярный рост в клиновидную пазуху — причиной ликвореи.

Нейроофтальмологические нарушения возникают в случаях супраселлярного роста аденомы, связаны со сдавливанием перекреста зрительных нервов и в типичных случаях проявляются бitemпоральной гемианопсией.

Эндокринно-обменные нарушения возникают не менее чем у 60% больных. Формирование инсулинорезистентности в условиях гиперпролактинемии способствует увеличению массы тела и ожирению. При этом могут возникать изменения липидного спектра крови в виде повышения содержания атерогенных липопротеиновых фракций.

При длительно существующей гиперпролактинемии повышен риск развития остеопороза, так как ежегодная потеря минеральной плотности костной ткани может превышать 3%.

Усиление образования надпочечниковых андрогенов на фоне гипозстрогенемии нередко является причиной жалоб пациенток на появление избыточного роста волос на лице, в области ареол и по белой линии живота.

Психоэмоциональные расстройства обусловлены преимущественно дисфункцией нейромедиаторных систем и выражены не у всех больных. Наиболее характерными являются астения, эмоциональная лабильность, негативизм, повышенная тревожность, склонность к депрессии. Менее часто встречаются вегетативные кризы, ухудшение памяти, нарушение внимания, снижение обоняния.

Сдавливание растущей опухолью окружающей ткани гипофиза может приводить к развитию гипопитуитаризма (выпадение тропных функций гипофиза) и соответствующих клинических проявлений вторичной недостаточности периферических эндокринных желез.

Диагностика пролактиномы. Этапами диагностики пролактиномы являются: 1) сбор жалоб, анамнеза и оценка клинических данных; 2) лабораторное подтверждение гиперпролактинемии; 3) исключение других причин гиперпролактинемии; 4) визуализация гипоталамо-гипофизарной области; 5) выявление неврологических и нейроофтальмологических нарушений; 6) выявление других эндокринных и обменных нарушений.

Сбор жалоб, анамнеза и оценка клинических данных. Жалобы пациента детализируют, обращая особое внимание на характер

нарушения менструальной и репродуктивной функции, наличие выделений из молочных желез (спонтанных или определяемых самопальпацией), нарастание массы тела, упорные головные боли, любые нарушения зрения. Активно выявляют жалобы, свидетельствующие о наличии психоэмоциональных нарушений, снижении либидо, эректильной дисфункции у мужчин, а также гипопитуитаризма.

Сбор анамнеза проводят целенаправленно, с учетом предъявленных жалоб. Необходимо уточнить время наступления менархе и последующую регулярность менструаций, в каком возрасте началась половая жизнь и ее особенности. Следует выявить непосредственное предшествование заболеванию таких факторов, как начало половой жизни, беременность, роды, аборт, продолжительная или обильная лактация, использование различных методов контрацепции, прием эстроген-гестагенных препаратов. Имеет значение возраст, в котором развились первые клинические проявления заболевания, продолжительность периода до первого обращения за медицинской помощью, предшествующие лечебные мероприятия и их эффективность.

В ходе осмотра отмечают проявления гирсутизма, особенности питания, распределение подкожной жировой клетчатки, рассчитывают индекс массы тела (ИМТ), проводят пальпацию молочных желез и определяют наличие галактореи, а у мужчин также гинекомастии. Определенное значение имеют данные гинекологического осмотра, свидетельствующие о гипогонадизме: гипоплазия матки, отсутствие симптомов «зрачка» и «натяжения» слизи.

Если клиническая картина представлена сочетанием нарушения менструального цикла, бесплодия и галактореи, то вероятность наличия гиперпролактинемии высока, что требует проведения лабораторных исследований. У пациенток с бесплодием, но с сохраненным менструальным циклом и отсутствием галактореи необходимость в исследовании уровня сывороточного пролактина уточняется после осмотра гинеколога и предварительного определения типа гормональной недостаточности яичников (ановуляция, недостаточность лютеиновой фазы) путем оценки содержания уровня прогестерона в крови на 20–23-й день цикла и данных УЗИ яичников.

Лабораторное подтверждение гиперпролактинемии. У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке крови не превышает 600 мМЕ/л (20 нг/мл), у мужчин — 450 мМЕ/л

(15 нг/мл). При пролактинсекретирующих аденомах уровень пролактина обычно более 2000–3000 мМЕ/л.

Пациентам с повышенным содержанием сывороточного пролактина без каких-либо симптомов гиперпролактинемии или с нетипичными симптомами следует исследовать наличие макропролактинемии (Big-пролактинемии) с помощью метода гель-фильтрации, который позволяет определить молекулярную гетерогенность пролактина и долю содержания его высокомолекулярных форм. Необходимость данного исследования обусловлена индивидуальной особенностью ряда лиц, имеющих продукцию пролактина с большим, чем в норме, молекулярным весом, но с меньшей биологической активностью. При этом клинических проявлений гиперпролактинемии не наблюдается, что затрудняет интерпретацию случайно выявленных лабораторных изменений. Поэтому исследовать уровень пролактина необходимо только при наличии соответствующих клинических проявлений гиперпролактинемии.

Исключение других причин гиперпролактинемии (см. ниже «Дифференциальная диагностика»).

Визуализация гипоталамо-гипофизарной области проводится с использованием МРТ, которая является наиболее информативным методом визуализации пролактиномы и позволяет определить не только размеры, локализацию, характер и направление роста аденомы, но и ее внутреннюю структуру (участки кистозной дегенерации, геморрагии). Метод МРТ позволяет обнаружить опухоль диаметром до 2 мм. Для более точного определения границ опухоли проводят внутривенное введение контрастного вещества (омнискан, магневист), которое большинство микроаденом накапливает значительно медленнее, чем интактная ткань аденогипофиза. Метод КТ для визуализации гипоталамо-гипофизарной области используют только при невозможности проведения МРТ.

Выявление неврологических и нейроофтальмологических нарушений. При наличии аденомы гипофиза осмотр нейрохирурга и офтальмолога (оценка состояния глазного дна, проведение периметрии) является обязательным, так как степень неврологических и зрительных расстройств влияет на выбор лечебной тактики.

Выявление других эндокринных и обменных нарушений. Для уточнения степени нарушения в системе «гипофиз—гонады», подтверждения гипогонадизма и с целью своевременной диагностики других эндокринных нарушений обязательным является определение в сыворотке крови уровней ЛГ, ФСГ, ТТГ, свободного Т₄,

тестостерона (для мужчин), эстрадиола (для женщин). У больных с пролактиномой содержание ФСГ и ЛГ в крови снижено или не выходит за пределы колебаний базального уровня гонадотропинов, определяемых у здоровых лиц. У женщин с ановуляцией содержание эстрадиола в крови, как правило, низкое (не превышает 150 пмоль/л). Уровень тестостерона у мужчин также понижен (менее 11 нмоль/л).

Дифференциальный диагноз. Основан на разграничении опухолевой формы гиперпролактинемии (пролактинома) с идиопатической и симптоматической формами. В пользу симптоматической формы гиперпролактинемии также свидетельствует менее выраженное повышение пролактина в крови (до 2000 мМЕ/л), а также отсутствие данных за наличие аденомы по данным МРТ. В ряде случаев проведению дифференциальной диагностики помогает проведение функциональных фармакодинамических проб с метоклопрамидом (2 мг вводят внутривенно) и тиролиберинем (500 мкг ТРГ вводят утром натощак внутривенно). При симптоматических формах гиперпролактинемии отмечается положительная реакция на метоклопрамид и ТРГ: секреция пролактина возрастает более чем в 2–4 раза по сравнению с исходной. У больных с пролактин-секретирующими аденомами реакция на препараты отсутствует или ослаблена (степень прироста редко превышает 100%).

Из симптоматических форм следует в первую очередь исключить первичный гипотиреоз, который в 50% случаев сопровождается гиперпролактинемией. Для этого необходимо уточнить функциональное состояние ЩЖ с помощью гормональных исследований. При первичном гипотиреозе снижено содержание общих и свободных фракций T_3 , T_4 и адекватно повышен уровень ТТГ в крови.

Другими частыми причинами симптоматической гиперпролактинемии являются заболевания, в патогенезе которых определенную роль играет гиперэстрогения (эндометриоз, синдром поликистозных яичников). Для их исключения следует провести гинекологическое обследование, выполнить УЗИ яичников и матки, определить содержание гонадотропинов и эстрогенов.

При сборе анамнеза следует исключить прием медикаментозных препаратов, применение которых может приводить к гиперпролактинемии различной степени выраженности (эстрогенсодержащие препараты, тиреостатические средства, β -адреноблокаторы, рецепторные антагонисты дофамина, психотропные препараты и др.). Кроме того, необходимо исключить наличие хронического

простатита у мужчин, а также хроническую почечную недостаточность, цирроз печени, недостаточность и врожденную дисфункцию коры надпочечников (ВДКН), эстрогенпродуцирующие опухоли, эктопированную секрецию пролактина новообразованиями, повреждения грудной клетки. Указанная патология также может лежать в основе симптоматической гиперпролактинемии.

Исключение представленных выше причин у лиц со стойкой гиперпролактинемией, не имеющих патологических изменений гипофиза по данным МРТ, позволяет установить идиопатический характер гиперпролактинемии.

Проводя дифференциальную диагностику синдрома гиперпролактинемии, следует помнить о ее возможных физиологических причинах: периоды беременности и кормления грудью, сон, стресс, физические упражнения, гипогликемия, сон, раздражение соска молочной железы, половой акт — у женщин, прием белковой пищи. При физиологическом характере уровень гиперпролактинемии невысок (до 1000 мМЕ/л), а также отсутствует стабильность лабораторных проявлений по результатам повторного (2–3 раза) определения пролактина.

Примеры формулировки диагноза:

- ◆ Прولاктинсекретирующая аденома гипофиза с интраселлярным ростом (микроаденома). Бесплодие I.
- ◆ Прولاктинсекретирующая аденома гипофиза с супраселлярным ростом (макроаденома) без нарушения зрительной функции. Вторичная аменорея. Бесплодие II.

Лечение. Основными задачами лечения являются: 1) устранение гиперпролактинемии и ее клинических проявлений, в первую очередь — нарушений менструального цикла и бесплодия; 2) уменьшение объема и предотвращение дальнейшего роста пролактиномы.

К настоящему времени разработаны медикаментозные, хирургические и лучевые методы лечения пролактинсекретирующих аденом гипофиза.

Медикаментозное лечение. В качестве медикаментозной терапии используются агонисты дофамина.

Эрголиновые производные алкалоидов спорыньи могут быть короткого действия — *бромокриптин (Парлодел, Абергин)* и пролонгированного действия — *каберголин (Достинекс)*. Средняя терапевтическая доза бромокриптина составляет от 2,5 мг до 15 мг/сут. При использовании бромокриптина возможно возникновение таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, ортостатическая

гипотензия. Это связано с тем, что бромокриптин не обладает селективным действием в отношении D_2 -рецепторов. Для того чтобы уменьшить побочные эффекты, на начальных этапах применения доза бромокриптина может составлять 0,625–1,25 мг с постепенным ее увеличением каждые 2–3 дня до достижения оптимальной суточной дозировки под контролем уровня пролактина в крови.

Каберголин относится к эрголиновым производным пролонгированного действия с избирательным влиянием на D_2 -рецепторы лактотрофов, продолжительность действия которого составляет 7–10 дней. Начальная дозировка препарата составляет 0,5 мг в неделю. При необходимости дозу увеличивают до 1 мг в неделю под контролем уровня пролактина в крови. За счет селективности действия достинекс лишен характерных для бромокриптина побочных эффектов.

Неэрголиновое производное трициклических бензогуанолинов — *хинаголид (Норпролак)* является пролонгированным агонистом дофамина с селективным действием в отношении D_2 -рецепторов. Обладает более выраженным и продолжительным действием, чем бромокриптин. Средняя терапевтическая доза составляет 0,05–0,15 мг/сут. Препарат действует в течение 24 ч и может приниматься один раз в сутки.

Использование агонистов дофамина позволяет управлять размерами опухоли и ее гормональной активностью за счет воздействия на дофаминовые рецепторы, расположенные на плазматических мембранах опухолевых клеток. Под влиянием агонистов дофамина происходит уменьшение размеров опухоли, нормализация уровня пролактина в крови и восстановление гонадотропной функции гипофиза. Под действием агонистов дофамина в ткани аденомы происходит клеточный некроз, микрокровоизлияния с последующим фиброзированием. Под воздействием агонистов дофамина нормализация уровня пролактина в крови происходит в 80–90% случаев. Уменьшение размеров микроаденом происходит примерно в 60–80% случаев, макроаденом — примерно в 40%. Известны случаи полного исчезновения опухолей в результате многолетнего непрерывного медикаментозного лечения.

У 5–15% больных рецепторы дофамина в клетках пролактином отсутствуют, и агонисты дофамина в этих случаях неэффективны. В таком случае альтернативным методом медикаментозной терапии являются препараты *соматостатина (Октреотид, Сандостатин)*. Суточная доза препарата составляет 300 мкг. Препарат вводят

подкожно в интервалах между приемами пищи. Имеется интраназальная форма препарата. Его суточная доза составляет 1,5 мг.

Если на фоне приема агонистов дофамина наступила беременность, то дозу препарата постепенно уменьшают и полностью отменяют препарат к концу первого триместра. Больным с макропролактиномами может потребоваться продолжение медикаментозной терапии. Показаниями к продолжению приема бромокриптина могут быть признаки опухолевого роста (резкое повышение уровня пролактина в крови, превышающее физиологические значения, сужение полей зрения и появление другой неврологической симптоматики). После 20 недель беременности уточнить размеры опухоли можно с помощью МРТ. Микропролактиномы во время беременности увеличиваются в размерах у 1,6–2% больных. Увеличение размеров макропролактином во время беременности происходит чаще — у 15% женщин. В этих случаях требуется увеличение дозировки препарата (предпочтительнее бромокриптин ввиду отсутствия неблагоприятного действия на формирующийся плод) и/или присоединение к терапии соматостатина. В отдельных случаях может потребоваться экстренное оперативное вмешательство. В течение первого месяца после родов необходимо провести МРТ хиазмально-селлярной области. Кормление ребенка грудью при пролактиноме не противопоказано.

Хирургическое лечение. Показано при наличии аденомы гипофиза, секретирующей пролактин: 1) при микро- и макропролактиномах, резистентности к медикаментозной терапии; 2) в случаях непереносимости медикаментозной терапии; 3) при супраселлярном распространении опухоли с угрозой потери зрения; 4) при развившейся ликворее. Оперативное вмешательство осуществляется посредством транскраниального и трансфеноидального доступов. Транскраниальный доступ используется для удаления макроаденом с выраженным экстраселлярным распространением (параселлярный рост с инвазией в кавернозный синус, супраретроантеселлярный рост с прорастанием в третий и боковые желудочки). Трансфеноидальный доступ используется во всех остальных случаях.

Важным принципом хирургического метода лечения является обязательное использование эндоскопической и микрохирургической техники и интраоперационного рентгеновского контроля.

Основными преимуществами метода являются: возможность селективного удаления опухоли, быстрое наступление эффекта и высокая вероятность ремиссии. Нормализация уровня пролак-

тина в первые дни после трансфеноидального удаления аденомы наблюдается у 70% больных с микроаденомами. У больных с макроаденомами велика вероятность послеоперационных осложнений: гипопитуитаризма, повреждения зрительных и обонятельных нервов, транзиторного несахарного диабета, назальной ликвореи, кровотечения и гематомы.

Лучевая терапия. Используется редко в качестве самостоятельного метода лечения. Это связано с невысокой чувствительностью пролактиномы к действию ионизирующего излучения и отсроченным проявлением лечебного эффекта. Лучевая терапия (дистанционная гамма-терапия, облучение направленным пучком протонов) назначается при отказе, невозможности проведения хирургического и медикаментозного лечения или в случаях их неэффективности. Противопоказаниями для назначения данного вида лечения являются: 1) беременность; 2) признаки компрессии или прорастания перекреста зрительных нервов; 3) детородный возраст у женщин. Результаты лучевой терапии оценивают не ранее чем через 12–18 мес. после ее проведения.

Существует риск развития постлучевых осложнений, к которым относятся: 1) гипопитуитаризм; 2) повреждение зрительных и обонятельных нервов; 3) поражение височной доли; 4) вторичные опухоли мозга.

В ряде случаев лучевую терапию назначают дополнительно к медикаментозному и хирургическому методам лечения для достижения более быстрой и стойкой ремиссии.

Критерии эффективности лечения включают: 1) нормализацию уровня пролактина; 2) восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста; 3) отсутствие роста опухоли по данным МРТ.

Госпитализация пациента с пролактинсекретирующей аденомой необходима: 1) в ситуации впервые выявленной опухоли гипофиза; 2) при необходимости коррекции проводимой медикаментозной терапии; 3) при наступлении беременности. В случае появления клинических признаков прогрессирующего роста опухоли необходима срочная госпитализация. При отсутствии показаний к оперативному лечению продолжительность пребывания в стационаре составляет до 7 дней.

Диспансерное наблюдение. Наблюдение за больными должно осуществляться совместно эндокринологом, гинекологом и нейрохирургом. Динамическое наблюдение также предусматривает регу-

лярное проведение лабораторно-инструментальных исследований с определенной периодичностью: 1) контроль уровня пролактина в крови каждые 3–4 мес.; 2) уточнение размеров аденомы с помощью КТ и/или МРТ гипофиза один раз в год; 3) оценка полей зрения каждые 6 месяцев.

Прогноз. В отношении восстановления репродуктивной функции прогноз благоприятный. Нормализация менструального цикла происходит у 80–90% пациенток, а восстановление полноценного овуляторного менструального цикла — у 70–80% больных.

При правильно проводимом лечении трудоспособность, как правило, не нарушается. У 95% больных микроаденомы не увеличиваются даже при отсутствии терапии. В ряде случаев возможно наступление клинической ремиссии заболевания. Однако несвоевременная диагностика и неадекватная терапия у больных с макропролактиномами может быть причиной ограничения трудоспособности и инвалидизации.

Гипофизарная недостаточность

Гипофизарная недостаточность (гипопитуитаризм) — заболевание, обусловленное полным или частичным выпадением функции передней доли гипофиза в результате поражения гипофиза или гипоталамуса с последующим снижением функции периферических эндокринных желез.

При дефиците двух и более (но не всех) тропных гормонов гипофиза говорят о *парциальном гипопитуитаризме*, полное выпадение функции аденогипофиза определяется как *пангипопитуитаризм*.

Распространение. Точных данных об эпидемиологии гипопитуитаризма нет. Заболеваемость в некоторых популяциях составляет 8–10 человек на 1 миллион населения в год, однако реальная частота встречаемости может быть значительно выше, т.к. многие пациенты с гипопитуитаризмом могут учитываться по признаку недостаточности одного из гормонов аденогипофиза или по основному заболеванию, вызвавшему поражение гипофиза. Чаще встречается у женщин.

Классификация

По этиологии:

- 1) врожденный;
- 2) приобретенный;
- 3) идиопатический.

По клинической картине:

- 1) парциальный;
- 2) пангипопитуитаризм.

МКБ-10: E23.0 — Гипопитуитаризм.

Этиология. Врожденный гипопитуитаризм развивается в результате мутаций генов ядерных факторов транскрипции — HESX1, LHX3, LHX4, PIT1 (POU1F1), PROP1, X-сцепленный пангипопитуитаризм, которые охарактеризованы в разделе «Гипофизарная карликовость».

Приобретенный гипопитуитаризм может развиваться вследствие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области вследствие опухоли ЦНС, хирургической операции, лучевой терапии, черепно-мозговой травмы, нейроинфекции, нарушений ликвородинамики, сосудистых поражений (аневризмы, инфаркты, кровоизлияния), воспалительных и инфильтративных заболеваний (гистиоцитоз X, саркоидоз, гемохроматоз, лимфоцитарный гипофизит).

В качестве особой формы пангипопитуитаризма принято выделять *синдром Шюена—Симмондса*, или апоплексию гипофиза. Первоначально данное состояние описано у женщин, перенесших тяжелые роды, осложненные массивной кровопотерей и сепсисом, когда на фоне гипертрофии передней доли гипофиза, развившейся во время беременности, в результате сосудистого спазма, тромбоза или кровоизлияния происходит некроз гипофиза. В настоящее время заболевание встречается редко, аналогичные симптомы описаны и у мужчин, перенесших тяжелую кровопотерю.

Патогенез. Развитие эндокринно-обменных расстройств при гипопитуитаризме подчиняется тем же закономерностям, что и при изолированной недостаточности ЩЖ, коры надпочечников, половых желез и гормона роста, которые описаны в соответствующих главах. Характерно постепенное развитие атрофических изменений в периферических эндокринных железах и гормонозависимых органах и тканях.

Клиническая картина. Клиническая картина гипопитуитаризма в целом определяется симптомами, характерными для недостаточности той или иной периферической эндокринной железы, функция которой нарушена. Как правило, это признаки гипокортицизма, гипотиреоза, гипогонадизма и соматотропной недостаточности в различных сочетаниях. Полное описание каждого из перечислен-

ных синдромов также имеется в разделах учебника, посвященных недостаточности коры надпочечников, ЩЖ, половых желез и дефициту СТГ, поэтому в данной главе будет уделено внимание лишь особенностям их проявления именно при гипопитуитаризме.

При врожденном гипопитуитаризме наличие дефицита тех или иных гормонов аденогипофиза и сочетание их с неэндокринными расстройствами целиком определяется соответствующими генетическими дефектами (см. главу «Гипофизарная карликовость»).

Последовательность проявления симптомов приобретенного гипопитуитаризма подчиняется определенной закономерности. Раньше других нарушается соматотропная функция, за ней, как правило, следует развитие вторичного гипогонадизма, гипокортицизма, и замыкают цепочку вторичный гипотиреоз и дефицит пролактина.

Соматотропная недостаточность, несмотря на раннее развитие, у взрослых пациентов зачастую диагностируется поздно из-за неспецифичности симптомов.

Гипопролактинемия, как правило, протекает бессимптомно и проявляется только агалактией после родов в рамках синдрома Шиена—Симмондса.

Следует помнить, что вторичная недостаточность коры надпочечников при гипопитуитаризме не сопровождается гиперпигментацией кожи и симптомами гипoadостеронизма.

При развитии гипопитуитаризма вследствие опухоли гипофиза дефицит тропных гормонов аденогипофиза может проявляться на фоне симптомов избытка одного из них (чаще пролактина или СТГ).

В зависимости от характера и локализации поражения гипоталамо-гипофизарной области, признаки гипопитуитаризма могут сочетаться с диэнцефальными расстройствами, несхарным диабетом, симптомами сдавления зрительного перекреста, черепных нервов, нарушений ликвородинамики.

Одним из основных симптомов пангипопитуитаризма, в том числе при синдроме Шиена—Симмондса, является прогрессирующая потеря массы тела, которая может достигать степени кахексии. Характерно формирование синдрома «7А»: Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, Алебастровая бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия. При прогрессировании заболевания может развиваться гипопитуитарная кома, приводящая к смерти больного.

Диагностика. Диагностика гипопитуитаризма основана на выявлении жалоб, характерных для надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза, гипогонадизма и соматотропной недостаточности, и данных анамнеза, которые могут содержать информацию об этиологии поражения гипофиза. Диагноз подтверждается выявлением пониженного уровня гормонов передней доли гипофиза и периферических эндокринных желез. В сомнительных случаях (а для выявления дефицита СТГ — как правило) требуется выполнение соответствующих стимуляционных проб. Для уточнения причины гипопитуитаризма всем пациентам показано проведение МРТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика. При подозрении на недостаточность аденогипофиза, протекающую с кахексией (синдром Симмондса), необходимо исключить все заболевания, которые могут привести к исхуданию — злокачественные новообразования, особенно ЖКТ, туберкулез и другие тяжелые хронические болезни.

Недостаточность нескольких эндокринных желез наблюдается при различных вариантах аутоиммунного полиэндокринного синдрома, однако она сочетается с повышенными уровнями тропных гормонов гипофиза.

Нередко большие трудности возникают при дифференциальном диагнозе недостаточности аденогипофиза и неврогенной анорексии (*anorexia nervosa*). Сохранение трудоспособности у больных с выраженным истощением нередко наблюдается при *anorexia nervosa* и не свойственно, как правило, больным с гипопитуитаризмом. Выпадение волос на теле и грубая атрофия молочных желез всегда имеют место при недостаточности аденогипофиза и нерезко выражены и непостоянны при *неврогенной анорексии*. Нарушения секреции гормонов, описанные выше, при неврогенной анорексии не наблюдаются, хотя благоприятный лечебный эффект психотропной терапии может иметь место только при *anorexia nervosa*.

Лечение. Этиотропное лечение гипофизарной недостаточности эффективно далеко не всегда, однако должны приниматься все возможные меры для устранения причины заболевания и предотвращения его прогрессирования.

Основой лечения гипопитуитаризма является заместительная терапия. Препараты тропных гормонов гипофиза (за исключением СТГ) не используются из-за быстро развивающейся резистентности к ним. Лечение глюкокортикоидами, тиреоидными гормо-

нами и половыми стероидами проводится по общим принципам гормонотерапии. Следует иметь в виду, что назначение гормонов ЩЖ возможно только после компенсации гипокортицизма во избежание провокации острой надпочечниковой недостаточности. Дополнительное назначение минералокортикоидов, как правило, не требуется. Лечение доказанной соматотропной недостаточности начинают после устранения дефицита других гормонов при отсутствии противопоказаний (новообразования, внутричерепная гипертензия).

Лечение гипопитуитарной комы проводится по тем же принципам, что и лечение острой надпочечниковой недостаточности.

Диспансеризация. Пациенты с гипопитуитаризмом подлежат диспансерному наблюдению эндокринолога и, при необходимости, смежных специалистов (невролог, нейрохирург, онколог). Необходимо регулярное исследование уровня гормонов аденогипофиза, секреция которых ранее была не нарушена для своевременного выявления прогрессирования гипопитуитаризма и коррекции терапии.

Профилактика. Первичная профилактика приобретенной гипофизарной недостаточности состоит в предупреждении и полноценном лечении заболеваний и травм, поражающих аденогипофиз. Вторичная осуществляется путем своевременной диагностики заболевания и адекватной заместительной терапии.

Прогноз. Прогноз при недостаточности аденогипофиза связан как с характером основного заболевания, так и с тяжестью гормональных расстройств.

При радикальном излечении основного заболевания (удаление опухоли гипофиза, кисты) может прекратиться прогрессирование гипопитуитаризма и даже наступить частичное восстановление функций аденогипофиза.

При адекватной заместительной терапии прогноз для жизни становится благоприятным, трудоспособность частично восстанавливается. Тем не менее, прогноз должен быть осторожным ввиду возможности развития гипогликемического шока, коллапса, гипопитуитарной комы, острой надпочечниковой недостаточности и присоединения инфекции.

Гипофизарная карликовость

Гипофизарная карликовость (гипофизарный нанизм) — отставание детей в росте и физическом развитии вследствие дефицита или нарушения функции СТГ.

Карликовостью (нанизмом, наносомией, микросомией) принято считать рост ниже 130 см у мужчин и 120 см — у женщин.

Для определения клинического синдрома, обусловленного дефицитом гормона роста у взрослых, используют термин «соматотропная недостаточность».

Распространение. Гипофизарный нанизм, по данным разных эпидемиологических наблюдений, встречается с частотой 1 : 10 000—20 000 жителей. Частота встречаемости соматотропной недостаточности у взрослых составляет 1 : 10 000. Среди мужчин и женщин заболевание встречается приблизительно с одинаковой частотой, за исключением редких X-сцепленных генетических вариантов, для которых характерно преобладание лиц мужского пола.

Классификация причин соматотропной недостаточности

1. Врожденная

1.1. Дефицит СТГ

1.1.1. Изолированный

1.1.2. Комбинированный

1.2. Биологически неактивный СТГ

1.3. Резистентность к СТГ-РГ

1.4. Резистентность к СТГ

1.5. Дефицит ИФР-1

1.6. Резистентность к ИФР-1

2. Приобретенная

МКБ-10: E34.3 — Низкорослость (карликовость), не классифицируемая в других рубриках.

Этиология. Все варианты врожденной соматотропной недостаточности обусловлены генетическими дефектами.

Изолированный дефицит СТГ обычно связан с мутациями гена гормона роста. Описано три основных типа этого состояния в зависимости от наследования — I (аутосомно-рецессивный, подтип А — полное отсутствие СТГ, В — синтез небольшого количества неактивного гормона), II (аутосомно-доминантный) и III (X-сцепленный рецессивный). Кроме того, изолированный дефицит гормона роста возникает при генетически обусловленном синтезе биологически неактивного СТГ (тип наследования не определен) и резистентности к СТГ-РГ (наследуется аутосомно-рецессивно).

К *комбинированному дефициту СТГ* и других гормонов передней доли гипофиза приводят мутации генов различных факторов транскрипции — HESX1 (аутосомно-рецессивные и доминантные,

различная степень гипофизарной недостаточности вплоть до пангипопитуитаризма, септооптическая дисплазия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия гипофиза и эктопия его задней доли), LHX3 (аутосомно-рецессивная, дефицит всех тропных гормонов, кроме АКТГ, ригидность шейного отдела позвоночника), LHX4 (аутосомно-доминантная, дефицит СТГ, ТТГ и АКТГ, эктопия задней доли гипофиза, гипоплазия гипофиза, комплекс аномалий ствола мозга, мозжечка, верхнего отдела спинного мозга, черепа и позвоночника), PIT1 или POU1F1 (аутосомно-рецессивные и доминантные, дефицит СТГ, ТТГ и пролактина), PROP1 (аутосомно-рецессивные, нарушение выработки СТГ, ТТГ, пролактина, ФСГ и ЛГ). Описана также X-сцепленная рецессивная форма пангипопитуитаризма (сочетается с умственной отсталостью).

В повседневной клинической практике выявить конкретный генетический вариант врожденного дефицита СТГ удастся редко, поэтому чаще приходится использовать термин «идиопатическая соматотропная недостаточность».

Резистентность к СТГ, или синдром Ларона — крайне редкое состояние, которое может быть следствием различных генетических нарушений. Синдром Ларона I типа обусловлен мутациями гена рецептора к СТГ. При синдроме Ларона II типа выявляются нарушения передачи СТГ-сигнала на пострецепторном уровне (схожий генетический дефект выявлен у пигмеев), а также дефицит ИФР-1 (мутация гена ИФР-1) и резистентность к ИФР-1 (мутация гена рецептора ИФР-1).

Приобретенная соматотропная недостаточность обусловлена органическим поражением гипофиза или гипоталамуса. Причины ее могут быть очень разнообразны и включают опухоли ЦНС, последствия их хирургического лечения, лучевой и химиотерапии, черепно-мозговые травмы, инфекции ЦНС, нарушения ликвородинамики (кисты, гидроцефалия), сосудистые поражения (аневризмы, инфаркты, кровоизлияния), воспалительные и инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, гемохроматоз, лимфоцитарный гипофизит).

У детей врожденный и приобретенный дефицит СТГ встречаются примерно с одинаковой частотой, в то время как среди взрослых приобретенная соматотропная недостаточность значительно преобладает.

Патогенез. СТГ является универсальным анаболическим гормоном. Основным его эффектом в детском и подростковом возрасте

считается стимуляция продольного роста костей. Кроме того, гормон роста влияет на обмен веществ зрелой костной ткани, а также активизирует синтез белка во всех тканях организма, стимулирует липолиз в жировой ткани, оказывает умеренное (в физиологических концентрациях) контринсулярное действие, стимулируя гликогенолиз и глюконеогенез. Большая часть эффектов СТГ опосредована ИФР-1, который вырабатывается под влиянием СТГ в печени и непосредственно в органах-мишенях. Для полноценной реализации эффектов ИФР-1 в хрящевой и жировой ткани необходимо присутствие и самого гормона роста. В соответствии с этим соматотропная недостаточность приводит к задержке линейного роста и нарушению метаболизма костной ткани, гипотрофии всех органов и тканей организма, нарушению обмена липидов и углеводов.

Клиническая картина. Наиболее ярким клиническим проявлением дефицита гормона роста, развившегося в детстве, является резкое отставание ребенка в росте и физическом развитии. Возраст, в котором начинает проявляться задержка линейного роста, варьирует в зависимости от этиологии заболевания и степени соматотропной недостаточности. В большинстве случаев врожденного заболевания симптомы становятся заметными в 2–4-летнем возрасте. У пациентов с грубыми аномалиями развития ЦНС, изолированным дефицитом СТГ IA типа (полное отсутствие гормона роста), синдромом Ларона, внутриутробной патологией головного мозга задержка физического развития может наблюдаться уже в первые 6 месяцев жизни или уже при рождении. Самым ранним признаком дефицита гормона роста нередко становятся гипогликемические состояния у новорожденных, иногда со смертельным исходом. Приобретенные формы соматотропной недостаточности могут манифестировать в любом возрасте.

При отсутствии адекватного лечения в детстве рост взрослых пациентов, как правило, не превышает 140 см. Известны больные гипофизарным нанизмом, рост которых был менее 40 см. Пропорции тела остаются нормальными, но сохраняют детские черты: относительно крупная голова и короткие конечности. Акромикрия особенно характерна для синдрома Ларона и может сочетаться у этих больных с микроцефалией, дисплазией бедра и тазобедренного сустава. У пациентов с другими формами гипофизарного нанизма окружность головы близка к норме, однако часто наблюдается западение переносицы и выпуклый лоб (признак недоразвития клиновидной кости), мелкие черты лица, сглаженность подбор-

родка. За счет недоразвития хрящей гортани она остается узкой, что объясняет высокий тембр голоса. При синдроме Ларона, кроме того, может наблюдаться голубоватая окраска склер. Кожа у больных истончена, бледная, морщинистая (геродерма), волосы тонкие, «детские». Часто наблюдается умеренно выраженное абдоминальное ожирение, коррелирующее со степенью дефицита СТГ. Отмечается гипотрофия мышц, остеопороз. При отсутствии сопутствующего дефицита гонадотропных гормонов половое развитие существенно не нарушается, большинство пациентов фертильны, однако наступление пубертата часто отсрочено, у мужчин наблюдается микропенис. При отсутствии врожденного гипотиреоза интеллектуальное развитие обычно не страдает (за исключением синдрома Ларона), может наблюдаться психический инфантилизм.

У пациентов с соматотропной недостаточностью, развившейся в зрелом возрасте, на первый план в клинической картине выступает мышечная слабость, вялость, снижение работоспособности, постепенно развиваются абдоминальное ожирение, остеопороз, синдром инсулинорезистентности (склонность к гипогликемии, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия, увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений).

Диагностика. Кардинальный симптом соматотропной недостаточности у детей — задержка физического развития — диагностируется по результатам антропометрии и динамического наблюдения. Подозрение на соматотропную недостаточность возникает при отставании ребенка в росте более чем на два стандартных отклонения от возрастного норматива, что соответствует третьему перцентилю. Кроме того, имеет значение скорость линейного роста, которая у больных гипофизарным нанизмом не превышает 4 см в год.

Рентгенологически можно выявить значительное отставание «костного возраста», который определяется по закрытию зон роста костей запястья и кисти, от возраста паспортного. Исследование черепа при врожденных формах нанизма выявляет нормальные размеры турецкого седла, его форма часто соответствует детской («стоячий овал»). При малейшем подозрении на органическое поражение ЦНС показано проведение магнитно-резонансной томографии.

Клинический диагноз должен быть подтвержден результатами гормональных исследований. Определение базального уровня СТГ малоинформативно, поскольку его секреция в норме имеет перио-

дический характер, а время полужизни гормона в периферической крови невелико, и нормальная концентрация варьирует в широких пределах. Более высокую информативность имеет содержание в крови ИФР-1, уровень которого стабилен в течение суток. При гипофизарном нанизме данный показатель снижен, за исключением случаев, обусловленных резистентностью к ИФР-1.

Окончательный диагноз и принятие решения о необходимости заместительной терапии требуют изучения секреции СТГ в ходе стимуляционных проб, которых описано более 10. Наиболее широко используются пробы с инсулиновой гипогликемией (0,075–0,1 ЕД/кг внутривенно струйно), клонидином (0,15 мг/м² внутрь) и L-аргинином (0,5 г/кг внутривенно в течение 30 мин). Уровень гормона роста в крови определяют непосредственно перед пробой и с интервалом 15–30 мин в течение последующих 2–4 ч. Сопутствующие соматотропной недостаточности гормональные нарушения должны быть компенсированы до пробы. Кроме того, по современным данным, специфичность проб повышается, если их интерпретация осуществляется с учетом уровня соматостатина. Дефицит гормона роста диагностируется при максимальном уровне СТГ после стимуляции ниже 7–10 нг/мл.

У больных с выраженной задержкой роста и нормальной секрецией СТГ необходимо также определение ИФР-1 после стимуляции по приведенным выше методикам и на фоне пробного лечения рекомбинантным гормоном роста (обычно в течение 5 дней). Отсутствие прироста ИФР-1 в обоих случаях свидетельствует о наличии синдрома Ларона, в то время как хорошая реакция на экзогенный СТГ указывает на продукцию в организме биологически неактивного соматотропина.

Тщательное изучение семейного анамнеза, медико-генетическое консультирование помогают установить конкретную причину врожденного гипофизарного нанизма.

Клиническая картина дефицита СТГ у взрослых неспецифична. Заподозрить соматотропную недостаточность можно на основании анамнестических указаний на травму, облучение, хирургическое вмешательство, опухоли и другие патологические процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Особенно велика вероятность СТГ-дефицита у лиц с уже диагностированным дефицитом других тропных гормонов гипофиза, поскольку соматотропная функция при поражении сельлярной области, как правило, страдает в первую очередь. Верификация диагноза у взрослых проводится по тем же принципам, что и в детском возрасте.

Дифференциальная диагностика. Низкорослость, ведущий клинический признак соматотропной недостаточности у детей, встречается также при достаточно обширном перечне различных заболеваний и состояний.

Прежде всего необходимо помнить, что задержка физического развития может сопровождать практически любую тяжелую соматическую патологию в раннем детском возрасте и даже быть одним из первых ее симптомов. Так, отставание в росте характерно для тяжелых заболеваний печени (уменьшение количества клеток, синтезирующих соматомедины), почечной недостаточности (блокирование синтеза соматомединов в печени азотистыми шлаками), а также встречается при тяжелых врожденных пороках сердца, СД (синдром Мориака), гипотиреозе, эндогенном гиперкортизолизме и других заболеваниях. По этой причине у каждого ребенка, отстающего в физическом развитии, при изучении жалоб, анамнеза, рутинном физикальном и лабораторно-инструментальном исследовании в первую очередь должны быть исключены тяжелые сопутствующие заболевания, а при выявлении таких заболеваний — проведено лечение, направленное на их устранение или максимально возможную компенсацию.

Наиболее частым поводом для дифференциальной диагностики с соматотропной недостаточностью становятся семейная низкорослость и конституциональная задержка роста.

Семейной, или генетической низкорослостью, считается отставание в росте ребенка при наличии низкого роста одного или обоих родителей и других родственников. Дети с семейным низким ростом обычно отстают от сверстников и в допубертатном периоде, и во время полового созревания. Предполагаемый конечный рост ребенка можно оценить, используя формулу Таннер.

$$\text{Рост мальчика, см} = (\text{рост отца} + \text{рост матери} + 12,5) / 2.$$

$$\text{Рост девочки, см} = (\text{рост отца} + \text{рост матери} - 12,5) / 2.$$

Базальная и стимулированная секреция СТГ при семейной низкорослости остаются в пределах нормы.

Конституциональная задержка роста не носит семейного характера, встречается чаще у мальчиков и начинает проявляться в пубертатном периоде. Параллельно может наблюдаться и отставание в половом развитии. Как и при семейной низкорослости, лабораторные показатели соматотропной функции остаются нормальными. Спустя 2–4 года рост и половое созревание у таких детей ускоряются и в конечном итоге достигают нормы.

Психосоциальный, или депривационный, низм развивается у некоторых детей, растущих в условиях резкого дефицита нормального общения или белкового питания. У таких пациентов выявляется соматотропная недостаточность функционального характера, полностью исчезающая при возврате к нормальной психосоциальной обстановке и полноценному питанию.

Задержкой роста сопровождаются многие *хромосомные болезни* (синдром Дауна, синдром Шерешевского—Тернера, синдром кошачьего крика, делеция короткого плеча 18-й хромосомы, синдром Прадера—Вилли) и *наследственные генетические синдромы* (ахондроплазия, лизосомные болезни накопления, синдром Нунан, синдром Гетчинсона—Гилфорда, синдром Рассела—Сильвера, синдром Секкеля, синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля, синдром Де Санктиса—Каккьоне, синдром Вильямса), клиническая картина которых подробно описана в изданиях по медицинской генетике.

Дифференциальный диагноз с соматотропной недостаточностью требуется также у детей с *внутриутробной задержкой развития*. Основными причинами замедленного роста во внутриутробном периоде являются факторы внешней среды (воздействие тератогенов), материнские инфекции (краснуха, герпес, цитомегаловирус, токсоплазмоз), другие материнские факторы (возраст, недостаточное питание, гипертензия, курение, употребление алкоголя, наркотиков, другие интоксикации), плацентарные факторы (тромбозы, инфаркты), многоплодие. Большинство таких новорожденных в возрасте от 6 месяцев до 2–3 лет догоняют в физическом развитии детей, родившихся с нормальным ростом и весом.

Лечение. Основой лечения соматотропной недостаточности является заместительная терапия рекомбинантным человеческим соматотропином, который производится в виде препарата для инъекций во флаконах с растворителем или предварительно заполненных шприцах. Дозировка измеряется в международных единицах (МЕ, IU), при этом в 3 МЕ содержится 1 мг СТГ. Препарат вводится подкожно, ежедневно, в вечернее время. Начальная доза составляет 0,16–0,2 мг/кг в неделю (0,07–0,1 МЕ/кг в день), однако при недостаточном эффекте (замедленный темп роста, субоптимальный уровень ИФР-1) допускается увеличение дозировок вплоть до 0,35 мг/кг в неделю (0,15 МЕ/кг в день). Лечение начинают как можно раньше. Если у ребенка имеются нарушения функции других эндокринных желез, они должны быть компенсированы до назначения соматотропина. Оптимальная суточная доза соматотропина у взрослых составляет около 12 мкг/кг.

Пациентам с синдромом Ларона показано лечение рекомбинантным ИФР-1 в дозе 150–240 мкг в день.

Диспансеризация. Дети с соматотропной недостаточностью подлежат диспансерному наблюдению педиатром, детским эндокринологом и по показаниям — другими специалистами (невролог, нейрохирург, онколог) с целью контроля эффективности заместительной терапии и раннего выявления ее побочных эффектов (внутричерепная гипертензия, эпифизеолиз длинных трубчатых костей, новообразования, нарушения углеводного обмена).

Профилактика. Первичная профилактика врожденного дефицита СТГ может лишь отчасти быть реализована на этапе медико-генетического консультирования. Первичная профилактика приобретенной соматотропной недостаточности должна предусматривать предупреждение и полноценное лечение перечисленных выше патологических состояний, приводящих к повреждению передней доли гипофиза. Вторичная профилактика достигается своевременной диагностикой соматотропной недостаточности и проведением адекватной заместительной терапии.

Прогноз. Своевременно начатая и адекватная по дозе заместительная терапия позволяет добиться социально приемлемого конечного роста и физического развития пациентов. Дети, не получавшие лечения, становятся инвалидами в силу крайне низкого роста и физического развития. В раннем детском возрасте имеется риск угрожающих жизни гипогликемических состояний, но в целом прогноз для жизни благоприятный.

На прогноз может влиять наличие сопутствующих гормональных нарушений (недостаточность коры надпочечников, гипотиреоз) и характер заболевания, приведшего к приобретенной соматотропной недостаточности.

2.3. Заболевания нейрогипофиза

Несахарный диабет

Несахарный диабет (*diabetes insipidus*) — заболевание, характеризующееся выраженной полиурией из-за неспособности почек концентрировать мочу, обусловленной дефицитом или нарушением действия АДГ.

Распространение. Точных данных относительно общей распространенности несахарного диабета нет. Заболевание выявляется

у 3–5% нейрохирургических пациентов, но среди больных с поражением гипоталамо-гипофизарной области его частота может быть выше. Врожденные формы несахарного диабета встречаются значительно реже приобретенных. Заболевание может выявляться в любом возрасте, однако чаще развивается в интервале 20–40 лет. Несахарный диабет обнаруживается с примерно одинаковой частотой у лиц обоих полов, число заболевших мужчин может несколько преобладать из-за большей частоты черепно-мозговых травм. X-сцепленной семейной формой несахарного диабета болеют только мужчины.

Классификация

1. Нейрогенный (центральный, гипоталамо-гипофизарный)
 - 1.1. Врожденный
 - 1.2. Приобретенный (симптоматический)
 - 1.3. Гестагенный
 - 1.4. Идиопатический
2. Нефрогенный (почечный)
 - 2.1. Врожденный
 - 2.2. Приобретенный

МКБ-10: E23.2 — Несахарный диабет.

Этиология. Нейрогенный несахарный диабет обусловлен нарушением или полным отсутствием секреции АДГ задней долей гипофиза. В большинстве случаев (до 70%) синдром несахарного диабета является *приобретенным* (симптоматическим), то есть развивается вторично на фоне органического поражения гипоталамо-гипофизарной области различного генеза. Среди них первое место у взрослых принадлежит черепно-мозговым травмам и нейрохирургическим вмешательствам, тогда как в детском возрасте преобладают опухоли ЦНС (краниофарингиома, герминома, глиома, аденома гипофиза). Другими причинами могут быть метастазы злокачественных новообразований, сосудистые поражения (инфаркты, кровоизлияния, аневризмы), инфильтративные поражения (гистиоцитоз, туберкулез, саркоидоз), воспалительные заболевания (токсоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, менингиты, энцефалиты). Изредка встречается аутоиммунное поражение нейрогипофиза в виде лимфоцитарного инфундибулогипофизита.

Около 5% больных имеют семейную форму нейрогенного несахарного диабета с аутосомно-доминантным наследованием. Это заболевание обусловлено мутацией гена предшественника вазопрессина — препропрессофизина, локализованного на 20-й хромосоме.

Центральный несахарный диабет ранее считался обязательным компонентом синдрома *DIDMOAD* (*diabetes insipidus, diabetes mellitus, optic atrophy* — атрофия зрительных нервов, *deafness* — глухота), или синдрома *Вольфрама*. По современным данным, это крайне редкое генетическое заболевание возникает из-за мутации гена *WFS1* на 4-й хромосоме, кодирующего трансмембранный белок вольфрамин, который участвует в транспорте ионов кальция в эндоплазматической сети β -клеток панкреатических островков и нейронов. Первыми и основными симптомами заболевания являются инсулинозависимый СД и прогрессирующее снижение зрения в результате атрофии зрительных нервов. Поражение ЦНС, в том числе и несахарный диабет, развивается в более поздние сроки (20–30 лет) и далеко не у всех пациентов.

Поражение гипоталамо-гипофизарной области с развитием несахарного диабета может иногда наблюдаться при таких редких генетических заболеваниях, как синдром *Лоренса—Муна—Барде—Бидля* (низкорослость, ожирение, умственное недоразвитие, пигментная дегенерация сетчатки, полидактилия, гипогонадизм и урогенитальные аномалии) и мутация гена ядерного фактора транскрипции *HESX1* (голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия, агенезия мозолистого тела, гипоплазия передней доли гипофиза с гипопитуитаризмом, эктопия задней доли гипофиза).

Гестагенный несахарный диабет встречается только во время беременности и исчезает после родов. Имеются данные, что плацента увеличивает распад АДГ.

Примерно у 25–30% больных центральным несахарным диабетом не удается выявить ни органического поражения ЦНС, ни генетических отклонений. В таких случаях по-прежнему говорят об *идиопатическом нейрогенном несахарном диабете*.

Нефрогенный несахарный диабет в своей развернутой форме встречается гораздо реже гипоталамо-гипофизарного. *Врожденный нефрогенный несахарный диабет* — редкое генетическое заболевание, обусловленное нечувствительностью к АДГ. Выделяют X-сцепленную рецессивную форму, которая обусловлена мутациями гена рецептора вазопрессина 2-го типа, еще реже встречаются аутосомно-рецессивные и аутосомно-доминантные мутации гена аквапорина-2 (трансмембранный водный канал, апикальной мембраны эпителиоцитов собирательных трубочек).

Приобретенный нефрогенный несахарный диабет встречается значительно чаще врожденного, но характеризуется менее яркой кли-

ником и обратимостью расстройств. В качестве причины чаще других выступает прием препаратов лития, который может нарушать внутриклеточную передачу сигнала с рецепторов вазопрессина. Аналогичным эффектом при длительном и массивном применении обладают гентамицин, метациклин, изофосфамид, метециклин, колхицин, винбластин, демеклоциклин, глибурид, ацетогексамид, толазамид, фенитоин, норадrenalин, петлевые и осмотические диуретики. Элементы нефрогенного диабета могут наблюдаться при электролитных расстройствах (гипокалиемия, гиперкальциемия), заболеваниях почек (пиелонефрит, тубулоинтерстициальные нефриты, поликистоз, постобструктивная уропатия), амилоидозе, миеломной болезни, серповидно-клеточной анемии и саркоидозе.

Патогенез. Основная физиологическая роль вазопрессина состоит в регуляции осмоляльности внеклеточной жидкости, т.е. суммарной концентрации растворенных в ней веществ. Данный показатель крайне важен для нормального функционирования всех клеток организма и должен удерживаться в весьма узких пределах от 282 до 295 мосм/кг. Секретия вазопрессина регулируется осморекцепторами переднего гипоталамуса, которые реагируют на колебания осмоляльности менее 1% от исходной. Осморекцепторы печени и портальной системы, волюмо- и барорекцепторы сосудов также участвуют в регуляции секреции АДГ, но их реакции более инертны. Естественные потери жидкости (моче- и потоотделение, дыхание) приводят к постепенному увеличению осмоляльности плазмы крови. При ее повышении до 282–285 мосм/кг секретия вазопрессина начинает увеличиваться, что приводит к усилению реабсорбции воды в собирательных трубочках почек, концентрации мочи и предотвращает дальнейшее увеличение осмоляльности плазмы и внеклеточной жидкости. Если темпы или объем потери жидкости в организме превышают возможности реабсорбции воды в почках, то дальнейшего увеличения секреции вазопрессина становится недостаточно для сохранения водного баланса, осмоляльность может возрасти до 300 мосм/кг, и в гипоталамусе активируются нейроны центра жажды. Это приводит к поступлению жидкости извне и снижению осмоляльности до безопасных значений. Избыточное потребление жидкости и снижение осмоляльности плазмы, напротив, угнетает секретию АДГ, что приводит к резкому уменьшению реабсорбции воды и возрастанию диуреза. В норме объем диуреза не превышает 40 мл/кг или 2 л/м²/сут.

В условиях дефицита вазопрессина или нечувствительности к нему реабсорбция воды в почечных канальцах остается низкой

вне зависимости от осмоляльности внеклеточной жидкости, что ведет к значительному увеличению диуреза, который может достигать 400 мл/кг/сут, и гиперосмолярной дегидратации. Осмоляльность плазмы при этом постоянно стремится к увеличению, что в свою очередь ведет к постоянной стимуляции жажды с формированием характерного для несахарного диабета синдрома полиурии-полидипсии. Если в силу различных причин (ранний детский возраст, вовлечение в патологический процесс соответствующих отделов гипоталамуса) формирование чувства жажды нарушено или доступ к пригодной для питья жидкости ограничен, организму может угрожать гибель от обезвоживания.

Клиническая картина. Основными симптомами несахарного диабета являются жажда, полиурия и полидипсия (независимо от времени суток). Их выраженность варьирует в зависимости от степени дефицита АДГ. В легких случаях объем потребляемой и выделяемой жидкости может не превышать 3–5 л/сут, при полном отсутствии вазопрессина диурез достигает 20 л/сут и более. Больные обычно предпочитают пить холодную воду или напитки. Кроме того, пациенты обычно жалуются на общую слабость, сухость кожи и слизистых оболочек, склонность к гипотонии. Ночная жажда и полиурия нарушают сон, снижаются умственная работоспособность и психическая активность. Постоянное употребление большого количества жидкости постепенно приводит к растяжению желудка и снижению секреции его желез, нарушению моторики ЖКТ, желчеобразования с соответствующими клиническими проявлениями. В результате дегидратации и снижения аппетита часто наблюдается похудание, однако при поражении гипоталамической области возможно, напротив, развитие ожирения. Лабораторные анализы указывают на гипертоническую дегидратацию, гипернатриемию, характерна низкая относительная плотность мочи (менее 1010, обычно 1001–1003) без патологии мочевого осадка.

Заболевание может иметь определенные клинические особенности в зависимости от его причины и возраста пациента.

Так, при травматическом генезе несахарного диабета его течение зависит от локализации повреждения. Травма и даже полное разрушение задней доли гипофиза, отрыв его ножки, повреждение воронки или гипоталамуса ниже срединного возвышения в подавляющем большинстве случаев приводит лишь к транзиторному несахарному диабету, который длится от нескольких часов до 1–2 недель. Поражение гипоталамуса выше срединного возвы-

шения приводит к стойким нарушениям, которые, как правило, проходят в своем развитии три фазы: внезапно развивающаяся полиурия длительностью от нескольких часов до 5–6 дней, период антидиуреза примерно такой же длительности, обусловленный высвобождением вазопрессина из поврежденных аксонов гипоталамо-гипофизарного тракта, и, наконец, формирование постоянного несахарного диабета.

Возраст начала приобретенного несахарного диабета может быть любым, тогда как при врожденных его формах имеются определенные закономерности. При семейном заболевании центрального происхождения симптомы появляются не сразу, а на шестом-десятом году жизни ребенка. Нефрогенный несахарный диабет манифестирует с рождения. Классические признаки заболевания у новорожденных и детей раннего возраста могут отсутствовать, поскольку в этот период чувство жажды не сформировано полностью либо ребенок еще не может его выразить, а при отсутствии полидипсии объем мочи возрастает не так значительно или остается нормальным. На первый план в клинической картине выступают лихорадка, диарея (аналог полиурии), снижение массы тела, признаки дегидратации. Дети могут предпочитать воду грудному молоку. В тяжелых случаях могут развиваться рвота, судороги и кома.

Диагностика. В первую очередь следует убедиться в наличии у пациента полиурии. Дальнейшему обследованию должны подвергаться лишь те больные, чей суточный диурез в течение не менее двух дней подряд превышает 2 л/м² или 40 мл/кг. Если подозрение на полиурию подтверждается, необходимо исследовать осмоляльность сыворотки крови, уровни натрия, калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина сыворотки крови; общеклинический анализ мочи, осмоляльность мочи; удельную плотность мочи; глюкозурию.

При осмоляльности сыворотки крови выше 300 мосм/кг на фоне осмоляльности мочи менее 300 мосм/кг диагноз несахарного диабета не вызывает сомнений, требуется лишь уточнение его формы и причины. Если же осмоляльность сыворотки крови менее 270 мосм/кг или осмоляльность мочи более 600 мосм/кг, диагноз несахарного диабета маловероятен.

Окончательно подтвердить или отвергнуть диагноз несахарного диабета, а также определить его форму помогает *проба с ограничением жидкости* (сухоядением). Пациент воздерживается от

приема жидкости, пока масса тела не уменьшится более чем на 5% от исходной или жажда не станет нестерпимой. Для наступления этих изменений в большинстве случаев достаточно 8–12 ч. У здоровых людей в этих условиях происходит постепенное уменьшение количества и повышение концентрации и относительной плотности мочи, тогда как у пациентов с несахарным диабетом объем выделяемой мочи существенно не меняется, а ее осмоляльность не превышает 300 мосм/л. Для разграничения центрального и почечного несахарного диабета пациенту вводится десмопрессин 0,3 мкг подкожно или внутривенно или 5 мкг интраназально, после чего испытуемому разрешается есть и пить. Увеличение осмоляльности мочи до 750 мосм/л свидетельствует о нейрогенном несахарном диабете.

В случае нейрогенного несахарного диабета показано проведение магнитно-резонансной компьютерной томографии для выяснения природы поражения гипоталамо-гипофизарной области.

При выявлении нефрогенного несахарного диабета требуется комплексное обследование состояния почек, исключение электролитных нарушений.

Тщательный сбор семейного анамнеза, обследование родственников больного и проведение молекулярно-генетических исследований позволяет выявить и дифференцировать врожденные формы несахарного диабета.

Дифференциальная диагностика. Заболевания и состояния, приводящие к полиурии (сахарный диабет, заболевания почек, избыточный прием жидкости, осмотически активных веществ, мочегонных) легко выявляются при детальном анализе жалоб, анамнеза, физикальном исследовании и рутинных лабораторно-инструментальных тестах.

Дифференциальной диагностики с несахарным диабетом требует первичная полидипсия, состояние, вызванное длительным избыточным употреблением жидкости. Этиология заболевания гетерогенна, чаще встречается полидипсия психогенного и психотического происхождения, реже к первичной полидипсии приводит саркоидоз, рассеянный склероз, органические поражения гипоталамуса. Встречаются идиопатические случаи. В основе заболевания лежит повышенная чувствительность гипоталамического центра жажды, когда пациент начинает ощущать потребность в жидкости еще до того, как секреция вазопрессина вызовет антидиурез. В результате больной начинает пить много воды, осмоляльность плаз-

мы быстро падает, что приводит к физиологическому подавлению секреции АДГ и полиурии. Как и при несахарном диабете, моча у больных первичной полидипсией имеет низкую относительную плотность и осмоляльность, но осмоляльность плазмы у них не повышена, а нормальная или низкая. Проба с ограничением жидкости у таких пациентов приводит к быстрому увеличению осмоляльности мочи.

Лечение. Если центральный несахарный диабет развился на фоне потенциально устранимых изменений гипоталамо-гипофизарной области, должны предприниматься попытки этиотропного лечения (хирургическое лечение или лучевая и химиотерапия опухолей, противовоспалительная терапия при саркоидозе, менингитах и т.п.).

Пациентам с частичным центральным несахарным диабетом (суточный объем мочи менее 4 л) и нормальной чувствительностью гипоталамического центра жажды достаточно восполнения адекватного объема жидкости.

Больным, имеющим более выраженную полиурию (более 4 л/сут), необходимо назначение десмопрессина (синтетический аналог АДГ) в виде таблеток для приема внутрь по 0,1 и 0,2 мг или капель для интраназального введения. Доза и кратность приема препарата подбираются индивидуально.

Столь же эффективного метода лечения нефрогенного несахарного диабета пока не разработано. По возможности следует устранить причину приобретенного заболевания (например, уменьшить дозу препаратов лития). Пациентам показано адекватное возмещение жидкости, ограничение поваренной соли. Умеренный терапевтический эффект оказывает сочетание тиазидных (гидрохлоротиазид), тиазидоподобных (индапамид) и калийсберегающих (амилорид) диуретиков, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС).

Диспансеризация. Пациенты с несахарным диабетом нуждаются в диспансерном наблюдении эндокринолога и, при необходимости, смежных специалистов (невролог, нейрохирург, онколог, фтизиатр).

Профилактика. Первичная профилактика приобретенных форм несахарного диабета состоит в предупреждении и полноценном лечении заболеваний и травм, поражающих заднюю долю гипофиза, ограничении приема препаратов, влияющих на реабсорбцию воды в нефронах. Профилактике врожденного дефицита СТГ может

способствовать медико-генетическое консультирование. Вторичная профилактика достигается своевременной диагностикой несахарного диабета и адекватной заместительной терапией.

Прогноз. Без лечения несахарный диабет не несет непосредственной угрозы жизни при наличии достаточного количества питьевой воды, однако может снижать ее качество, нарушать трудоспособность больных и их адаптацию в обществе. Несахарный диабет после нейрохирургических операций и черепно-мозговых травм часто бывает транзиторным, описаны спонтанные ремиссии идиопатических форм заболевания. Заместительная терапия препаратами вазопрессина может полностью нормализовать состояние больных центральным несахарным диабетом. Эффект от терапии нефрогенного несахарного диабета скромнее, однако и у таких пациентов удастся уменьшить полиурию до 3–4 л за сутки.

Прогноз больных приобретенным нейрогенным несахарным диабетом, как правило, определяется основным заболеванием, приведшим к поражению гипоталамуса или нейрогипофиза, и сопутствующей недостаточностью аденогипофиза.

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона

Синдром неадекватной секреции АДГ (синдром Пархона, гипергидропексический синдром) — редкий клинический синдром, который характеризуется избыточной секрецией вазопрессина с развитием гипонатриемической (гипоосмолярной) гипергидратации.

Распространение. В виду полиэтиологичности и вторичного характера заболевания точных данных о его распространенности нет.

Классификация

МКБ-10: E22.2 — Синдром неадекватной секреции АДГ.

Этиология. Синдром неадекватной секреции АДГ (СНАДГ) всегда развивается вторично по отношению к другим заболеваниям или является следствием приема ряда медикаментов.

Причиной избыточной секреции АДГ могут быть следующие заболевания и состояния:

1. Избыточная секреция вазопрессина гипоталамусом вследствие нарушения центральных механизмов его образования и секреции на фоне поражения ЦНС (травмы, опухоли, воспалительные процессы, кровоизлияния, инфаркты, венозные тромбозы, нарушения ликвородинамики).

2. Эктопическая секреция вазопрессина злокачественными опухолями (мелкоклеточный рак легких, рак ПЖ, двенадцатиперстной кишки (ДПК), мочевого пузыря, мочеточника, предстательной железы, мезотелиома, тимома, лимфома).
3. Влияние некоторых лекарственных средств:
 - а) передозировка препаратов АДГ;
 - б) непосредственно стимулирующих секрецию АДГ гипоталамусом (окситоцин, карбамазепин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, нейролептики, фенотиазины, никотин, винкристин, винбластин, хлорпропамид, клофибрат);
 - в) потенцирующих действие АДГ на собирательные каналцы нефрона (клофибрат, хлорпропамид, тиазидовые диуретики, соли лития, циклофосгамид).
4. Неопухолевые процессы в легких (пневмония, туберкулез, саркоидоз, муковисцидоз, хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, пневмоторакс, каверна, абсцесс легкого, эмпиема плевры).
5. Прочие причины (гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипофизарная недостаточность, хронический стресс и болевой синдром, острые психозы, хроническая почечная недостаточность (ХПН), длительное проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с положительным давлением).

Злокачественные новообразования могут вырабатывать как АДГ, так и АДГ-подобные пептиды, обладающие иммунологическими и биологическими свойствами вазопрессина.

В практических целях можно условно выделить идиопатическую форму СНАДГ.

Патогенез. Гиперсекреция АДГ или повышение чувствительности к нему почечных канальцев вызывают задержку потребляемой жидкости, гипонатриемию и относительное увеличение объема внеклеточной жидкости. Увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) стимулирует секрецию предсердного натрийуретического пептида и ведет к снижению активности ренина плазмы (АРП) и образования альдостерона. Следствием этого является торможение абсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах и усиление натрийуреза. Гипонатриемия в большей степени обусловлена увеличением объема внеклеточной жидкости и зависит от потребления воды. Так, при нормальном или пониженном потреблении жидкости даже значительная гиперсекреция АДГ может не

сопровождаться развитием выраженной гипонатриемии. При медленном развитии гипонатриемии в клетках головного мозга в течение нескольких часов происходит компенсаторное уменьшение содержания калия, а в течение нескольких дней — органических растворимых соединений, что способствует защите от набухания. При быстром развитии гипонатриемии времени для церебральной адаптации недостаточно и может развиваться отек головного мозга.

Клиническая картина. Синдром неадекватной секреции АДГ проявляется недостаточным мочеотделением (олигурией) и умеренным постепенным нарастанием массы тела. Выраженных периферических отеков нет. В нетяжелых случаях в клинической картине преобладают симптомы основного заболевания. Прогрессирование синдрома может привести к водной интоксикации, тяжесть которой зависит от выраженности гипонатриемии и гипергидратации и скорости их развития. При хронической гипонатриемии даже при концентрации натрия в плазме крови, не достигающей 125 ммоль/л, клинические проявления водной интоксикации могут отсутствовать и только при снижении до 120–110 ммоль/л развиваются вялость, мышечная слабость, адинамия, головная боль, сонливость, анорексия, тошнота, рвота, тремор, спазмы мышц, мышечные судороги. Снижение содержания натрия ниже 110 ммоль/л и осмоляльности плазмы ниже 250 мосм/кг сопровождается спутанностью сознания, снижением сухожильных рефлексов вплоть до арефлексии, дезориентацией, психозом, спазмами мышц вплоть до общих судорог, понижением температуры тела, псевдобульбарным параличом. Развитие перечисленных признаков связано с отеком мозга. При дальнейшем снижении натрия в крови наступает кома и смерть. При острой гипонатриемии быстрое снижение осмоляльности цереброспинальной жидкости может вызвать появление судорог и развитие комы уже при снижении концентрации натрия в сыворотке до 120 ммоль/л.

Олигурия при синдроме Пархона может быть постоянной или периодической. Периоды задержки жидкости (до 100–300 мл мочи в сутки) длительностью в 5–10 дней сменяются спонтанным диурезом, иногда до 10 л/сут. В период полиурии могут проявляться симптомы дегидратации: выраженная общая слабость, гипотония, аритмии, возможны судороги.

Диагностика. Синдром Пархона может быть заподозрен при наличии олигурии без признаков гиповолемии, тяжелой сердечной и почечной недостаточности и лабораторных данных, свидетельствующих о гипонатриемии (менее 130 ммоль/л), гипоосмоляльности

плазмы крови, гиперсекреции натрия с мочой (более 20 мэкв/сут) и ее гиперосмоляльности.

Для подтверждения диагноза проводят тест с водной нагрузкой. Неспособность почек экскретировать более 90% выпитой жидкости из расчета 20 мл/кг в течение 4 ч непосредственно после нагрузки и осмоляльность мочи выше 100 мосм/кг свидетельствуют о наличии СНАДГ.

Кроме того, необходимо полноценное обследование в рамках предполагаемого основного заболевания, вызвавшего СНАДГ, в первую очередь — исключение органической патологии ЦНС и злокачественных новообразований.

Дифференциальная диагностика. При обследовании пациента с синдромом Пархона необходимо исключить патологию печени, почек, сердца, гипокортицизм, гипотиреоз.

Определенные трудности представляет дифференциальная диагностика СНАДГ с синдромом идиопатических отеков. Этот феномен возникает преимущественно у женщин 20–50 лет и характеризуется развитием периферических отеков, чаще — отечности лица. Отеки чаще развиваются после сна, может наблюдаться связь с эмоциональным стрессом. Практически у всех больных имеются эмоционально-личностные расстройства и ряд вегетативных изменений. Гипонатриемия и гиперволемия, характерные для синдрома неадекватной продукции вазопрессина, при идиопатических отеках никогда не наблюдаются.

Лечение. Прежде всего необходимо использовать все доступные средства для устранения причины развития СНАДГ.

Лечение непосредственно синдрома Пархона проводится дифференцированно в зависимости от состояния больного и выраженности гипонатриемии.

В легких случаях достаточно ограничить прием жидкости до 500–1000 мл/сут. Если это не дает желаемого эффекта, могут использоваться препараты, блокирующие действие АДГ (демеклоциклин, карбонат лития). При острой или тяжелой гипонатриемии может потребоваться инфузия гипертонического раствора натрия хлорида и петлевых диуретиков.

Диспансеризация. Мероприятия диспансерного наблюдения определяются основным заболеванием при участии эндокринолога.

Профилактика. Полиэтиологичность синдрома затрудняет его первичную профилактику. Основным компонентом вторичной профилактики, предупреждающим развитие тяжелой гипонатриемии, является ограничение потребления жидкости.

Прогноз. Зависит от характера основного заболевания и причины, вызвавшей СНАДГ. Тяжелые и остро развившиеся формы могут приводить к летальному исходу в результате тяжелой водной интоксикации. При хронических вариантах и отсутствии злокачественных новообразований прогноз в целом благоприятный.

Тестовые задания к главе 2

1. Соматотропный гормон синтезируется в клетках:

1. Передней доли гипофиза
2. Задней доли гипофиза
3. Средней доли гипофиза
4. Супраоптического ядра гипоталамуса
5. Лимбической системы

Правильный ответ: 1

2. При избытке T_4 в крови уровень ТТГ:

1. Повышается
2. Снижается
3. Не изменяется

Правильный ответ: 2

3. Вазопрессин секретируется:

1. В передней доле гипофиза
2. В задней доле гипофиза
3. В гипоталамусе
4. В коре головного мозга
5. В мозжечке

Правильный ответ: 3

4. Соматомедин С (ИФР-1) синтезируется:

1. В гипоталамусе
2. В гипофизе
3. В желудке
4. В печени
5. В кишечнике

Правильный ответ: 4

5. Образование ИФР-1 повышает:
1. Соматотропный гормон
 2. Адренкортикотропный гормон
 3. Тиреотропный гормон
 4. Прولاктин
 5. Окситоцин

Правильный ответ: 1

6. Микроаденома гипофиза — это опухоль гипофиза, размеры которой составляют:
1. От 1 до 2 см
 2. Менее 1 см

Правильный ответ: 2

7. Макроаденома гипофиза — это опухоль гипофиза, размеры которой составляют:
1. Более 3 см
 2. Более 2 см
 3. Более 1 см

Правильный ответ: 3

8. Основной причиной развития гигантизма является:
1. Соматотропинома
 2. Эктопическая секреция СТГ

Правильный ответ: 1

9. Гигантским ростом у мужчин следует считать рост:
1. Более 190 см
 2. Более 200 см
 3. Более 210 см

Правильный ответ: 2

10. Гигантским ростом у женщин следует считать рост:
1. Более 180 см
 2. Более 190 см
 3. Более 200 см

Правильный ответ: 2

11. Причиной развития акромегалии может явиться:
1. СТГ-секретирующая аденома гипофиза
 2. Патологическая гиперсекреция соматолиберина гипоталамусом

3. Эктопическая секреция соматолиберина
4. Эктопическая секреция СТГ
5. Все перечисленное

Правильный ответ: 5

12. Для активной стадии акромегалии не является характерным:

1. Укрупнение черт лица, кистей и стоп
2. Отеки
3. Снижение АД
4. Боли в суставах
5. Потливость

Правильный ответ: 3

13. При проведении пробы с глюкозой в активной стадии акромегалии уровень СТГ по сравнению с базальным уровнем:

1. Снижен
2. Повышен
3. Не изменен

Правильный ответ: 2

14. Наиболее информативным методом лабораторной диагностики акромегалии является:

1. Однократное определение уровня СТГ в плазме крови утром
2. Однократное определение уровня СТГ в плазме крови вечером
3. Однократное определение уровня СТГ в плазме крови ночью
4. Определение уровня ИФР-1 в плазме крови
5. Определение уровня ИФР-2 в плазме крови

Правильный ответ: 4

15. Акромегалию необходимо дифференцировать с:

1. Пахидермопериостозом
2. Болезнью Педжета
3. Тяжелым гипотиреозом
4. Со всем перечисленным выше
5. Ни с чем из перечисленного выше

Правильный ответ: 4

16. Методом выбора при лечении больных с акромегалией является:

1. Терапия парлоделом
2. Терапия октреотидом

3. Терапия сандостатином-лар
4. Протонотерапия на область гипофиза
5. Транссфеноидальная аденомэктомия

Правильный ответ: 5

17. Причиной гиперпролактинемии может являться:

1. Пролактинома
2. Первичный гипотиреоз
3. Поликистоз яичников
4. Почечная недостаточность
5. Все перечисленное выше

Правильный ответ: 5

18. Гиперпролактинемия может развиваться при длительном применении:

1. Внутриматочных контрацептивов
2. Церукала
3. Антидепрессантов
4. Наркотиков
5. Всего перечисленного

Правильный ответ: 5

19. Для клинической картины при микропролактиноме не характерны:

1. Нейроофтальмологические симптомы
2. Нарушения менструального цикла
3. Галакторея

Правильный ответ: 1

20. Для пролактиномы характерно:

1. Понижение уровня калия в крови
2. Понижение уровня ИФР-1 в крови
3. Понижение уровня ЛГ в крови
4. Понижение уровня ТТГ в крови
5. Повышение уровня тестостерона в крови

Правильный ответ: 2

21. Уровень пролактина крови при пролактиноме часто превышает:

1. 5 мМЕ/л
2. 50 мМЕ/л

3. 500 мМЕ/л
4. 1000 мМЕ/л
5. 2000 мМЕ/л

Правильный ответ: 5

22. Основным методом лечения при микропролактиноме является:

1. Терапия гонадотропинами
2. Терапия агонистами дофаминовых рецепторов
3. Протонотерапия на область гипофиза
4. Телегамматерапия
5. Хирургическое лечение

Правильный ответ: 2

23. К лекарственным средствам для лечения пролактином не относятся:

1. Бромокриптин
2. Каберголин
3. Аминоглутетемид
4. Хинаголид
5. Все перечисленное

Правильный ответ: 3

24. Для оценки эффективности лечения гиперпролактинемии дофаминомиметиками при пролактиноме:

1. Необходим контроль уровня пролактина
2. Контроль уровня пролактина не является необходимым

Правильный ответ: 1

25. Основной причиной развития клинически нефункционирующих аденом гипофиза являются:

1. Соматические мутации гипофизарной клетки
2. Генетические нарушения

Правильный ответ: 1

26. Клинически нефункционирующие аденомы гипофиза представляют собой:

1. Опухоли небольших размеров, которые не обладают способностью к секреции гормонов
2. Опухоли любых размеров без клинических проявлений избыточной гормональной секреции

Правильный ответ: 2

27. К наиболее частым симптомам клинически нефункционирующей макроаденомы гипофиза относятся:

1. Полидипсия, полиурия
2. Вегетативные кризы
3. Нарушение терморегуляции
4. Ожирение
5. Нейроофтальмологические симптомы

Правильный ответ: 5

28. Наиболее информативным инструментальным методом визуализации аденом гипофиза является:

1. Рентгенография
2. Компьютерная томография
3. Магнитно-резонансная томография

Правильный ответ: 3

29. Основным методом лечения клинически нефункционирующих аденом гипофиза является:

1. Хирургическое лечение
2. Лучевая терапия
3. Медикаментозная терапия

Правильный ответ: 1

30. К недостаткам лучевого метода лечения клинически нефункционирующих аденом гипофиза относится:

1. Низкая чувствительность опухоли к различным видам облучения
2. Отсроченное наступление лечебного эффекта
3. Развитие гипопитуитаризма в различные сроки после облучения
4. Ничего из перечисленного выше
5. Все перечисленное выше

Правильный ответ: 5

31. Какова основная причина врожденного изолированного дефицита СТГ?

1. Мутация гена, кодирующего гормон роста
2. Мутация гена ИФР-1
3. Родовая травма
4. Низкий рост обоих родителей

Правильный ответ: 1

32. Какова основная причина синдрома Ларона?

1. Дефицит СТГ
2. Избыток СТГ
3. Резистентность к СТГ
4. Резистентность к инсулину

Правильный ответ: 3

33. Дефицит СТГ у взрослых не сопровождается:

1. Гипотрофией мышц
2. Остеопорозом
3. Задержкой линейного роста
4. Склонностью к гипогликемии

Правильный ответ: 3

34. Основным симптомом дефицита СТГ в детском возрасте:

1. Отставание в росте и физическом развитии
2. Гермафродитизм
3. Гирсутизм
4. Умственная отсталость

Правильный ответ: 1

35. Основные эффекты СТГ опосредованы:

1. Инсулиноподобный фактор роста-1
2. Инсулином
3. Глюкагоном
4. Соматостатином

Правильный ответ: 1

36. В диагностике соматотропной недостаточности не используется:

1. Проба с инсулином
2. Проба с клонидином
3. Проба с L-аргинином
4. Тест с дексаметазоном

Правильный ответ: 4

37. Для синдрома Ларона характерны:

1. Низкий уровень СТГ и высокий уровень ИФР-1
2. Высокий уровень СТГ и низкий уровень ИФР-1
3. Низкий уровень СТГ и низкий уровень ИФР-1
4. Высокий уровень СТГ и высокий уровень ИФР-1

Правильный ответ: 2

38. Для лечения гипофизарной карликовости используется:

1. Соматотропин из гипофизов умерших людей
2. Аналоги соматостатина
3. Клонидин
4. Человеческий генно-инженерный соматотропин

Правильный ответ: 4

39. Центрогенный несахарный диабет развивается вследствие:

1. Дефицита АДГ
2. Дефицита окситоцина
3. Избытка альдостерона
4. Злоупотребления диуретиками

Правильный ответ: 1

40. Нефрогенный несахарный диабет чаще всего развивается при применении:

1. Спиринолактона
2. Препаратов лития
3. Глюкокортикоидов
4. Аналогов соматостатина

Правильный ответ: 2

41. Нормальные значения осмоляльности крови находятся в пределах:

1. 100–150 мосм/кг
2. 280–300 мосм/кг
3. 300–370 мосм/л
4. 400–460 мосм/л

Правильный ответ: 2

42. Диагноз несахарного диабета вероятен при суточном диурезе:

1. Более 2 л/м²
2. Более 2 л
3. Более 2 л/кг
4. Более 10 л

Правильный ответ: 1

43. Для несахарного диабета характерны:

1. Высокая осмоляльность крови при низкой осмоляльности мочи

2. Низкая осмоляльность крови при высокой осмоляльности мочи
3. Низкая осмоляльность крови при низкой осмоляльности мочи
4. Высокая осмоляльность крови при высокой осмоляльности мочи

Правильный ответ: 1

44. У больных несхарным диабетом в ходе пробы с ограничением жидкости:
1. Осмоляльность мочи повышается, диурез уменьшается
 2. Осмоляльность мочи и диурез уменьшаются
 3. Осмоляльность мочи и диурез существенно не изменяются
 4. Осмоляльность мочи и диурез увеличиваются

Правильный ответ: 3

45. Синдром Пархона развивается вследствие:
1. Первичного заболевания задней доли гипофиза
 2. Гиперсекреции вазопрессина в результате стимуляции гипоталамуса или эктопической продукции
 3. Гиперчувствительности рецепторов к вазопрессину
 4. Первичного заболевания почек

Правильный ответ: 2

46. В патогенезе синдрома Пархона основную роль играют:
1. Гипернатриемия и уменьшение ОЦК
 2. Гиперсекреция альдостерона
 3. Гипонатриемия и повышение ОЦК
 4. Подавление секреции предсердного натрийуретического пептида

Правильный ответ: 3

47. При поражении гипофиза чаще и раньше нарушается секреция:
1. Пролактина
 2. СТГ и гонадотропинов
 3. АКТГ и МСГ
 4. ТТГ и вазопрессина

Правильный ответ: 2

48. Синдром Шиена—Симмондса развивается:

1. У подростков в пубертатном периоде
2. У женщин после тяжелых родов
3. У мужчин после закрытой черепно-мозговой травмы
4. У женщин в постменопаузе

Правильный ответ: 2

49. В синдром «7А» при пангипопитуитаризме не входит:

1. Аменорея
2. Ахалазия кардии
3. Агалактия
4. Апатия

Правильный ответ: 2

50. При лечении гипопитуитаризма сначала следует компенсировать:

1. Недостаточность коры надпочечников
2. Гипотиреоз
3. Гипогонадизм
4. Соматотропную недостаточность

Правильный ответ: 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

Щитовидная железа (ЩЖ) состоит из двух долей, располагающихся по обеим сторонам трахеи, связанных перешейком. Масса железы составляет в среднем 15–20 г, у мужчин она крупнее. Микроскопически ткань ЩЖ состоит преимущественно из сферических тиреоидных фолликулов, не имеющих выводящих протоков. Каждый фолликул представляет собой один слой кубовидных клеток (фолликулярные, А-клетки), окружающих полость, заполненную вязкой гомогенной массой — фолликулярным коллоидом. Апикальная поверхность тироцита снабжена микроворсинками. В межфолликулярной ткани ЩЖ содержатся парафолликулярные, или С-клетки, которые вырабатывают пептидный гормон — кальцитонин. Кроме того, в тиреоидной ткани имеются В-клетки (клетки Ашкенази—Гюртле, оксифильные клетки), относящиеся к АПУД-системе.

Кровоснабжение ЩЖ осуществляется из двух артериальных стволов — преимущественно из передней группы ветвей наружной сонной артерии — верхней щитовидной, а также из нижней щитовидной артерии, являющейся ветвью щитошейного ствола и отходящей от подключичной артерии.

Симпатическая иннервация железы осуществляется от шейных узлов симпатических стволов, участвующих в образовании сплете-

ний вокруг сосудов, подходящих к железе; парасимпатическая — от шейной части блуждающих нервов.

Щитовидная железа как орган внутренней секреции имеет развернутую лимфатическую систему, внутриорганный часть которой представлена объемным сплетением лимфатических капилляров, внутриорганных лимфатических сосудов и небольших лакунообразных полостей. Лимфатические капилляры пронизывают все соединительнотканые прослойки органа. Отводящие лимфатические сосуды, следуя по поверхности ЩЖ в различных направлениях, продолжают в виде экстраорганных лимфатических сосудов.

Регионарными лимфатическими узлами ЩЖ являются группы узлов верхнего, нижнего и промежуточного фрагментов шеи. К узлам верхнего фрагмента относятся верхние глубокие шейные и предгортанные лимфатические узлы. В пределах нижнего фрагмента шеи регионарными лимфатическими узлами ЩЖ являются верхние глубокие шейные и околотрахеальные лимфатические узлы. Сюда же относится группа верхних передних средостенных узлов. В пределах промежуточного фрагмента шеи регионарными лимфатическими узлами ЩЖ являются глубокие шейные узлы, которые располагаются вдоль внутренней яремной вены на всем ее протяжении.

Синтез гормонов ЩЖ происходит в то время, когда их предшественник еще встроен в молекулу основного белка фолликулярного коллоида — тиреоглобулина. Процесс продукции тиреоидных гормонов разделяется на ряд этапов.

1. *Йодинация* (захват йодида): для синтеза гормонов ЩЖ необходимо достаточное количество йода (суточная потребность йода для взрослого человека составляет около 150 мкг). Йод, поступающий с пищей в виде йодида, из артериальной крови экстрагируется тироцитами против градиента концентрации и сразу окисляется до элементарного йода. Процесс транспорта йодида в фолликулярный эпителий энергозависим и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрия мембранной натрий-калий-аденозинтрифосфатазой (АТФазой).
2. *Йодизация*: элементарный йод йодирует 3-е и 5-е положение аминокислоты тирозина, входящей в состав тироглобулина, с образованием 3-монойодтирозина и 3,5-дийодтирозина. Окисление йода и йодирование тирозина происходит в присутствии пероксидазы ЩЖ.

3. *Конденсация*: в фолликуле тиреоидного эпителия происходит объединение двух молекул тирозина с образованием различных йодсодержащих метаболитов, причем образуются гормоны ЩЖ: 3,5,3'5'-тетрайодтирозин (левотироксин, L-тироксин, T_4) и 3,5,3'-трийодтиронин (лиотиронин, L-трийодтиронин, T_3). Кроме того, образуются обратный (реверсивный) трийодтиронин (rT_3) 3,3-дийодтиронин, 3,5-дийодтиронин и другие неактивные либо низкоактивные йодсодержащие метаболиты.
4. *Депонирование и инкреция*: ЩЖ одна из немногих желез внутренней секреции, имеющая депо гормонов. Процесс секреции тиреоидных гормонов обусловлен эндоцитозом фолликулярного коллоида, содержащего тиреоглобулин. Этот йодсодержащий гликопротеин с молекулярной массой около 660 кДа образуется в тироцитах и находится в виде коллоида в фолликуле. В тироцитах происходит слияние коллоидных капелек с лизосомами в фагосомы. В них происходит гидролитическое расщепление тиреоглобулина, а свободные T_4 и T_3 выходят в кровяное русло. При недостатке йода или при повышенной потребности в гормонах ЩЖ увеличивается синтез активного T_3 за счет дейодирования T_4 .

В крови T_3 и T_4 переносятся к тканям-мишеням в связанном состоянии с белками плазмы крови: тироксинсвязывающими глобулином (ТСГ), преальбумином (ТСПА) и альбумином (ТСА).

Секреция ЩЖ обеспечивает лишь 20% внетиреоидного количества T_3 (биологическая активность которого в 3–4 раза выше, чем T_4), а остальная его часть образуется путем периферической конверсии T_4 под влиянием ферментов — дейодиназ, действующих в различных органах и тканях. Так, 1,5'-дейодиназы, которые находятся в ЩЖ, а также мышцах, печени, почках, миокарде, превращают T_4 в T_3 путем отщепления от молекулы T_4 йода в положении 1,5', а 2,5'-дейодиназы осуществляют конверсию тиреоидных гормонов в гипофизе и головном мозге, путем отщепления йода в положении 2,5'. Хотя существование механизма клеточного превращения тиреоидных гормонов позволяет считать T_4 прогормоном, а T_3 — истинным гормоном ЩЖ, T_4 способен оказывать самостоятельный метаболический эффект. Кроме того, в периферических тканях T_4 может превращаться в реверсивный T_3 , практически лишенный биологической активности, что имеет значение для ауорегуляции

метаболических процессов в организме человека при некоторых патологических состояниях и заболеваниях. Основные показатели, характеризующие секрецию и метаболизм тиреоидных гормонов, представлены в табл. 3.1.

Метаболизм тиреоидных гормонов осуществляется путем де-йодирования с образованием биологически неактивных правовращающих молекул, которые подвергаются ферментативной трансформации в почках и печени: дезаминированию и образованию соединений с серной и глюкуроновой кислотами с последующим выведением с желчью через ЖКТ или с мочой.

В клетках-мишенях тиреоидные гормоны связываются со специфическими рецепторами на клеточной мембране, сродство которых к T_3 выше, чем к T_4 в 10 раз и образуют гормон-рецепторные комплексы, проникающие внутрь клетки и взаимодействующие с ядерной ДНК, что изменяет скорость транскрипции мРНК и определяет синтез специфических белков.

Тиреоидные гормоны имеют огромное физиологическое значение и влияют на все виды обмена веществ (табл. 3.2). Тироксин и трийодтиронин определяют морфологическое и функциональное развитие мозга и организма в целом в периоды внутриутробного развития и новорожденности.

Таблица 3.1

Количественные показатели, характеризующие секрецию и метаболизм гормонов щитовидной железы

Показатели	Тироксин (T_4)	Трийодтиронин (T_3)
Дневная секреция	90 мкг	9 мкг
Дневной оборот	90 мкг	35 мкг
Дневная T_4 – T_3 конверсия	—	26 мкг
Часть, связанная с белками плазмы крови:		
♦ с ТСГ	75%	75%
♦ с ТСПА	20%	менее 5%
♦ с ТСА	5%	20%
Часть, не связанная с белками плазмы крови (свободная)	≈ 0,03% (9–25 пмоль/л)	≈ 0,3% (4–8 пмоль/л)
Период биологического полураспада	190 ч	19 ч
Относительное биологическое действие	1	10

Таблица 3.2

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов

Ткани-мишени	Эффекты	Механизм
Сердце	Хронотропный	↑ количества и аффинности бета-адренорецепторов
	Инотропный	↑ чувствительности к КА
Жировая ткань	Катаболический	↑ липолиза
Мышечная ткань	Катаболический	↑ катаболизма белков
Скелет	Развитие	способствует нормальному росту и развитию костей скелета
Нервная система	Казвитие	способствует нормальному развитию мозга
Кишечник	Метаболический	↑ степени абсорбции глюкозы
Жировой обмен	Метаболический	↑ образование рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)
Другие	Калоригенный	↑ стимулирует потребление кислорода метаболически активными тканями (кроме головного мозга, яичек, матки, лимфоузлов, селезенки, передней доли гипофиза) и ↑ метаболические процессы

В более зрелом возрасте тиреоидные гормоны увеличивают активность метаболических процессов и оказывают калоригенный эффект, в физиологических концентрациях обладают выраженным анаболическим действием, стимулируют липогенез и окисление жирных кислот, усиливают поглощение глюкозы жировой и мышечной тканью, стимулируют глюконеогенез и гликогенолиз. Гормоны ЩЖ также оказывают положительный инотропный и хронотропный эффект на сердце, повышают минутный объем кровообращения и расширяют артериолы кожи, усиливают как резорбцию, так и синтез костной ткани, влияют на обмен гликозаминогликанов и протеогликанов в соединительной ткани.

Щитовидная железа является звеном гипоталамо-гипофиз-тиреоидной системы и регулируется по механизмам обратной связи (рис. 3.1). Основным принципом такой регуляции является изменение чувствительности тиреотрофов аденогипофиза к стимулирующему влиянию ТРГ в зависимости от уровня тиреоидных гормонов в крови.

Синтез и секреция йодтиронинов в ЩЖ регулируются тиреотропным гормоном — гликопротеидом, секретлируемым тиреотроф-

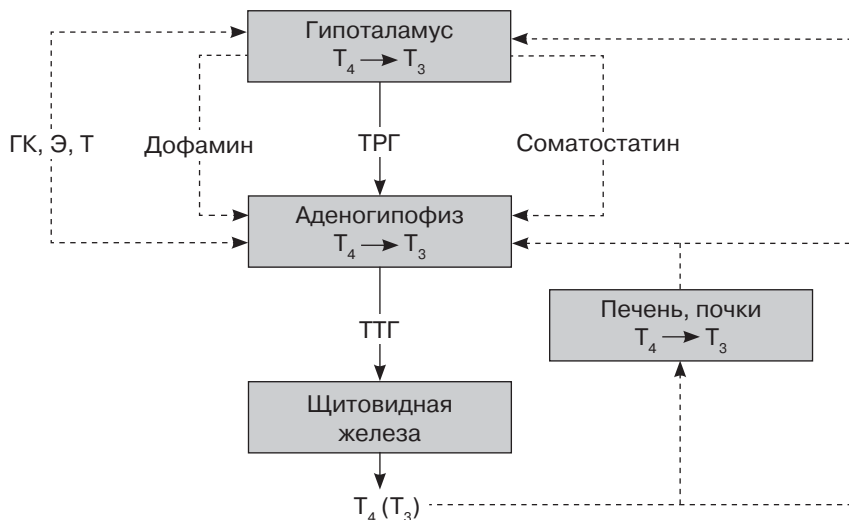


Рис. 3.1. **Схема регуляции гипоталамо-гипофиз-тиреоидной системы.**

Обозначения: ТРГ — тиреотропин-рилизинг-гормон; ТТГ — тиреотропный гормон; T_3 — трийодтиронин; T_4 — тироксин; ГК — глюкокортикоиды; Э — эстрогены; Т — тестостерон;

→ — стимулирующее влияние; - - → — ингибирующее влияние

ными клетками аденогипофиза и состоящим из α - и β -субъединиц, молекулярной массой 28 кДа. ТТГ связывается со специфическими рецепторами на поверхности тироцитов и активирует аденилатциклазу, что приводит к стимуляции тиреоидными клетками поглощения неорганического йода из крови, вследствие увеличения активности и количества мембранных натрий-йодных симпортеров, стимуляции Na^+ , K^+ -АТФазы, а также возрастанию активности тиреоидной пероксидазы и синтеза триглицеридов. Избыточный уровень ТТГ приводит к гипертрофии и гиперплазии тиреоидного эпителия.

Основными факторами регуляции секреции ТТГ являются стимулирующее действие ТРГ и, напротив, ингибирующий эффект тиреоидных гормонов на тиреотрофы аденогипофиза. ТРГ является трипептидом, который образуется в вентромедиальном отделе гипоталамуса, поступает в гипофиз по системе воротного кровоснабжения и связывается со специфическими рецепторами на мембране тиреотрофов, что приводит к стимулированию экспрессии гена β -субъединицы ТТГ и повышению секреции этого гормона.

Тиреоидные гормоны (преимущественно образованные из T_4 в гипофизе и гипоталамусе T_3) связываются со специфическими ядерными рецепторами тиреотрофов аденогипофиза и напрямую ингибируют экспрессию генов α - и β -субъединицы ТТГ, а также оказывают супрессивное воздействие на секрецию в гипоталамусе ТРГ. К другим факторам, ингибирующим секрецию ТТГ, относятся такие нейромедиаторы, как соматостатин и дофамин, а также стероидные гормоны (глюкокортикоиды, эстрогены, тестостерон).

Интра тиреоидная регуляция функции ЩЖ определяется содержанием в ней органического йода, изменение внутриклеточной концентрации которого вызывает реципрокные сдвиги в активности механизма транспорта йодида из крови в тиреоциты, влияющие на рост и метаболизм ЩЖ. Указанные процессы осуществляются без непосредственного участия ТТГ (эффект Вольфа—Чайкова) и поэтому являются ауторегуляторными. Введение больших доз йода в организм может привести к блокаде его органического связывания в ЩЖ и снижению продукции тиреоидных гормонов. Этот эффект имеет транзитный характер, затем наблюдается его «ускользание» и продукция тиреоидных гормонов возвращается к исходной.

Парафолликулярные клетки (С-клетки) ЩЖ вырабатывают кальцитонин, представляющий собой полипептид, состоящий из 32 аминокислотных остатков молекулярной массой 3 кДа. Основной функцией кальцитонина является поддержание физиологического уровня кальция в крови при гиперкальциемии. Рецепторы кальцитонина находятся в костной ткани (на мембранах остеокластов) и почках (в клетках восходящего колена петли Генле и дистальных канальцев). Под влиянием кальцитонина тормозится активность остеокластов в кости, что сопровождается уменьшением резорбции костей и снижением содержания кальция и фосфора в крови. Кроме того, кальцитонин увеличивает экскрецию почками кальция, фосфатов, хлоридов.

Механизм клеточного действия кальцитонина опосредуется цАМФ и активацией протеинкиназ, что сопровождается изменением активности щелочной фосфатазы (ЩФ), пирофосфатазы и ряда других ферментов в костной ткани. Для рецепторов кальцитонина характерен принцип «снижающей регуляции», что обуславливает быстрое «ускользание» тканей-мишеней из-под действия этого гормона.

3.2. Диффузный токсический зоб

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса, болезнь Базедова) — аутоиммунное органоспецифическое генетически обусловленное заболевание, основными клиническими проявлениями которого являются увеличение ЩЖ, экзофтальм и синдром тиреотоксикоза, возникающий в результате воздействия избыточной секреции тиреоидных гормонов.

Заболеваемость диффузным токсическим зобом (ДТЗ), по данным различных авторов, составляет от 15 до 50 человек на 100 тыс. населения в год. Наиболее часто ДТЗ возникает у лиц в возрасте 20–50 лет. Соотношение числа болеющих мужчин и женщин при ДТЗ составляет 1:8–10. Среди детей заболевание встречается реже, соотношение девочек и мальчиков соответствует показателям взрослых. Пациенты в возрасте до 15 лет чаще заболевают в препубертатном возрасте. ДТЗ является самой частой причиной развития синдрома тиреотоксикоза, на его долю приходится 80–85% всех случаев гиперфункции ЩЖ.

Этиология. Причины возникновения ДТЗ окончательно не установлены. В настоящее время выделяют две группы факторов, влияющих на развитие данного заболевания: предрасполагающие и провоцирующие. К первой группе относятся генетические особенности иммунного ответа, ко второй группе — влияния внешней среды, которые способствуют реализации врожденного дефекта механизмов иммунологической толерантности (стрессы, инсоляция, ионизирующее излучение, воздействие химических и физических факторов, инфекции, курение, старение и др.).

Наличие предрасполагающих генетических факторов подтверждается тем, что у 15% больных с ДТЗ данное заболевание выявляется и у родственников. Кроме того, в 50% случаев у родственников больных ДТЗ в крови обнаруживаются циркулирующие анти тиреоидные антитела.

Доказана связь развития ДТЗ с носительством таких генов главного комплекса гистосовместимости, как HLA-B8 и HLA-DRw3. Вместе с тем конкордантность у однойцовых близнецов по ДТЗ составляет 20–30%, при этом роль генетической предрасположенности в патогенезе данного заболевания, по сравнению с факторами окружающей среды, достигает 80%. Риск развития ДТЗ для сибсов примерно составляет 5–10%, а для HLA-идентичных сибсов — всего 7%, что существенно меньше, чем для однойцовых близнецов.

Данные факты свидетельствует о том, что гены комплекса HLA вносят весьма умеренный вклад в генетическую предрасположенность к ДТЗ. Другим геном, полиморфизм которого ассоциирован с ДТЗ, является CTLA-4, кодирующий ключевую молекулу рецептора на поверхности Т-лимфоцитов, функцией которого является завершение иммунного ответа, однако ассоциация аллелей CTLA-4 с ДТЗ еще меньше, чем для HLA.

Считается, что генетическая предрасположенность действительно играет ведущую роль в патогенезе ДТЗ, но речь при этом идет о множественном наследовании, при котором каждый фактор оказывает незначительный вклад в общую сумму, в связи с чем его крайне трудно идентифицировать. Наиболее значимыми по современным представлениям являются локусы HLA-DR и CTLA-4, но ни один из них не может в полной мере объяснить механизм развития поражения ЩЖ при ДТЗ.

Патогенез. Более 40 лет назад впервые было показано, что в крови больных ДТЗ находится вещество, способное более длительно, чем ТТГ стимулировать функцию ЩЖ. Это вещество было названо *long-acting thyroid stimulation* (LATS) и считалось основным патогенетическим фактором развития токсического зоба. Исследования, проведенные позднее, позволили установить, что данный фактор относится к иммуноглобулинам класса G, определяется не более чем у 50% больных ДТЗ и не коррелирует с тяжестью тиреотоксикоза и выраженностью офтальмопатии. С помощью высокочувствительных цитохимических и радиорецепторных методик в крови больных ДТЗ были выявлены различные антитела, обладающие способностью стимулировать ТТГ-рецепторы или связанные с ними белковые компоненты, которые были объединены под общим названием тиреостимулирующие антитела.

Согласно современным представлениям, генетический дефект у больных ДТЗ реализуется в дефиците Т-супрессоров и, как следствие, потерей иммунологического контроля за выработкой запрещенных (форбидных) клонов Т-лимфоцитов, часть из которых (Т-хелперы) взаимодействуют с В-лимфоцитами и способствуют выработке тиреостимулирующих антител, которые связываются с ТТГ-рецепторами на мембранах тиреоцитов, вызывая гиперплазию ЩЖ и увеличение секреции T_3 и T_4 . Кроме того, тиреостимулирующие антитела обладают способностью перекрестно взаимодействовать с антигенами ткани ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, что приводит к развитию аутоиммунной офтальмопатии (АОП).

Предполагается, что у больных ДТЗ нарушен не только гуморальный, но и клеточный иммунитет. Субпопуляции Т-киллеров могут непосредственно связываться с поверхностными антигенами тиреоцитов и оказывать цитотоксическое действие. Определенное значение в развитии патологического иммунного ответа имеют продуцируемые Т-лимфоцитами низкомолекулярные вещества — лимфокины (фактор, подавляющий миграцию лейкоцитов, интерлейкины, фактор некроза опухолей и др.).

Следует подчеркнуть, что механизм образования антител к рецепторам ТТГ в целом, а не его отдельные звенья, до настоящего времени во многом остается неизвестным.

Классификация. В основу классификации ДТЗ положены такие признаки, как размеры ЩЖ и тяжесть тиреотоксикоза. Классификация, в основу которой положен размер зоба, является общей для всех заболеваний ЩЖ (табл. 3.3).

По тяжести тиреотоксикоза различают легкую, среднюю и тяжелую степень выраженности тиреотоксикоза. При этом в настоящее время применяются две классификации тиреотоксикоза по степени тяжести. В основу первой (табл. 3.4) положены клинические критерии (частота сердечных сокращений (ЧСС), степень похудания, степень снижения работоспособности и др.). Основным недостатком указанной классификации является то, что в некоторых случаях у каждого конкретного больного одновременно могут выявляться клинические критерии, относящиеся к различной сте-

Таблица 3.3

Классификация выраженности увеличения щитовидной железы (зоба)

По Николаеву О.В. (1955)	ВОЗ (2001)
0 степень — ЩЖ не пальпируется	0 степень — зоба нет
I степень — увеличенная железа хорошо пальпируется, особенно ее перешеек	I степень — размеры доли превышают величину дистальной фаланги большого пальца руки или имеется узел в ЩЖ без ее увеличения
II степень — увеличение ЩЖ четко определяется не только при пальпации, но и хорошо заметно при глотании	II степень — зоб пальпируется и определяется визуально
III степень — увеличение ЩЖ с формированием «толстой шеи»	
IV степень — форма шеи резко изменена, зоб ясно виден	
V степень — зоб достигает очень больших размеров	

пени тяжести тиреотоксикоза. Например, у пациента с ДТЗ может выявляться мерцательная аритмия (тяжелая степень), но пульс при этом не превышать 100 уд. в мин (легкая степень), а масса тела снизиться на 6 кг (средняя степень тяжести).

Другой вариант классификации, который учитывает выраженность клинической картины и гормональных нарушений, а также наличие или отсутствие осложнений тиреотоксикоза хоть и не лишен недостатков, более удобен в практическом использовании (табл. 3.5).

Таблица 3.4

Классификация тиреотоксикоза по степени тяжести (А)

Степень тяжести	Основные критерии
Легкая	Частота сердечных сокращений 80–100 в минуту, отсутствие мерцательной аритмии, выраженного похудания, работоспособность снижена незначительно, слабый тремор пальцев рук
Средняя	Частота сердечных сокращений 100–120 в минуту, увеличение пульсового давления, отсутствие мерцательной аритмии, похудание до 10 кг, работоспособность снижена умеренно
Тяжелая	Частота сердечных сокращений более 120 в минуту, мерцательная аритмия, тиреотоксический психоз, дистрофические изменения паренхиматозных органов, масса тела резко снижена, трудоспособность утрачена

Таблица 3.5

Классификация тиреотоксикоза по степени тяжести (Б)

Степень тяжести	Основные критерии
Легкая (субклинический)	Устанавливается на основании лабораторных данных: сниженный уровень ТТГ на фоне нормальных уровней тиреоидных гормонов, клиническая симптоматика стертая
Средняя (манифестный)	Имеется развернутая клиническая картина заболевания и типичные лабораторные сдвиги
Тяжелая (осложненный)	Имеются осложнения: мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, тиреогенная относительная надпочечниковая недостаточность, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела

МКБ-10: E05.0 — Тиреотоксикоз с диффузным зобом.

Клиническая картина. Больные ДТЗ предъявляют жалобы на быструю утомляемость, снижение работоспособности, общую слабость, повышенную эмоциональность, раздражительность, плаксивость, чувство жара, ощущение «внутренней дрожи», сердцебиения, тремор пальцев рук, потливость, плохую переносимость тепла, похудание при сохраненном или повышенном аппетите, изменение формы шеи, чувство давления или дискомфорта в области шеи, повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Кроме того, больные с сопутствующей офтальмопатией указывают на изменения со стороны глаз в виде их увеличения, ощущения наличия в них инородного тела или песка, чувства давления в глазных яблоках, двоения в глазах, слезотечение, особенно на ветру. У женщин детородного возраста могут наблюдаться различной выраженности нарушения менструального цикла вплоть до аменореи.

Клинические проявления ДТЗ связаны с изменениями под воздействием избытка тиреоидных гормонов в крови функций целого ряда органов и систем, а также существенным нарушением обмена веществ (табл. 3.6).

При осмотре у больных ДТЗ отмечается суетливость, склонность к совершению мелких движений, быстрая и многословная речь. Характерным являются теплые и влажные ладони, нежная и «шелковистая» на ощупь кожа, мелкий тремор кончиков пальцев вытянутых вперед рук (симптом Мари), дрожание неплотно прикрытых век (симптом Розенбаха). Больные, особенно женщины, выглядят моложе своих лет. У большей части больных ДТЗ визуально определяется увеличенная ЩЖ.

Примерно у 4–5% больных ДТЗ выявляются признаки тиреотоксической дерматопатии (претибиальная микседема) в виде локального плотного отека голеней. В типичных случаях данные изменения локализуются на передних поверхностях голеней, реже на других участках кожи ног, в том числе на стопах, и представляют собой четко ограниченные приподнятые поражения кожи узловой формы, которые имеют склонность к зуду и гиперпигментации. Почти всегда претибиальная микседема сочетается с АОП и не является следствием тиреотоксикоза.

Достаточно редко при осмотре пальцев рук (чаще безымянных) можно выявить признаки онихолизиса — отслоения ногтевых пластинок от ногтевого ложа, которые проявляются увеличением ширины белой полоски у дистального конца ногтей (ногти Плам-

Таблица 3.6

**Клинические проявления диффузного токсического зоба
и ассоциированных заболеваний**

Орган и система	Признаки
Глаза	Расширение глазных щелей, ретракция верхнего века, экзофтальм, отек конъюнктивы, офтальмоплегия
Сердечно-сосудистая система	Синусовая тахикардия, экстрасистолия, мерцательная аритмия, повышение систолического и пульсового АД, снижение диастолического АД, усиление тонов сердца, внесердечные и сердечные шумы, миокардиодистрофия, сердечная недостаточность
ЦНС	Мелкий тремор, гиперрефлексия
Кожа и придатки	Гипергидроз, выпадение волос и ногтей, претибальная микседема, онихолизис
ЖКТ	Кишечная диспепсия, неустойчивость стула, токсическое поражение печени
Эндокринная система	Дисфункция яичников, нарушения менструального цикла, гинекомастия, нарушение толерантности к углеводам, надпочечниковая недостаточность (относительная)
Опорно-двигательный аппарат	Миопатия, атрофия мышц, остеопения, акропатия
Дыхательная система	Увеличение частоты дыхания
Обмен веществ	Ускорение основного обмена с развитием катаболического синдрома, гиперкальциурия, гиперкальциемия
Терморегуляция	Субфебрилитет

мера). Данный симптом не является патогномичным для ДТЗ, и может наблюдаться при других формах тиреотоксикоза.

В некоторых случаях у больных могут выявляться участки депигментированной кожи (витилиго), лимфаденопатия и спленомегалия как маркеры аутоиммунных заболеваний. В случаях развития тиреотоксикоза тяжелой степени можно выявить гиперпигментацию кожных покровов в местах повышенного трения и давления, что является следствием развития относительной надпочечниковой недостаточности из-за резкого возрастания периферического метаболизма глюкокортикоидных гормонов.

Примерно у 30% мужчин с ДТЗ выявляется гинекомастия, которая обусловлена тем, что избыток тиреоидных гормонов

стимулирует продукцию глобулинов, связывающих тестостерон и эстрадиол, что приводит к возрастанию общих фракций данных гормонов в крови. При этом преобладает действие эстрогенов, так как связанный эстрадиол более доступен для клеток-мишеней, чем связанный тестостерон.

Пальпаторно у больных ДТЗ выявляется диффузная гиперплазия ЩЖ, при этом зоб может быть асимметричным с более выраженным увеличением одной из долей. ЩЖ подвижна при глотании, чаще однородного строения, уплотнена в различной степени, эластична, безболезненна. Наличие узловых образований в ЩЖ более характерно для лиц пожилого возраста, с длительным анамнезом зоба и после продолжительного приема тиреостатиков. Аускультативно над поверхностью ЩЖ выслушивается систолический шум сосудистого генеза.

Наибольшие изменения у больных ДТЗ выявляются со стороны сердечно-сосудистой системы. Характерным (*но не обязательным*) симптомом тиреотоксикоза является тахикардия, которая в случаях клинически выраженного заболевания носит стойкий характер и незначительно изменяется при перемене горизонтального положения больного на вертикальное. Пульс часто имеет характер *celer*, при появлении экстрасистолии или развитии мерцательной аритмии становится аритмичным. При аускультации выявляется громкий I тон, часто определяется систолический шум в области верхушки и основания сердца, связанный с возрастанием скорости кровотока и дисфункцией папиллярных мышц, вследствие развития тиреотоксической миокардиодистрофии. Указанные нарушения обратимы и исчезают после устранения тиреотоксикоза. Лишь в редких случаях шумы в сердце могут иметь органическую природу при развитии кардиодилатации вследствие выраженной миокардиодистрофии у лиц с длительно протекающим ДТЗ из-за развития относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов сердца.

Изменения АД характеризуются умеренным повышением систолического давления (обычно до 140–160 мм рт. ст.) на фоне сниженных показателей диастолического давления, что приводит к возрастанию пульсового давления.

У значительной группы больных ДТЗ имеются изменения со стороны органа зрения различной степени выраженности. У большинства больных с манифестной формой ДТЗ выявляются глазные симптомы (табл. 3.7). Наиболее типичным (в 50–60% случаев) про-

Таблица 3.7

**Основные глазные симптомы, наблюдаемые
у больных диффузным токсическим зобом**

Название симптома	Характеристика симптома
Грефе	Появление между верхним веком и верхней границей радужной оболочки полоски склеры при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вверх предмете
Кохера	Появление между верхним веком и радужной оболочкой полоски склеры при фиксации взгляда на медленно перемещаемом вниз предмете
Мебиуса	Слабость конвергенции или потеря способности фиксировать взгляд на предмете, находящемся на близком расстоянии
Штельвага	Редкое (менее 6–8 раз в минуту) и неполное мигание
Дальримпля	Широкое раскрытие глазных щелей
Жоффруа	Отсутствие образования морщин на лбу при взгляде вверх
Елинека	Гиперпигментация век, особенно верхнего

явлением поражения глаз у больных ДТЗ является экзофтальм, который может быть асимметричным, а в 10% — односторонним.

Считается, что у части пациентов с ДТЗ изменения со стороны глаз не носят аутоиммунного характера и обусловлены действием избытка тиреоидных гормонов, приводящим к нарушению вегетативной иннервации органа зрения, повышению тонуса глазных мышц и ретракции верхнего века. Данная точка зрения подтверждается характерным для этой формы поражения глаз у больных ДТЗ отсутствием какого-либо прогрессирования, зависимостью клинических проявлений офтальмопатии от тяжести тиреотоксикоза и полным обратным развитием после достижения больным эутиреоидного состояния.

У другой части пациентов ДТЗ глазные симптомы являются признаками аутоиммунной (эндокринной, инфильтративной) офтальмопатии (АОП) — самостоятельного аутоиммунного заболевания, часто ассоциируемого с ДТЗ, которое может прогрессировать и приводить к тяжелым осложнениям со стороны органа зрения. Клинические проявления АОП не всегда коррелируют с тяжестью тиреотоксикоза и могут даже нарастать на фоне проводимой терапии.

Повышение моторной функции ЖКТ проявляется учащенным стулом, однако диарея встречается редко, выявляются признаки усиления перистальтики кишечника. Гепатомегалия и болезненность печени, которые обнаруживаются у больных с тяжелым тиреотоксикозом, свидетельствуют о развитии токсического гепатита, который, как правило, является обратимым и исчезает на фоне тиреостатической терапии.

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата у больных ДТЗ характеризуются развитием мышечной атрофии. Кроме того, длительно нелеченный тиреотоксикоз может приводить к снижению минеральной плотности костей скелета и развитию остеопении, что имеет клиническое значение у женщин в постменопаузальном периоде, так как может увеличивать риск развития патологических переломов. Весьма редко у пациентов с ДТЗ наблюдается развитие дистального периостита (тиреоидная акропатия), которое приводит к утолщению дистальных («симптом барабанных палочек»), а также других фаланг пальцев кистей. Тиреоидный периостит не затрагивает длинных трубчатых костей, не сопровождается болевыми ощущениями и протекает бессимптомно.

У пожилых людей ДТЗ, как правило, протекает атипично и имеет олигомонасимптомную клиническую картину. Так, для пожилых лиц не характерен зоб больших размеров, а у многих из них железа имеет нормальную величину. Также редко наблюдаются эмоциональная лабильность, раздражительность, а чаще выявляются депрессивные состояния. Тремор пальцев рук, как правило, крупный размашистый, что связано с развитием атеросклеротического поражения ЦНС и дисциркуляторной энцефалопатии, отсутствуют поражения кожи, редко наблюдаются глазные симптомы, а тахикардия может маскироваться синдромом слабости синусового узла. Для пожилых лиц, страдающих ДТЗ, более характерны запоры, а снижение массы тела происходит на фоне сниженного аппетита, что требует проведения дифференциальной диагностики с онкологическими заболеваниями ЖКТ.

Характерными клиническими проявлениями ДТЗ в этом возрасте являются нарушения сердечного ритма в виде частой экстрасистолии или мерцательной аритмии, развитие или нарастание хронической сердечной недостаточности (отечность голеней, одышка в покое и при физических нагрузках), а также возникновение стенокардии или увеличение ее функционального класса. В некоторых случаях единственными симптомами ДТЗ у пожилых могут быть депрессивные состояния, миопатия или субфебрильная лихорадка.

Диагностика. С практической точки зрения выделяют два основных этапа диагностики ДТЗ. На первом этапе с помощью физических методов и оценки уровня тиреоидных гормонов в крови подтверждается наличие у больного синдрома тиреотоксикоза, второй этап включает использование дополнительных лабораторных и инструментальных методов диагностики, направленных на определение нозологической принадлежности тиреотоксикоза, а также уточнение возможных осложнений у обследуемого с токсическим зобом.

При выявлении у лиц молодого и среднего возраста клинических признаков, предположительно указывающих на наличие тиреотоксического зоба (зоб, тахикардия, похудание, эмоциональная лабильность и т.д.), проводится обязательное исследование содержания в крови тиреоидных гормонов и ТТГ. Учитывая атипичное и малосимптомное течение ДТЗ у больных пожилого возраста, показанием для проведения лабораторных тестов оценки тиреоидной функции у лиц этой категории является нарушение сердечного ритма, появление или нарастание признаков сердечной недостаточности, стенокардии, депрессивные состояния, похудание.

Для больных ДТЗ характерно повышение в крови уровней T_3 и T_4 на фоне сниженного содержания ТТГ. Так как изолированный T_3 -тиреотоксикоз у больных ДТЗ встречается весьма редко, в большинстве случаев высокой диагностической значимостью обладают такие гормональные критерии, как повышение в крови уровня свободного T_4 в сочетании со снижением уровня ТТГ.

В общеклиническом анализе крови часто наблюдается лимфоцитоз. В некоторых случаях исходно до начала тиреостатической терапии у больных ДТЗ выявляется нейтропения, вероятно токсического характера, которая исчезает на фоне лечения. Хотя нейтропения не имеет существенного диагностического значения у больных ДТЗ, динамическая оценка количества нейтрофилов в крови является неперенным условием качественного ведения больных ДТЗ, получающих тиреостатическую терапию в связи с риском развития нейтропении и агранулоцитоза.

Со стороны биохимических параметров у больных ДТЗ может выявляться повышение уровня гепатоселективных ферментов (аланинаминотрансферазы (АЛТ), ЩФ, γ -глутамилтранспептидазы, лактатдегидрогеназы) в крови, что указывает на развитие токсического поражения печени. Характерным для больных ДТЗ является снижение уровня ХС, выраженность которого коррели-

рует с тяжестью тиреотоксикоза. Следует помнить, что у пожилых больных, часто имеющих гиперхолестеринемию и другие нарушения липидного обмена, данный признак может не выявляться.

Из методов инструментальной диагностики обязательным исследованием у больных ДТЗ является выполнение УЗИ ЩЖ. Хотя специфические ультразвуковые признаки ДТЗ отсутствуют, метод УЗИ весьма важен для определения объема ЩЖ, что в значительной мере определяет дальнейшую тактику ведения больного. Так, объем ЩЖ, превышающий 40 см³, указывает на неэффективность длительной тиреостатической терапии и свидетельствует о необходимости более радикального (хирургического, терапии радиоактивным йодом) лечения больных ДТЗ. Кроме того, метод УЗИ позволяет установить размеры и количество узловых образований в ЩЖ, а также выявить или заподозрить атипичное (наиболее часто — загрудинное) расположение зоба.

Показаниями для скинтиграфии ЩЖ являются подозрение на атипичное расположение ЩЖ: частично или полностью загрудинного зоба, а в редких случаях и другой локализации (зоба корня языка, подчелюстного, *struma ovarii*). Кроме того, скинтиграфическое исследование ЩЖ является основным методом, позволяющим дифференцировать тиреотоксикоз вследствие развития функционально автономных узлов при узловом или многоузловом зобе.

Необходимость оценки йодпоглотительной функции ЩЖ ограничивается теми случаями, когда требуется дифференцировать тиреотоксикоз у больных ДТЗ от деструктивного тиреотоксикоза при различных тиреоидитах (аутоиммунном, подостром, послеродовом). Для пациентов с ДТЗ характерен повышенный захват радиофармпрепарата (РФП) через 2–4 ч с обязательным снижением захвата через 4–48 ч от начала исследования, тогда как у больных с тиреотоксикозом вследствие деструкции ЩЖ наблюдается снижение захвата РФП на протяжении всего исследования.

Дифференциальная диагностика. Диффузный токсический зоб дифференцируют от других патологических состояний и заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, от заболеваний ЩЖ, проявляющихся зобом без тиреотоксикоза, а также от других соматических и эндокринных заболеваний, симптомы которых имеют сходство с клиническими проявлениями ДТЗ. В соответствии с механизмом развития выделяют три типа синдрома тиреотоксикоза: вследствие гиперфункции ЩЖ; вследствие деструкции тиреоидной ткани и обусловленного приемом токсических доз тиреоидных гормонов (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Патогенетические типы тиреотоксикоза

I. Тиреотоксикоз вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов
1. Обусловленный выработкой антител к рецептору ТТГ (диффузный токсический зоб)
2. Обусловленный автономией ЩЖ (токсическая аденома, многоузловой токсический зоб)
3. Обусловленный избытком ХГЧ (пузырный занос, хориокарцинома)
4. Обусловленный гиперсекрецией ТТГ (тиреотропинома, гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам)
5. Йодиндуцированный тиреотоксикоз (при приеме амиодарона, йод-содержащих рентгеноконтрастных веществ)
6. Эктопический тиреотоксикоз (яичниковая струма, функционирующие метастазы фолликулярного рака ЩЖ)
II. Тиреотоксикоз вследствие деструкции ЩЖ
Тиреоидиты (подострый тиреоидит (ПТ), АТ, послеродовой тиреоидит, лучевой тиреоидит)
III. Медикаментозный тиреотоксикоз
1. Ятрогенный тиреотоксикоз
2. Артифициальный тиреотоксикоз

К заболеваниям и патологическим состояниям, связанным с гиперфункцией ЩЖ, кроме ДТЗ, относятся: функциональная автономия ЩЖ (токсическая аденома и многоузловой токсический зоб); опухоли гипофиза, секретирующие избыточные количества ТТГ; гиперфункция ЩЖ, вызванная приемом больших доз йода; гиперсекреция тиреоидных гормонов эктопированной тиреоидной тканью; пузырный занос, хориокарцинома.

Многоузловой токсический зоб и токсическая аденома ЩЖ формируются у лиц зрелого и пожилого возраста с длительно существующим узловым эутиреоидным зобом, обычно проживающих в йоддефицитных районах. У лиц с данной патологией отсутствуют маркеры аутоиммунных заболеваний (претибиальная микседема, АОП, витилиго), тиреотоксикоз не имеет яркой манифестации, характерно олиго- или моносимптомное течение с преимущественными признаками поражения сердечно-сосудистой системы (аритмии, сердечная недостаточность), офтальмопатия не характерна. При пальпации и УЗИ у больных с ФА в ЩЖ выявляются один или несколько узлов, функционирующих («горячих») при выполнении скинтиграфического исследования. В крови уровень ТТГ подавлен

на фоне нормального или повышенного содержания в нем уровня тиреоидных гормонов.

Клинические проявления редко встречающегося *вторичного тиреотоксикоза*, связанного с гиперпродукцией ТТГ *аденомой гипофиза (тиреотропиномой)*, схожи с таковыми при ДТЗ. Вместе с тем у больных с тиреотропиномой отсутствует офтальмопатия, редко встречается повышенный титр антитиреоидных антител. Основным дифференциальным признаком является характерный для больных вторичным тиреотоксикозом повышенный уровень ТТГ в сочетании с высоким содержанием в крови T_3 и T_4 . При выявлении указанных изменений в лабораторных анализах целесообразно их подтвердить (вероятность лабораторного артефакта значительно превышает вероятность выявления данной формы патологии). После выполнения повторного гормонального исследования проводится КТ или МРТ хиазмально-селлярной области с целью выявления аденомы гипофиза.

Отсутствие признаков аденомы гипофиза в сочетании с нормальным или несколько повышенным уровнем ТТГ на фоне увеличенного содержания T_3 , T_4 в крови и клинической картиной тиреотоксикоза (зоб, тахикардия, тремор и т.д.) наблюдается у лиц с очень редкой формой патологии — *гипофизарной резистентностью к тиреоидным гормонам*, при которой нарушаются механизмы отрицательной обратной связи в системе «гипофиз—ЩЖ». Необходимо отметить, что в 80% случаев соответствующие изменения содержания в крови тиреоидных гормонов и ТТГ прослеживаются у близких родственников больных с гипофизарной резистентностью к тиреоидным гормонам. Верификация данного диагноза сложна и требует проведения сложных молекулярно-генетических исследований.

К отличительным признакам йодиндуцированного тиреотоксикоза от ДТЗ относятся: анамнестические данные, указывающие на прием лекарственных препаратов, содержащих большие дозы йода (амиодарон, раствор Люголя, рентгеноконтрастные вещества и др.); возникновение этого патологического состояния на фоне предшествующих заболеваний ЩЖ (чаще эутиреоидный узловой или многоузловой зоб); отсутствие маркеров аутоиммунного заболевания (витилиго) и ассоциированной аутоиммунной патологии (офтальмопатия, претибиальная микседема), резистентность к терапии тионамидами и положительный эффект от назначения перхлората калия.

Тиреотоксикоз в сочетании с зобом встречается у части женщин с *трофобластической болезнью (пузырный занос и опухоли*

трофобласта) и обусловлен резким возрастанием продукции ХГТ, обладающего слабой ТТГ-активностью. Установить правильный диагноз пузырного заноса или злокачественной опухоли трофобласта позволяют данные о наличии беременности (в том числе внематочной) или недавнего аборта в анамнезе, наличие маточных кровотечений, неукротимой рвоты, результаты гинекологического осмотра и УЗИ (увеличенная матка, наличие в полости матки гомогенной мелкозернистой массы), а также обнаружение повышения содержания в крови β -субъединицы ХГ $> 100\,000$ мЕД/л.

Эктопированный тиреотоксикоз при яичниковой струме и крупных метастатических очагах фолликулярного рака (в костях скелета или легких) является очень редким патологическим состоянием. Вместе с тем для тиреотоксикоза, вызванного гиперфункцией эктопированной тканью ЩЖ, характерно постепенное, медленное начало заболевания, нормальные или уменьшенные размеры ЩЖ (при фолликулярном раке в ней выявляется узел), сниженный захват радиоактивного йода тканью ЩЖ, а также отсутствие повышенного титра антитиреоидных антител в крови. Диагноз верифицируется общей скинтиграфией тела с применением радиоизотопов йода ^{131}I или ^{123}I , однако следует учесть, что в ряде случаев метастазы фолликулярного рака не удается выявить данным методом вследствие низкого захвата радиоактивного йода опухолевыми клетками.

ДТЗ в некоторых случаях приходится дифференцировать от заболеваний ЩЖ воспалительной природы — тиреоидитов (*аутоиммунного, подострого и послеродового*), при которых тиреотоксикоз развивается вследствие деструкции фолликулов. Дифференциальные признаки между ДТЗ и указанными формами тиреоидитов включают: анамнестические данные о связи заболевания с типичными этиологическими факторами, степень остроты дебюта заболевания, данные пальпации ЩЖ, соотношение T_3 и T_4 в крови, состояние йодпоглотительной функции ЩЖ.

Для тиреотоксической фазы тиреоидитов, в отличие от ДТЗ, характерно: острое начало, связь с родами или перенесенной вирусной инфекцией, плотный зоб небольших размеров, безболезненный (кроме ПТ), неоднородной структуры. Хотя при ДТЗ обычно увеличивается соотношение T_3/T_4 , при «деструктивных» формах тиреотоксикоза сохраняется значительное преобладание T_4 над T_3 , свойственное здоровым людям. Наконец, для всех больных с ти-

реоидитами свойственно значительное снижение йодпоглотительной функции ЩЖ.

Медикаментозный тиреотоксикоз бывает ятрогенным и искусственным (артефициальным). Ятрогенный тиреотоксикоз связан с ошибочным назначением врачом тиреоидных гормонов в дозах, существенно превышающих потребность в них (обычно более 1,6 мкг/кг массы тела левотироксина), а искусственный тиреотоксикоз развивается у лиц, самостоятельно принимающих высокие дозы тиреоидных препаратов обычно с целью симуляции заболевания или для похудения.

Кроме данных анамнеза, установить правильный диагноз медикаментозного тиреотоксикоза позволяют нормальные размеры ЩЖ и сниженный захват йода тиреоидной тканью у обследованных. У лиц без исходно существовавших аутоиммунных процессов в ЩЖ важное дифференциальное значение имеют нормальные уровни тиреоглобулина и антитиреоидных антител в крови, характерные для медикаментозного тиреотоксикоза.

Из нетиреоидных заболеваний наиболее часто приходится дифференцировать ДТЗ от нейроциркуляторной астении. Кроме схожести клинической симптоматики (повышенная эмоциональная лабильность, сердцебиение, потливость и т.д.) у части пациентов с нейроциркулярной астенией (около 10%) может выявляться эутиреоидный зоб. Вместе с тем во многих случаях установить верный диагноз позволяет клинический осмотр. Для больных нейроциркулярной астенией характерно обилие жалоб при скудности клинических проявлений, влажные и холодные кисти (у больных ДТЗ они влажные и теплые), отсутствие похудения и офтальмопатии. Окончательно исключить диагноз ДТЗ позволяет нормальный уровень тиреоидных гормонов и ТТГ в крови.

Лечение. Лечение больных ДТЗ условно можно разделить на два основных этапа. Целью первого этапа лечения является устранение тиреотоксикоза, что достигается назначением тиреостатической терапии обычно препаратами из группы тионамидов. Данный этап лечения является обязательным для всех пациентов с ДТЗ. На втором этапе, в зависимости от особенностей больного и его заболевания, определяется один из методов достижения длительной ремиссии ДТЗ: продолжение консервативной терапии тиреостатиками в поддерживающих дозах, хирургическое лечение или применение радиоактивного йода.

Медикаментозное лечение. К преимуществам тиреостатической терапии ДТЗ относят: невысокую стоимость (по сравнению с дру-

гими методами лечения), неинвазивность, возможность использования у детей, беременных, лиц пожилого возраста и с тяжелой соматической патологией. Основными недостатками медикаментозного лечения ДТЗ являются: длительность терапии, низкая эффективность (частота стойкой ремиссии не превышает 25–50%), сравнительно высокая частота побочных эффектов, необходимость частого лабораторного контроля показателей крови. Основные принципы тиреостатической терапии ДТЗ представлены в табл. 3.9.

Основными *анти tireоидными препаратами* для лечения больных ДТЗ являются производные тиоурацила (пропилтиоурацил, пропицил) и имидазола (мерказолил, тиамазол, тирозол). Такие препараты, как карбонат лития и перхлорат натрия в настоящее время используются лишь при непереносимости тионамидов. В некоторых случаях для усиления анти tireоидной активности

Таблица 3.9

Принципы тиреостатической терапии диффузного токсического зоба

1. Тиреостатики на первом этапе лечения назначаются всем больным с целью устранения тиреотоксикоза
2. До достижения эутиреоза тиреостатики назначаются в относительно больших дозах с их постепенным снижением до поддерживающих, которые могут применяться в виде монотерапии или в сочетании с левотироксином
3. Использование на первом этапе лечения с целью достижения более быстрого клинического эффекта β -адреноблокаторов, а при необходимости более быстрого достижения эутиреоза глюкокортикоидных гормонов и препаратов йода
4. Критериями продолжения длительной тиреостатической терапии после достижения эутиреоза являются: <ul style="list-style-type: none"> ◆ впервые выявленный ДТЗ ◆ достаточная мотивация и комплаентность больного ◆ небольшой (до 40 мл) размер зоба без узлов ◆ отсутствие тяжелых осложнений ДТЗ ◆ хорошая переносимость тиреостатиков
5. Длительность консервативной терапии ДТЗ должна составлять не менее 1–1,5 лет
6. Осуществление тщательного клинического и лабораторного наблюдения (ферменты печени, общеклинический анализ крови) за больным и своевременная отмена тиреостатиков при выявлении нежелательных побочных эффектов консервативной терапии

при лечении больных ДТЗ дополнительно назначаются глюкокортикоидные гормоны и препараты йода, которые также обладают анти тиреоидной активностью (см. ниже).

Механизм действия мерказолила и пропилтиоурацила (ПТУ) изучен недостаточно. Считается, что данные препараты обладают интра- и экстра тиреоидными эффектами. К первым относится снижение секреции тиреоидных гормонов, которое обусловлено угнетением тиреопероксидазы (ТПО), регулирующей превращение моно- и дийодтиронинов в T_3 и тетраiodтиронин, а также ингибированием окисления йода. Внетиреоидное действие указанных препаратов заключается в иммуносупрессивном эффекте. Пропилтиоурацил, кроме того, вызывает торможение периферического превращения T_4 в T_3 . Сравнительная характеристика тионамидов представлена в табл. 3.10.

К преимуществам пропилтиоурацила (ПТУ) относятся более быстрое наступление тиреостатического эффекта и менее частое развитие побочных эффектов, свойственных группе тионамидов в целом. Кроме того, ПТУ лишь в минимальных количествах преодолевает гематоплацентарный и гематомаммарный барьер, поэтому является препаратом выбора для лечения ДТЗ у беременных и кормящих грудью женщин. К основным недостаткам ПТУ отно-

Таблица 3.10

Сравнительная характеристика тионамидов

Характеристики	Мерказолил	ПТУ
Содержание в таблетке, мг	5	50
Относительная терапевтическая активность, отн. ед	10–50	1
Период полувыведения, ч	4–6	1–2
Длительность действия, ч	24 и более	12–24
Снижение периферической конверсии T_4 в T_3	Нет	Да
Перенос через плаценту	Низкое	Очень низкое
Содержание в грудном молоке	10	1
Быстрота развития тиреостатического эффекта, отн. ед	++	+++
Частота побочных эффектов	+++	++
Начальная доза, мг	30–40	300–400
Поддерживающая доза, мг	10	100
Кратность приема в сутки	1–2	3–4

сятся: больший процент случаев рецидивов тиреотоксикоза при длительном приеме; необходимость более частого, по сравнению с мерказолилом, приема препарата, что связано с меньшей продолжительностью его действия.

Доза тиреостатика в начале лечения ДТЗ зависит от тяжести заболевания, размеров зоба и степени urgencyности устранения тиреотоксикоза. На начальном этапе лечения больных ДТЗ доза мерказолила (тиамазол, тирозол) при легких формах заболевания и небольших размерах ЩЖ составляет 20 мг/сут, при среднетяжелых — 30–40 мг/сут и тяжелых — 40–60 мг/сут, обычно разделенных на два приема.

Лечение ПТУ начинают с 200 мг/сут у больных с тиреотоксикозом легкой степени, при среднетяжелых и тяжелых формах ДТЗ назначаются соответственно дозы препарата, составляющие 300–400 мг и 400–600 мг/сут, разделенных на 3–4 приема. Как и в случае терапии мерказолилом, после нормализации уровней T_3 и T_4 в крови дозу ПТУ больным ДТЗ начинают снижать на 50 мг каждые 3–5 дней, достигая поддерживающей дозы препарата (100–150 мг/сут), которую делят на 2–3 приема.

У большинства больных при приеме тиреостатиков в указанных выше дозах эутиреоидное состояние достигается через 3–4 недели. После этого доза мерказолила или ПТУ постепенно (за 1–2 недели) снижается до поддерживающей, которая составляет 10 мг/сут для мерказолила или 100 мг для ПТУ, и принимается в один или два приема.

К возможным побочным эффектам тиреостатиков относятся: аллергические реакции в виде сыпи и крапивницы, кожного зуда (примерно у 5% больных); лейкопения вплоть до агранулоцитоза, в редких случаях — тромбоцитопения, апластическая анемия, артралгия и артрит; гипертермия; тошнота, рвота, в редких случаях васкулит. При применении тиреостатиков примерно в 50% случаев отмечается перекрестная чувствительность к мерказолилу и ПТУ в отношении развития побочных эффектов.

При появлении кожных аллергических реакций на прием тионамидов проводится замена одного препарата на другой (например, мерказолила на ПТУ). При сохранении клинических симптомов дополнительно назначаются антигистаминные средства (кларитин, кетотифен и др.), а в более тяжелых случаях — глюкокортикостероиды, с последующим (после достижения эутиреоза) направлением больного на оперативное лечение или радиойодтерапию.

Наиболее опасным осложнением терапии тионамидами является развитие лейко- и нейтропении вплоть до агранулоцитоза, который развивается у 0,2–0,5% пациентов. Данное осложнение в большинстве случаев наблюдается в первые 3 мес. лечения, чаще у лиц, принимающих большие дозы тионамидов, особенно у пожилых пациентов. Хотя считается, что агранулоцитоз после приема тионамидов не требует специального лечения и самостоятельно проходит после их отмены, у части пациентов данное осложнение может иметь фатальные последствия.

При выявлении у больных ДТЗ, получающих тиреостатическую терапию, лейкопении и нейтропении к лечению немедленно добавляется преднизолон в дозе, эквивалентной дозе мерказолила, которая после достижения эутиреоидного состояния постепенно снижается и отменяется полностью при переходе на поддерживающую тиреостатическую терапию. При сохранении нейтропении после прекращения приема преднизолона тиреостатики отменяются и используются альтернативные методы лечения (хирургический или терапия радиоактивным йодом).

При развитии агранулоцитоза больному отменяются тиреостатические препараты, для предупреждения инфекционных осложнений пациента необходимо поместить в специальную палату, обеспечивающую асептические условия, к лечению добавляются антибиотики широкого спектра действия. С целью стимуляции лейкопоза могут применяться препараты человеческого гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (нейпоген в дозе 0,5 МЕ (5 мг) на килограмм массы тела подкожно однократно). После отмены тионамидов обычно назначаются препараты йода в виде раствора Люголя по 30–40 капель 3 раза в день и глюкокортикоиды (преднизолон в дозе 20–30 мг/сут на 3 приема) с последующим (после достижения эутиреоза) направлением больного на оперативное лечение.

В комплексной терапии ДТЗ на первом этапе (достижение эутиреоза) в качестве адъювантной терапии назначаются β -адреноблокаторы, что способствует более быстрому устранению клинических проявлений тиреотоксикоза, особенно сердечно-сосудистых расстройств. Препаратом выбора при лечении больных ДТЗ является пропранолол (анаприлин, обзидан), обладающий способностью замедлять периферическое превращение T_4 в T_3 .

Дозы анаприлина составляют 0–60 мг/сут при легких формах заболевания и 120–180 мг/сут — при более тяжелом течении ДТЗ.

После достижения эутиреоидного состояния β -адреноблокаторы отменяют. При наличии у больного бронхоспастического синдрома рекомендуется вместо анаприлина назначать блокатор кальциевых каналов — дилтиазем, одним из эффектов которого является снижение ЧСС. Начальная доза данного препарата составляет 120 мг (по 30 мг каждые 6 ч), которая постепенно повышается до желаемого эффекта и обычно составляет 180–320 мг/сут.

Глюкокортикоиды способны снижать периферическую конверсию T_4 в T_3 , а также непосредственно тормозить секрецию тиреоидных гормонов. Кроме того, глюкокортикоиды обладают мембраностабилизирующим и иммуносупрессивным действием, поэтому показаниями для их применения у больных ДТЗ являются: развитие лейкопении или агранулоцитоза при приеме тионамидов; тиреотоксикоз тяжелой степени с выраженными сердечно-сосудистыми нарушениями (недостаточность кровообращения, мерцательная аритмия) и токсическим поражением печени; тиреотоксический криз.

При осложненном течении тиреотоксикоза преднизолон назначают в дозе 30–40 мг/сут с полной отменой препарата после достижения эутиреоза. Схема назначения глюкокортикоидов при развитии тиреотоксического криза представлена в соответствующем разделе.

До появления в клинической практике тиреостатиков йодиды являлись основным средством лечения больных ДТЗ, однако в настоящее время используются лишь в отдельных ситуациях. Под влиянием препаратов йода снижается транспорт йода в тироциты и замедляется процесс органификации йода, что приводит к угнетению секреции тиреоидных гормонов (эффект Вольфа—Чайкова). Кроме того, йодид способствует инволюции и уплотнению ЩЖ. Важным свойством йодидов является то, что при их использовании происходит более быстрое, чем при назначении тиреостатических препаратов подавление тиреоидной функции. Следует отметить, что максимальный тиреостатический эффект препаратов йода сохраняется 1–2 недели, а затем постепенно «ускользает», в связи с чем они не могут использоваться для длительной терапии тиреотоксического зоба.

В клинической практике используется йодид калия (раствор Люголя, содержащий 8 мг неорганического йода в 1 капле) и йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества для проведения холестистографии — йоподат или йопонат натрия. Показаниями для

назначения препаратов йода больным ДТЗ являются: подготовка к струмэктомии; необходимость быстрого торможения тиреоидной функции, что особенно важно при сопутствующей тиреотоксикозу тяжелой патологии со стороны сердца и при подготовке лиц с тиреотоксикозом к экстренной операции на других органах; тиреотоксический криз. При использовании раствора Люголя его назначают по 8–10 капель 3 раза в день в течение 10–14 дней до предполагаемой операции. Необходимо помнить о том, что прием высоких доз йода более 4 недель может вызвать развитие йодиндуцированного тиреотоксикоза.

У части больных ДТЗ длительный прием мерказолила даже в поддерживающих дозах приводит к чрезмерному подавлению тиреоидной функции и, как следствие, к гипотиреозу в сочетании с компенсаторным увеличением ЩЖ (так называемый «зобогенный» эффект мерказолила). Вместе с тем ранняя отмена тиреостатика, до наступления иммунологической ремиссии ДТЗ в виде спонтанного снижения выработки тиреостимулирующих антител, неизбежно приведет к рецидиву тиреотоксикоза. В связи с этим широко используется схема тиреостатической терапии ДТЗ, получившая название «блокируй и замещай». Согласно данной схеме, после достижения эутиреоидного состояния больному параллельно с постепенным снижением дозы тиреостатика до поддерживающей, которая принимается длительное время («блокируй»), назначают средние дозы левотироксина (50–75 мкг/сут) с целью заместительной терапии вероятного гипотиреоза («замещай») и предупреждения так называемого «зобогенного» эффекта тиреостатика. Несмотря на широкое клиническое применение данной схемы консервативной терапии ДТЗ до настоящего времени не получено убедительных доказательств большей эффективности данной схемы по сравнению с монотерапией тионамидами в отношении достижения стойкой ремиссии ДТЗ.

Рецидив тиреотоксикоза может развиваться в различные сроки, однако у 90% больных ДТЗ — в течение первых 6 месяцев после отмены тионамидов.

Основными предикторами развития рецидива тиреотоксикоза у больных ДТЗ являются молодой возраст, мужской пол, беременность, носительство отдельных генов основного комплекса гистосовместимости, курение (подтверждено не во всех исследованиях). Кроме того, к предикторам, обусловленным особенностями заболевания, относятся большие размеры зоба, преобладающая гипер-

секреция T_3 , длительное сохранение подавленного уровня ТТГ в крови, сохранение высокого титра к рецепторам ТТГ, повышенный уровень тиреоглобулина в крови у лиц, получающих сочетанную терапию (тионамид и левотироксин) ДТЗ.

Наиболее доступными и достаточно информативными показателями контроля функции ЩЖ на фоне тиреостатической терапии являются содержание в крови свободных фракций T_3 и T_4 , которые после достижения эутиреоза рекомендуется определять каждые 2–3 мес. Необходимо отметить, что уровень ТТГ может оставаться подавленным несколько месяцев после достижения эутиреоза и, что особенно важно, даже при сниженном уровне тиреоидных гормонов. Поэтому в первые месяцы лечения ДТЗ не следует ориентироваться на данный показатель для оценки тиреоидной функции.

Хирургическое лечение. Показаниями для оперативного лечения ДТЗ являются: рецидивирующее течение заболевания, несмотря на адекватную тиреостатическую терапию; непереносимость тионамидов; большой размер зоба (> 40 мл); признаки компрессии зобом органов шеи; наличие узлов в ЩЖ. Выбор хирургического лечения ДТЗ по сравнению с лечением радиоактивным йодом, как альтернативным методом радикального лечения, предпочтителен у больных с большими (более 60 мл) размерами зоба, а также при наличии выраженной офтальмопатии.

Противопоказаниями для оперативного лечения ДТЗ являются: инсульт или инфаркт миокарда, перенесенные менее 6 мес. назад; выраженная сердечная или легочная недостаточность, беременность в третьем триместре. Также нежелательно использовать данный вид лечения у больных, ранее перенесших оперативное вмешательство на ЩЖ в связи с высоким риском повреждения во время операции возвратных нервов и ПЩЖ.

Оперативное лечение больных ДТЗ необходимо проводить в хирургических отделениях, специализированных на лечении тиреоидной патологии, а обязательным условием успешного проведения резекции ЩЖ является наличие опыта у хирурга. К преимуществам данного вида лечения относят высокую эффективность (около 90–95% больных) и возможность быстрого устранения тиреотоксикоза. Основными недостатками хирургического лечения ДТЗ являются инвазивность, более высокая стоимость по сравнению с другими методами лечения, необходимость подготовки больного к операции, а также возможность развития у 5–10% пациентов

рецидива тиреотоксикоза. Кроме того, у части больных в послеоперационном периоде может развиваться парез голосовых связок, приводящий к дисфонии различной степени выраженности или афонии из-за повреждения возвратных нервов, а также послеоперационного гипопаратиреоза вследствие травматизации или удаления околощитовидных желез (ОЩЖ). Редким, но чрезвычайно грозным осложнением при резекции ЩЖ у больных ДТЗ является тиреотоксический криз (см. ниже), развитие которого всегда указывает на неадекватность подготовки больного к операции.

Стандартной операцией у больных ДТЗ является субтотальная резекция ЩЖ. В последние годы все большее число хирургов настаивает на том, что у больных ДТЗ необходимо выполнять *максимально субтотальную резекцию ЩЖ*, особенно у лиц с большими размерами зоба, а также с высоким уровнем тиреоидостимулирующих антител в крови. Данный подход обосновывается достаточно частым развитием послеоперационных рецидивов ДТЗ при традиционном сохранении тиреоидного остатка, а также тем, что заместительная терапия современными препаратами тиреоидных гормонов в большинстве случаев обеспечивает высокое качество жизни пациентов с послеоперационным гипотиреозом.

Обязательным условием успешного хирургического лечения больных ДТЗ является их предоперационная подготовка, которая заключается в назначении пациентам после достижения у них эутиреоидного состояния с помощью тиреостатической терапии препаратов йода. Обычно используется раствор Люголя, который больной принимает по 8–10 капель 2 раза в сутки 7–10 дней перед операцией. Прием йода достигается снижение васкуляризации, уменьшение размеров и уплотнение ЩЖ, что облегчает работу хирурга при проведении тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом. Метод основан на том, что радиоактивный йод, принятый перорально, избирательно накапливается в ЩЖ и распадается с выделением β -частиц, проникающая способность которых составляет 2 мм. Такое локальное облучение тиреоидной ткани приводит к деструкции тироцитов, атрофии и уменьшению размеров и функциональной активности ЩЖ. Применяется натриевая соль ^{131}I в растворе или капсулах *per os*. Чаще используется полуколичественный метод расчета доз: малые размеры ЩЖ — 5 мКи; средние размеры ЩЖ — 10 мКи; большие размеры ЩЖ — 15 мКи. Для лечения токсической аденомы применяются в 2 раза большие дозы. Как показали крупные исследования,

указанные дозы ^{131}I безопасны и не увеличивают частоты развития онкологических заболеваний, в том числе и ЩЖ.

Основные показания к лечению ^{131}I больных ДТЗ соответствуют показаниям для хирургического лечения данного заболевания. В отличие от оперативного вмешательства радиойодтерапия является методом выбора у пожилых больных и пациентов с тяжелой кардиальной и другой соматической патологией, а также у пациентов с послеоперационным рецидивом тиреотоксикоза.

Нежелательно использовать лечение ^{131}I у больных с большим зобом (более 60 мл) в связи с возможным риском рецидива и необходимости использования высоких доз йода. Кроме того, не следует назначать радиоактивный йод лицам, у которых ДТЗ сочетается с выраженной офтальмопатией, в связи с риском ухудшения течения этого заболевания, особенно у курильщиков.

Следует отметить, что применение данного метода противопоказано для лечения беременных и кормящих женщин. Кроме того, женщинам детородного возраста рекомендуется использовать контрацептивы для предупреждения наступления беременности в течение 1 года, а мужчинам — в течение 4 мес. после радиойодтерапии.

К преимуществам радиойодтерапии ДТЗ относятся: безопасность, возможность применения у детей, относительно невысокая стоимость, возможность повторного применения, отсутствие ограничений по использованию у пациентов преклонного возраста и у лиц с любой сопутствующей патологией. К недостаткам терапии радиоактивным йодом относят развитие у подавляющего количества больных гипотиреоза в отдаленном периоде. В зависимости от дозы гипотиреоз развивается у 10–20% пациентов в первый год, и далее у 5% больных ежегодно.

Необходимый тиреостатический эффект обычно достигается не ранее чем через 2–3 мес. после введения радиоактивного йода, поэтому этот период времени больные получают тиреостатическую терапию. Через 10–14 дней после введения йода часто развивается лучевой тиреоидит, признаками которого являются усиление признаков тиреотоксикоза, что может потребовать кратковременного назначения β -адреноблокаторов.

Профилактика. Надежных способов профилактики ДТЗ не разработано. С целью предупреждения рецидивов ДТЗ после курса тиреостатической терапии рекомендуется избегать психоэмоционального перенапряжения, повышенной инсоляции, табакокурения и вирусных инфекций.

Прогноз. При своевременном лечении прогноз больных ДТЗ благоприятный. Основными причинами смертности пациентов с ДТЗ являются тиреотоксический криз, застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболические и инфекционные осложнения. Факторами, ухудшающим прогноз заболевания, является пожилой возраст, сопутствующая кардиальная патология и развитие фибрилляции предсердий.

Тиреотоксический криз. Крайне опасным, часто фатальным осложнением тиреотоксикоза является развитие тиреотоксического криза, что практически во всех случаях указывает на неадекватное ведение больного с тяжелым тиреотоксикозом. Наиболее частой причиной тиреотоксического криза является операция на ЩЖ, проводимая без предварительного достижения эутиреоидного состояния у больного. У пациентов с тяжелым тиреотоксикозом в редких случаях к развитию данного осложнения может привести терапия радиоактивным йодом без необходимой подготовки тиреостатиками, острое инфекционное заболевание, физическая или психоэмоциональная травма, беременность и роды, хирургические вмешательства, развитие острых метаболических расстройств, острых соматических заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт) и даже грубая пальпация ЩЖ.

Патогенетической основой тиреотоксического криза является быстрое поступление в кровь больших количеств и повышение свободных фракций тиреоидных гормонов, что объясняется уменьшением связывающей способности белков крови. Предполагается, что в основе этого осложнения ДТЗ лежит резкое увеличение под влиянием триггерного механизма чувствительности к эндогенным катехоламинам.

К основным механизмам развития тиреотоксического криза относят острую сердечно-сосудистую, надпочечниковую и печеночную недостаточность, нарушение микроциркуляции (активация калликреин-кининовой системы), токсическую энцефалопатию.

Тиреотоксический криз проявляется нарастающим психическим возбуждением, выраженной мышечной слабостью, вплоть до прострации, резким тремором конечностей, гипертермией, тахикардией выше 120 уд/мин, гипотонией. Течение криза нередко осложняется присоединением мерцательной аритмии, острой сердечно-сосудистой недостаточности по правожелудочковому типу. Со стороны ЖКТ характерными симптомами являются боли в животе, тошнота, рвота, диарея, желтуха.

Дальнейшее прогрессирование данного осложнения приводит к нарастанию психоневрологической симптоматики. Появляется нарушение ориентировки, спутанность сознания, с последующим развитием коматозного состояния. Установлению правильного диагноза способствуют данные анамнеза о существовании у больного тиреотоксического зоба, данные о воздействии провоцирующих факторов, характерная клиническая симптоматика.

Основные направления интенсивной терапии тиреотоксического криза включают: устранение (при возможности) причин возникновения криза, торможение синтеза и освобождения тиреоидных гормонов, а также их периферической конверсии (тионамиды, препараты йода, глюкокортикоиды); блокаду периферических эффектов тиреоидных гормонов (β -адреноблокаторы); регидратацию и коррекцию электролитных нарушений; выведение избытка тиреоидных гормонов из циркуляции; симптоматическую терапию.

Тиреостатики группы тионамидов назначают по 60 мг мерказолила (600 мг ПТУ) сразу и в последующем по 30 мг (300 мг ПТУ) каждые 6 часов до суточной дозы 180 мг (1800 мг ПТУ) перорально или через назогастральный зонд. После улучшения состояния указанные дозы за 5–7 дней снижают до средних терапевтических (30–40 мг/сут мерказолила или 300–400 мг/сут ПТУ), которые продолжают принимать до достижения эутиреоза. Через 3–4 недели дозы тиреостатиков постепенно снижают до поддерживающих (10 мг/сут мерказолила или 100 мг/сут ПТУ). Крайне важно, чтобы тиреостатические препараты были даны *не менее чем за 1 ч до назначения препаратов йода*, так как в противном случае действие их будет ослаблено, а после отмены может произойти усиление секреции тиреоидных гормонов.

Из препаратов йода можно использовать раствор Люголя по 8–10 капель каждые 6–8 ч или натрия йодид по 0,5 г 2 раза в день (перорально или через назогастральный зонд), или йодид натрия внутривенно медленно по 10 мл 10% раствора каждые 8 ч. Указанные препараты отменяются после стабилизации метаболических процессов (обычно через 24–48 ч).

Глюкокортикоиды при тиреотоксическом кризе назначают парентерально. Рекомендуется внутривенное введение каждые 6–8 часов одного из препаратов данной группы, исходя из расчета: гидрокортизона гемисукцинат — в дозе 100–300 мг/сут; преднизолона — в дозе 40–60 мг/сут; дексаметазона — в дозе 4–8 мг/сут.

Глюкокортикоиды не вводятся при тяжелых инфекционных заболеваниях. После стабилизации состояния доза глюкокортикоидных гормонов постепенно снижается до полной отмены в течение 3–5 дней.

Препаратом выбора из β -блокаторов для лечения тиреотоксического криза является пропранолол (анаприлин, обзидан), который вводится внутривенно медленно со скоростью 1 мг/мин (общая доза не более 0,15 мг/кг) каждые 6 ч (до 300–600 мг/сут) под строгим контролем ЧСС и уровня АД. β -адреноблокаторы не назначаются при гипотонии. После улучшения состояния больного переходят на пероральный прием пропранолола в дозе 60–120 мг/сут, которую принимают до достижения больным эутиреоза.

С целью коррекции водно-электролитного баланса больным с тиреотоксическим кризом проводится внутривенная инфузия охлажденного 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора NaCl в количестве 2–6 л/сут под контролем центрального венозного давления (ЦВД) для ликвидации гипертермии и обезвоживания. При необходимости назначаются препараты калия.

При возможности с целью выведения избытка тиреоидных гормонов из циркуляции применяются различные методы эфферентной терапии (гемосорбция, плазмаферез, перитонеальный диализ).

При инфекционном процессе больному назначают антибиотики широкого спектра, а с целью уменьшения нервно-психического возбуждения — седативные средства (препарат выбора — фенobarбитал, ускоряющий метаболизм и инактивацию тиреоидных гормонов). При развитии сердечной недостаточности используются сердечные гликозиды, диуретики, а также препараты, улучшающие метаболизм миокарда, оксигенотерапия. При гипертермии рекомендуются влажные обертывания, так как прием жаропонижающих средств (аспирин, амидопирин) из-за возможного утяжеления течения тиреотоксикоза противопоказан.

3.3. Аутоиммунная офтальмопатия

Аутоиммунная офтальмопатия (АОП) является аутоиммунным заболеванием, которое проявляется патологическими изменениями в мягких тканях орбиты с вовлечением в патологический процесс глазного яблока, которое характеризуется развитием экзо-

фтальма различной степени выраженности и ограничением подвижности глазных яблок, а в тяжелых случаях — патологическими изменениями роговицы и диска зрительного нерва.

Аутоиммунная офтальмопатия часто ассоциируется с ДТЗ, но может возникать при АИТ, а также у больных без тиреоидной патологии. Аутоиммунная офтальмопатия наблюдается у 5–20% больных ДТЗ, чаще у мужчин. Аутоиммунную офтальмопатию необходимо отличать от глазных симптомов, описанных выше и являющихся проявлением синдрома тиреотоксикоза.

Этиология и патогенез. Этиология АОП изучена недостаточно. Отмечена взаимосвязь между тяжестью АОП и курением, что объясняется иммуностропным и зобогенным воздействием никотина. Предполагается, что тиоцианаты табачного дыма вызывают деструкцию тиреоидной ткани, на что указывает повышенный уровень тиреоглобулина у курильщиков. Попадание в кровь аутоантигенов ЩЖ способствует повышению выработки антитиреоидных антител и прогрессированию аутоиммунного процесса. В качестве возможных этиологических факторов развития АОП рассматриваются ионизирующая радиация, воздействие вирусного и бактериального факторов.

В настоящее время не существует единой теории патогенеза АОП. Учитывая тесную ассоциацию АОП с ДТЗ, а также случаи спонтанной ремиссии АОП на фоне устранения тиреотоксикоза, предполагается, что антитиреоидные антитела, которые часто выявляются у больных ДТЗ, перекрестно реагируют с тканями орбиты. По мнению других авторов, АОП является самостоятельным аутоиммунным заболеванием с преимущественным поражением ретробульбарной клетчатки и глазных мышц. Об этом свидетельствует и тот факт, что в 5–10% случаев АОП развивается у лиц без тиреоидной патологии (эутиреоидная болезнь Грейвса). У части больных АОП были обнаружены антитела к мембранам глазодвигательных мышц, стимулирующие рост миобластов. Кроме того, у всех пациентов с АОП выявляются антитела к фибробластам и жировой ткани орбиты, которые считаются маркерами АОП.

Существует определенная взаимосвязь между развитием АОП и носительством HLA-антигенов. Однако установленная популяционная гетерогенность иммунологических маркеров АОП с ассоциацией данного заболевания с антигенами HLA-B8, -Dpw2, -A2, -DR4, -DR3 дает основание предполагать важную патогенетическую роль факторов внешней среды в развитии АОП.

Классификация. Аутоимунную офтальмопатию классифицируют по тяжести и активности аутоиммунного процесса. Выделяют следующие степени тяжести АОП.

I (легкая) — экзофтальм составляет 16–18 мм, имеется припухлость век при отсутствии нарушений со стороны конъюнктивы и функции глазодвигательных мышц.

II (средней тяжести) — экзофтальм составляет 18–21 мм, выявляется сопутствующий конъюнктивит, легкое или умеренное нарушение функции глазодвигательных мышц.

III (тяжелая) — экзофтальм превышает 21 мм, имеется нарушение смыкания век с изъязвлением роговицы, стойкая диплопия, резко выраженные нарушения функции глазодвигательных мышц, развитие атрофии зрительных нервов.

Следует отметить, что использование в данной классификации точных значений степени экзофтальма является не совсем корректным в связи с отсутствием единой стандартизированной методики оценки выраженности экзофтальма, а также существования национальных и расовых различий степени физиологического проптоза.

Кроме того, используется классификация АОП, которая более подробно характеризует степень вовлечения в патологический процесс различных структур органа зрения (табл. 3.11).

В отношении оценки степени активности АОП предложено использовать балльную систему с определением наиболее важных субъективных и объективных показателей, характеризующих данное заболевание. При этом для подсчета баллов учитываются 7 симптомов: спонтанная ретробульбарная боль, боль при движении глазных яблок, покраснение век, инъецированность сосудов конъюнктивы, хемоз, отек слезного сосочка, утолщение или отек параорбитальных тканей. Каждый симптом оценивается как один балл и при определении степени активности учитывается сумма баллов. АОП считается активной, когда суммарное количество баллов у больного превышает 4.

Клиническая картина. Аутоиммунная офтальмопатия обычно развивается подостро, у 10% больных экзофтальм развивается с одной стороны. У больного появляется чувство давления в глазных яблоках, ощущение инородного тела (или «песка») в конъюнктиве, слезотечение, светобоязнь. При осмотре отмечается экзофтальм, периорбитальный отек, покраснение и инъецированность конъюнктивы и ее отек (хемоз). В тяжелых случаях наблюдается несмыкание век и изъязвление роговицы. При поражении зрительного

Таблица 3.11

Классификация аутоиммунной офтальмопатии NOSPECS (1977)

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 (N)		Отсутствие патологических изменений со стороны глаз
1 (O)		Ретракция верхнего века
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
2 (S)		Изменение мягких тканей орбиты (отек, инъекция конъюнктивы)
	a	незначительно выражены
	b	умеренно выражены
	c	резко выражены
3 (P)		Экзофтальм (выпячивание глазных яблок)
	a	незначительно выражен (3–4 мм больше нормы)
	b	умеренно выражен (5–7 мм больше нормы)
	c	резко выражен (= 8 мм)
4 (E)		Поражение мышц орбиты
	a	диплопия без ограничения движений глазных яблок
	b	ограничение движения глазных яблок
	c	фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)		Поражение роговицы
	a	сухость
	b	изъязвления
	c	помутнение, некроз, перфорация
6 (S)		Поражение зрительного нерва
	a	незначительно выражено (острота зрения 1,0–0,3)
	b	умеренно выражено (острота зрения 0,3–0,1)
	c	резко выражено (менее 0,1)

нерва отмечается снижение остроты зрения, нарушение восприятия цвета, сужение полей зрения, отек диска зрительного нерва.

Воспаление и отек глазодвигательных мышц вызывает нарушение их функции (прежде всего медиальной прямой и нижней прямой мышцы), что приводит к амблиопии, диплопии, косоглазию, нарушению конвергенции, затруднению взгляда вверх, ограничению взгляда.

Диагностика. Больные АОП должны наблюдаться и обследоваться совместно офтальмологом и эндокринологом. Эндокринолог должен уточнить состояние тиреоидной функции, а также

определить изменения со стороны ЩЖ с помощью осмотра и проведения УЗИ.

Офтальмолог проводит экзофтальмометрию, офтальмоскопию и оценивает поля зрения. Важная роль в диагностике АОП принадлежит специальным методам исследования: эхографии, КТ или МРТ орбит, которые позволяют оценить форму и размеры ретробульбарного пространства (которое при АОП увеличивается на 50% и более), толщину глазодвигательных мышц и их плотность. При выраженной АОП прямые глазодвигательные мышцы утолщаются до 7–7,5 мм (в норме 4–4,5 мм), для отечного экзофтальма характерно снижение, а для стадии фиброза, напротив, увеличение плотности мышц. Кроме того, с помощью данных методов визуализации можно исключить другие причины экзофтальма и компрессии зрительного нерва (новообразования орбиты, сосудистую патологию и др.), что особенно важно при одностороннем процессе.

Лечение. Терапия АОП является сложной задачей. Согласно данным литературы, улучшение течения АОП удастся добиться лишь в 30% случаев, стабилизация патологического процесса отмечается в 60% случаев, а у 10% больных имеет место прогрессирование болезни.

Основным принципом лечения больных АОП является дифференцированный подход к выбору метода лечения в соответствии с тяжестью и активностью офтальмопатии. Обязательным условием успешного лечения АОП является достижение у больного эутиреоидного состояния. Следует помнить, что развитие гипотиреоза является также фактором риска прогрессирования АОП, поэтому больным ДТЗ с повышенным уровнем ТТГ в обязательном порядке к лечению добавляется левотироксин с заместительной целью.

К немедикаментозным методам лечения, которые используются у всех без исключения больных АОП, относятся: ношение солнцезащитных очков при фотофобии, использование искусственных слез или специальных гелей при высыхании роговицы глаз. Применение глазных капель, содержащих β -адреноблокаторы, позволяет уменьшить ретракцию верхнего века и снизить внутриглазное давление при глаукоме. Больным с лагофтальмом для профилактики высыхания роговицы в ночные часы рекомендуют использовать специальную увлажненную ленту на глаза. Полезным считается возвышенное положение головного конца кровати, ограничение употребления поваренной соли. Важнейшим элементом лечения АОП является прекращение курения. Важно подчеркнуть, что ле-

чение больных с нетяжелыми формами АОП ограничивается вышеречисленными мероприятиями.

При среднетяжелом и тяжелом течении АОП применяются патогенетическая медикаментозная терапия, телегамматерапия и хирургическое лечение. Основными препаратами патогенетической терапии АОП являются глюкокортикоиды, которые оказывают иммуносупрессивное и противовоспалительное действие. Кроме того, глюкокортикоиды снижают синтез глюкозаминогликанов и секрецию орбитальных фибробластов.

В зависимости от клинической ситуации глюкокортикоиды могут использоваться перорально, внутривенно и ретробульбарно. Больным со среднетяжелой формой АОП и высокой степенью активности обычно назначаются высокие дозы преднизолона перорально (60–100 мг/сут или 1 мг/кг массы тела), разделенные на три приема. Указанные дозы больной принимает около 2–3 недель с последующей постепенной отменой в течение 3–4 мес. Положительный эффект такой терапии, по данным различных авторов, наблюдается в среднем у 60–63% больных АОП.

У больных с АОП тяжелой степени и высокой активностью, а также у лиц при отсутствии эффекта от перорального приема преднизолона широко используется пульс-терапия метилпреднизолоном, который назначается в дозе 0,5–1 г внутривенно капельно 2–3 раза с разными интервалами (обычно через 2–3 дня). В дальнейшем пациент переводится на пероральный прием преднизолона в дозе 40–60 мг/сут с последующим постепенным снижением его дозы. Положительный результат у больных АОП при внутривенном введении высоких доз глюкокортикоидов составляет в среднем 77%.

В связи с риском развития таких осложнений, как нарушение функции глазодвигательных мышц, повреждение глазного яблока, образование гематом орбиты, применение ретробульбарного введения глюкокортикоидов для лечения АОП ограничивается теми случаями, когда проведение системной терапии глюкокортикоидами противопоказано (язвенная болезнь желудка или ДПК, панкреатит, артериальная гипертензия, тромбозы, нарушение свертываемости крови, онкологические и психические заболевания).

При стероидорезистентных формах АОП, когда при отмене или снижении дозы преднизолона до 10–15 мг/сут вновь усиливаются симптомы заболевания, требуется увеличение дозы и пролонгация курса лечения. В таких ситуациях рекомендуется проведение плазмафереза, при котором из организма удаляется часть плазмы с последующим замещением ее свежзамороженной донорской

плазмой. Лечебное действие данного метода основано на том, что с плазмой из кровотока выводятся антитела и другие факторы, участвующие в развитии аутоиммунного и воспалительного процессов. Обычно проводят 2–3 операции плазмафереза с интервалом в 3–4 дня. Вместе с тем клиническая эффективность плазмафереза у больных АОП еще требует подтверждения.

К медикаментозным методам лечения, эффективность которых у больных АОП пока не доказана, относятся назначение циклоспирин и азатиоприна, аналогов соматостатина.

При тяжелой и быстро прогрессирующей АОП, а также в случае неэффективности использования глюкокортикоидов хороший эффект можно получить при проведении дистанционной телегамматерапии орбит с прямых и боковых полей с защитой переднего отрезка глаза. Оптимальными считаются малые дозы облучения (разовая доза — 75–200 Р ежедневно или через день, курсовая — 16–20 Гр), а также сочетание лучевой терапии с назначением глюкокортикоидов. Эффективность рентгенотерапии следует оценивать в течение 2 мес. после окончания лечения.

Хирургическое лечение больных АОП проводят в неактивной фазе заболевания на стадии фиброзирования или, реже, при быстро прогрессирующем (злокачественном) отечном экзофтальме. Среди хирургических вмешательств при АОП выделяют: операции на веках в связи с поражениями роговицы и/или ретракцией век; корригирующие операции на глазодвигательных мышцах (при диплопии, косоглазии, псевдоретракции верхнего века, поражениях роговицы, не обусловленных протрузией глазного яблока); декомпрессию орбит для устранения сдавления зрительного нерва.

Профилактика. Надежных способов предупреждения АОП не разработано. С целью профилактики рецидивов АОП рекомендуется поддержание эутиреоидного состояния, исключить табакокурение и инсоляцию.

Прогноз. В отношении жизни благоприятный, однако у больных с тяжелыми формами АОП существует угроза потери зрения и инвалидизации.

3.4. Тиреоидиты

Тиреоидиты включают группу болезней ЩЖ воспалительной природы, которые существенно различаются по частоте, этиологии, патогенезу, течению и влиянию на тиреоидную функцию.

К наиболее часто встречаемым тиреоидитам относят аутоиммунный и послеродовой тиреоидит, тогда как такие формы тиреоидитов, как острый гнойный и фиброзирующий тиреоидит, наблюдаются чрезвычайно редко.

Классификация тиреоидитов

1. Неаутоиммунные тиреоидиты:
 - инфекционные (бактериальный, грибковый);
 - подострый.
2. Аутоиммунные тиреоидиты:
 - хронический лимфоматозный;
 - послеродовой.
3. Прочие тиреоидиты:
 - радиационный;
 - параканкрозный;
 - травматический;
 - фиброзирующий.

МКБ-10: E06.0 — Острый тиреоидит, E06.1 — Подострый тиреоидит, E06.2 — Хронический тиреоидит с преходящим токсикозом, E06.3 — Аутоиммунный тиреоидит, E06.5 — Тиреоидит, E06.9 — Тиреоидит неуточненный.

Так как тиреоидиты в клинической практике встречаются давно, в литературе и до настоящего времени используются различные синонимы основных форм воспалительных заболеваний ЩЖ, которые приведены в табл. 3.12.

Острый гнойный тиреоидит

Этиология и патогенез. Острый гнойный тиреоидит является редким заболеванием (0,1–0,4% всех хирургических вмешательств на ЩЖ), которое наиболее часто вызывается пиогенным стрептококком, золотистым стафилококком или пневмококком. Описаны случаи острого гнойного тиреоидита, обусловленные такими возбудителями, как кишечная палочка, сальмонелла, грибковая микрофлора. Инфекционный процесс может возникнуть в результате прямого попадания возбудителя в ткань ЩЖ при травме, но чаще развивается при гематогенном или лимфогенном распространении из гнойных очагов другой локализации среди ослабленных больных (на иммуносупрессивной терапии у лиц, страдающих алкоголизмом, наркоманией, ВИЧ-инфекцией). Острый тиреоидит наблюдался также у пациентов при пороках развития ЩЖ — щитовидно-языч-

Таблица 3.12

Синонимы названий различных тиреоидитов

Тиреоидит (основной термин)	Синонимы
Острый гнойный тиреоидит	Острый тиреоидит, гнойный тиреоидит, острый бактериальный тиреоидит, острый струмит
Подострый тиреоидит	Тиреоидит (зоб) Де Кервена, гранулематозный тиреоидит, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит
Послеродовой тиреоидит	Безболевого тиреоидит, подострый лимфоцитарный тиреоидит, молчащий тиреоидит, лимфоцитарный тиреоидит со спонтанно разрешающимся тиреотоксикозом
Аутоиммунный тиреоидит	Тиреоидит (зоб) Хашимото, хронический лимфоцитарный тиреоидит, хронический негнойный тиреоидит, лимфоматозная струма
Хронический фиброзный тиреоидит	Фиброзно-инвазивный тиреоидит, тиреоидит (зоб, струма) Риделя, фиброзирующий тиреоидит, деревянистый тиреоидит

ной кисте или щитовидно-язычном свище. Попадание патогенных бактерий в тиреоидную ткань вызывает развитие гнойного воспаления часто с формированием абсцесса ЩЖ.

Клиническая картина. Первыми симптомами заболевания являются боль и отек в области передней поверхности шеи. Боль часто иррадирует в ухо или нижнюю челюсть, усиливается при глотании и поворотах головы. В дальнейшем отмечается увеличение всей или одной из долей ЩЖ с очаговой гиперемией кожи. Характерными признаками острого гнойного заболевания являются ознобы и фебрильная лихорадка. При пальпации выявляются резкая болезненность в области ЩЖ, болезненные и увеличенные шейные и подчелюстные лимфоузлы. Позднее, при формировании тиреоидного абсцесса, начинает определяться очаг флуктуации. Болезнь может длиться от одного до нескольких месяцев. В случае неблагоприятного течения острого тиреоидита заболевание может осложняться флегмоной шеи, гнойным медиастинитом, сепсисом, аспирационной пневмонией.

Диагностика. Типичными лабораторными изменениями являются выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, высокая скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышение «воспалительных» показателей: СРБ, сиаловых кислот, фибриногена. Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови обычно не изменяется, хотя в некоторых случаях повышается уровень T_4 в крови. При УЗИ в случае абсцедирования в ЩЖ выявляется одно или несколько очаговых образований с элементами деструкции (анэхогенные участки), при сцинтиграфии участки абсцедирования не поглощают изотоп и проявляются в виде одного или множественных «холодных» очагов. При наличии очага флюктуации проводят его пункцию с последующим посевом гнойного содержимого для выявления возбудителя и определения его чувствительности к антибиотикам.

Дифференциальная диагностика. Кроме острого тиреоидита, боль и припухлость в области передней поверхности шеи могут наблюдаться при таких заболеваниях, как ПТ, кровоизлияние в узел или кисту ЩЖ, быстрорастущее новообразование ЩЖ, флегмона шеи, инфицированная киста щитовидно-язычного протока. От негнойных заболеваний ЩЖ ПТ отличается признаками местного воспаления (локальный отек и гиперемия), локальный очаг флюктуации при абсцедировании, выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, а тиреоидную локализацию гнойного процесса при остром тиреоидите можно установить с помощью метода УЗИ или КТ.

Лечение острого тиреоидита должно проводиться в условиях отделения гнойной хирургии. Так как гнойный процесс может распространиться в средостение, что резко ухудшит прогноз больного, лечение необходимо начинать как можно раньше и проводить его активно. При формировании абсцесса ЩЖ проводят его вскрытие и дренирование. Используют антибиотики широкого спектра, к которым чувствителен возбудитель, которые вводятся внутримышечно или внутривенно. После излечения оценивают функцию ЩЖ, при развитии гипотиреоза назначают заместительную терапию.

Профилактика. Предупреждение травм ЩЖ, иммунодефицита.

Прогноз. Благоприятный при адекватном лечении.

Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит (ПТ) ассоциируется с вирусной инфекцией и характеризуется развитием воспалительного деструктивно-го процесса в ЩЖ, сопровождается преходящим тиреотоксикозом

с постепенным восстановлением тиреоидной функции после выздоровления. Впервые ПТ был описан Де Кервеном в 1904 г. Заболевание склонно к рецидивам, встречается преимущественно у людей от 30 до 50 лет, при этом у женщин в 3–5 раз чаще, чем у мужчин, больше распространено в странах с теплым и жарким климатом и чаще встречается в летний период. В структуре тиреоидных заболеваний доля ПТ составляет менее 5%.

Этиология и патогенез. Основной причиной развития ПТ считается вирусная инфекция (вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, вирус Эпштейна—Барра, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа). Связь данного заболевания с вирусами подтверждает наличие в крови больных противовирусных антител, а также развитие ПТ через 4–6 недель после перенесенного ОРВИ, гриппа, кори или паротита.

Установлена генетическая предрасположенность к ПТ, о чем свидетельствует связь заболевания с носительством антигена HLA-Bw35, который выявляется более чем у 72% больных. Кроме того, установлено, что носительство данного антигена увеличивает риск развития ПТ в 6 раз.

Патогенез ПТ изучен недостаточно. Считают, что при попадании вируса в тиреоциты, развивается воспалительная реакция (обычно в какой-то части одной из долей ЩЖ), которая вызывает разрушение тиреоидного эпителия, деструкцию и дегенерацию фолликулов. При этом в кровь попадает определенное количество находящихся в фолликулах тиреоидных гормонов, что вызывает тиреотоксикоз «утечки». В начале заболевания наблюдается инфильтрация тиреоидной ткани нейтрофилами и гистиоцитами, которые формируют гигантские (псевдогигантские) клетки, скопления которых образуют гранулемы. В более поздней фазе заболевания нейтрофилы заменяют лимфоциты, в пораженном участке железы развивается ограниченный фиброз. В связи с отеком, воспалением и уменьшением объема функционирующей тиреоидной ткани в период ранней реконвалесценции в течение 1–2 мес. может развиваться гипотиреоз легкой степени, однако в дальнейшем в подавляющем числе случаев функциональное состояние ЩЖ в полной мере восстанавливается.

Клиническая картина. В течении заболевания можно выделить несколько стадий: продромальных изменений, острая (тиреотоксическая), эутиреоидная, гипотиреоидная и выздоровления. Развитию заболевания часто предшествуют продромальные явления:

недомогание, повышенная утомляемость, мышечные боли, желудочно-кишечные расстройства, которые могут длиться 1–2 недели. В острую фазу заболевания появляется основной симптом заболевания — боль (обычно односторонняя) на передней поверхности шеи, которая иррадирует в нижнюю челюсть или в ухо с той же стороны и усиливается при глотании и поворотах головы. У некоторых больных ПТ развивается дисфагия, осиплость голоса. В большинстве случаев развивается лихорадка, чаще субфебрильная с периодическим повышением температуры до фебрильных цифр. При развитии тиреотоксикоза больных беспокоит повышенная эмоциональность, плаксивость, сердцебиение, чувство жара, потливость.

При осмотре больного ПТ обычно отмечается увеличение размеров и болезненность ЩЖ при пальпации. Измененная доля ЩЖ при одностороннем процессе определяется как плотное, неоднородное, «бугристое» образование. У части больных указанные изменения определяются в обеих долях. В некоторых случаях отмечается уплотнение, диффузное увеличение и болезненность ЩЖ при пальпации. Регионарные лимфоузлы обычно не увеличиваются. Примерно у половины пациентов выявляются нерезко выраженные признаки тиреотоксикоза: тахикардия, тремор, теплые и влажные кожные покровы и т.д.

Диагностика. При лабораторном обследовании обнаруживают значительное повышение СОЭ (обычно 40–50 мм/ч и выше) на фоне нормального или слегка повышенного количества лейкоцитов без лейкоцитарного сдвига. У некоторых больных может выявляться нормохромная анемия легкой степени. Содержание в крови тиреоидных гормонов в острой стадии болезни может быть различным и зависит от распространенности и выраженности воспалительного процесса в ЩЖ. Примерно у 50% больных в начальную стадию болезни отмечается умеренное повышение уровней T_3 и T_4 на фоне сниженного содержания в крови ТТГ. При этом важным в дифференциально-диагностическом отношении является сохранение такого же, как и в тиреоидных фолликулах ЩЖ, соотношения T_3 и T_4 , составляющего примерно 1 : 20.

У большинства пациентов в течение нескольких недель от начала заболевания отмечается повышение титра антитиреоидных антител (антитела к триглицеридам и ТПО) в крови, что объясняется аутоиммунной реакцией в ответ на попадание в периферическую кровь тиреоглобулина вследствие деструкции фолликулов. Анти-

тиреоидные тела исчезают при адекватной терапии через несколько месяцев после начала заболевания.

В большинстве случаев диагностика ПТ не требует оценки захвата радиоактивного йода ЩЖ, но в трудных диагностических ситуациях проведение данного исследования является необходимым для уточнения причины тиреотоксикоза. Для больных ПТ в начальной фазе заболевания характерно снижение поглощения радиоактивного йода вследствие разрушения тиреоидного эпителия, которое за 24 ч не превышает 3–4% от введенной дозы препарата.

Специфических ультразвуковых признаков ПТ не существует, однако характерными для этого заболевания являются крупные очаги разрежения в паренхиме ЩЖ, соответствующие области воспалительных изменений, которые полностью исчезают при адекватно проведенном лечении.

В ряде случаев важное диагностическое значение приобретает оценка эффекта терапии *ex juvantibus* глюкокортикоидными гормонами. Так, быстрое (через 24–72 ч после назначения преднизолона в дозе 20–40 мг/сут) уменьшение или ликвидация таких симптомов заболевания, как повышение температуры тела и болезненность в области ЩЖ, подтверждает наличие у больного ПТ (тест Крайля).

Дифференциальная диагностика. Подострый тиреоидит необходимо дифференцировать с заболеваниями, протекающими с болями в области передней поверхности шеи, а также с невоспалительными формами патологии ЩЖ, при которых развивается тиреотоксикоз.

Боли в области шеи характерны для таких заболеваний, как острый гнойный тиреоидит, флегмона шеи, острый фарингит, острый эзофагит, острый средний отит, синдром височно-нижнечелюстного сустава, кровоизлияние в кисту ЩЖ, недифференцированный рак ЩЖ. В некоторых случаях приходится дифференцировать ПТ от таких заболеваний ЩЖ, как ДТЗ и хронический АИТ при наличии болезненности ЩЖ.

Установить правильный диагноз в сложных случаях позволяет выявление совокупности таких критериев ПТ, как наличие болевого синдрома с повышенной температурой тела, значительное увеличение СОЭ без лейкоцитоза, снижение йодпоглотительной функции в сочетании с нормальным или повышенным уровнем T_3 и T_4 , а также хороший и быстрый эффект от глюкокортикоидной терапии.

Лечение. Несмотря на то что без лечения ПТ часто спонтанно разрешается в течение 6 мес., обычно назначаются средства патогенетической и симптоматической терапии. К средствам первой группы относят глюкокортикоидные гормоны, из которых основным является преднизолон, назначаемый в суточной дозе 30–40 мг на 2–3 приема. При этом отчетливый положительный эффект отмечается уже через несколько часов после начала терапии. Следует помнить, что отсутствие выраженной положительной динамики при назначении преднизолонa всегда должно ставить под сомнение правильность диагноза ПТ.

Наиболее частой ошибкой при лечении больных ПТ является более быстрое, чем необходимо, снижение дозы преднизолонa после получения хорошего эффекта, что, как правило, приводит к рецидиву заболевания. В связи с этим рекомендуется принимать преднизолон в указанной выше начальной дозе в течение 2–3 недель, после чего дозу препарата постепенно, в течение 1 мес., снижают. Адекватность проводимого лечения оценивают по изменению наиболее информативных субъективных (болезненность в области ЩЖ) и объективных (температура тела, величина СОЭ) симптомов заболевания. При признаках рецидива ПТ в виде появления неприятных ощущений в области шеи, субфебрильной температуры, повышения СОЭ, необходимо увеличить дозу преднизолонa (обычно на 10 мг выше начальной), которую следует снижать более постепенно.

Применение НПВС (аспирин, индометацин, ибупрофен, нимесулид и др.) в средних терапевтических дозах является менее эффективным, чем глюкокортикоидов и может использоваться только при легких формах заболевания, а также при наличии противопоказаний к приему глюкокортикоидов. Длительность лечения препаратами данной группы должна составлять не менее 3 месяцев.

Тиреостатические препараты при лечении ПТ обычно не применяют, а при наличии признаков тиреотоксикоза назначаются β-адреноблокаторы: анаприлин в дозе 60–120 мг/сут или атенолол — 50–100 мг/сут или метопролол — 50–100 мг/сут в течение 1–1,5 мес. Обычно не требует заместительной терапии и развивающийся у некоторых больных ПТ субклинический гипотиреоз, так как через 3–4 мес. от начала заболевания практически во всех случаях функция ЩЖ полностью восстанавливается.

Профилактика. Предупреждение вирусных инфекций, адекватная терапия с целью профилактики рецидивов заболевания.

Прогноз. Благоприятный. У большинства пациентов функция ЩЖ восстанавливается в полном объеме.

Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) является заболеванием, которое характеризуется развитием хронического деструктивного процесса в ЩЖ вследствие лимфоидной инфильтрации тиреоидной ткани и действия антитиреоидных аутоантител, что в большинстве случаев приводит к стойкому гипотиреозу.

Аутоиммунный тиреоидит является самой частой формой тиреоидитов и одним из наиболее частых заболеваний ЩЖ. Распространенность АИТ колеблется от 0,1 до 1,2% у детей и до 6–11% у женщин старше 60 лет, что существенно меньше, чем носительство антитиреоидных антител, которое выявляется у 9% мужчин и у 36% женщин без патологии ЩЖ. По данным разных авторов, АИТ преимущественно развивается у больных в возрасте 30–50 лет и в 4–10 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Этиология и патогенез. Как и при других аутоиммунных заболеваниях, в основе АИТ лежит наследственный генетический дефект иммунного ответа, следствием которого является аутоагрессия со стороны иммунокомпетентных клеток против клеток ЩЖ. Нарушение функции Т-супрессоров способствует взаимодействию сенсibilизированных Т-хелперов с антигенами тиреоидной ткани. Вследствие этого процесса Т-хелперы инфильтруют паренхиму ЩЖ и оказывают стимулирующее действие на В-лимфоциты, которые приобретают способность вырабатывать аутоантитела к различным компонентам тиреоидной ткани (тиреоглобулину, тиропероксидазе, второму коллоидному антигену). Под воздействием антител происходит деструкция тироцитов и фолликулов, нарушается структура ЩЖ. У небольшой части больных развивается транзиторный тиреотоксикоз (хаши-токсикоз), который может быть результатом различных причин: деструктивного процесса в ЩЖ и «утечки» тиреоидных гормонов, а также образованием наряду с антитиреоидными антителами тиреостимулирующих иммуноглобулинов. Вместе с тем из-за преобладания антител к триглицеридам и ТПО в течение ряда месяцев и лет постепенно уменьшается объем функционирующей ткани ЩЖ, что приводит к гипотиреозу. Следует отметить, что АИТ является ведущим этиологическим фактором развития первичного гипотиреоза, так как является его причиной у 80% больных.

О роли наследственного фактора в патогенезе АИТ свидетельствует тот факт, что у разнородных близнецов данное заболевание одновременно развивается лишь в 3–9% случаев, тогда как у однояйцевых — в 30–60% случаев. Кроме того, антитиреоидные антитела выявляются у 50% родственников больных АИТ.

Существует тесная ассоциация между возникновением АИТ и системой антигенов HLA. Наиболее часто у больных АИТ определяются гаплотипы HLA-DR3, -DR5, -B8, характерные и для других аутоиммунных заболеваний. По-видимому, этот факт объясняет высокую частоту ассоциации АИТ с другими формами аутоиммунной патологии: В₁₂-дефицитной анемией, недостаточностью коры надпочечников аутоиммунного генеза, алопецией, витилиго, ревматоидным артритом, СД 1-го типа и др.

Классификация. Наиболее часто выделяют две формы АИТ: *гипертрофическую* и *атрофическую*. Диагноз гипертрофической формы АИТ устанавливается при наличии зоба, который может быть диффузным, диффузно-узловым и узловым. При отсутствии увеличенной ЩЖ у больных первичным гипотиреозом диагностируется атрофическая форма АИТ. В зависимости от состояния тиреоидной функции выделяют *фазу тиреотоксикоза, эутиреоза* или *гипотиреоза*.

Клиническая картина. Зависит от формы АИТ и от функционального состояния ЩЖ. Больных с наиболее часто встречаемой атрофической формой АИТ лишь в отдельных случаях могут беспокоить дискомфорт в области передней поверхности шеи, чаще встречается бессимптомное течение АИТ, когда заболевание выявляется при случайном осмотре. Типичным для АИТ признаком является наличие небольших размеров плотноватой, иногда неоднородной ЩЖ. У 15–20% пациентов уже при первом обращении выявляется субклинический или явный гипотиреоз с соответствующей клинической симптоматикой. У остальных больных снижение функции ЩЖ развивается через несколько лет от начала заболевания. Следует отметить, что тиреотоксическая фаза (хаши-токсикоз) не характерна для атрофической формы АИТ.

Больные с гипертрофической формой АИТ предъявляют жалобы на припухлость и чувство давления в области шеи, иногда дисфагию. Некоторых больных может беспокоить болезненность ЩЖ при пальпации, что делает необходимым проведение дифференциального диагноза с ПТ. У пациентов с гипертрофической формой АИТ пальпаторно выявляется зоб, уплотнение и неоднородность

ткани ЩЖ. Вместе с тем наличие узловых образований в ЩЖ, а также увеличенных регионарных лимфоузлов не характерно. У некоторых пациентов имеет место АОП, а также могут выявляться маркеры аутоиммунной патологии (витилиго, алопеция). В 10% случаев гипертрофическая форма АИТ дебютирует транзиторным тиреотоксикозом, который в среднем через 6 мес. сменяется на гипотиреоз. Больных с признаками тиреотоксикоза беспокоят сердцебиения, эмоциональная лабильность, потливость, тремор, а в случае развития гипотиреоза выявляется характерная симптоматика этого состояния.

Диагностика. После выявления у больного изменений со стороны ЩЖ (увеличение, уплотнение, неоднородность), а также клинических признаков гипотиреоза или, значительно реже, тиреотоксикоза, необходим следующий этап диагностики, который включает лабораторную оценку тиреоидной функции и определение уровня антител к триглицеридам и ТПО в крови, а также выполнение ультразвукового исследования ЩЖ.

При АИТ в фазе эутиреоза изменений содержания в крови ТТГ и тиреоидных гормонов не выявляется. При развитии гипотиреоза у больных определяется повышенный уровень ТТГ на фоне нормальных или сниженных уровней T_3 и T_4 в крови. Наконец, в тех случаях, когда у больного АИТ развивается транзиторный тиреотоксикоз, содержание T_3 и T_4 в крови повышено, тогда как уровень ТТГ, напротив, оказывается сниженным.

Основным диагностическим признаком АИТ является наличие повышенного уровня в крови антитиреоидных антител. Антитела к ТПО по сравнению с антителами к триглицеридам отмечаются у 90–95% больных АИТ и считаются более чувствительным маркером этого заболевания. Вместе с тем данный признак не является абсолютным, так как у небольшого числа пациентов, чаще в возрасте до 20 лет, циркулирующие антитела к ЩЖ при АИТ могут отсутствовать. С другой стороны, следует помнить о том, что антитиреоидные антитела могут выявляться у части здоровых людей, а также у пациентов с различными другими заболеваниями ЩЖ.

Характерным ультразвуковым признаком АИТ является диффузное снижение эхогенности тиреоидной ткани, специфичность которого при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ достигает 80–85%. Кроме того, с помощью УЗИ можно выявить увеличение (гипертрофическая форма) или уменьшение размеров (атрофическая форма) ЩЖ.

Хотя выполнение тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ не относится к обязательным методам диагностики АИТ, данный метод может использоваться с целью уточнения диагноза при наличии узлового образования в железе. Следует отметить, что цитологическая диагностика АИТ сложна и требует высокой квалификации врача-цитолога.

Таким образом, не существует абсолютно надежных критериев диагностики АИТ. В соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению АИТ у взрослых (2003 г.) диагноз этого заболевания считается достоверным лишь при совокупности «больших» диагностических критериев: 1) первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический); 2) повышенный уровень антитиреоидных антител в крови; 3) ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии ЩЖ. При отсутствии хотя бы одного из вышеуказанных признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер.

Дифференциальная диагностика. Аутоиммунный тиреоидит необходимо дифференцировать от других форм тиреоидитов (подострого, послеродового и др.), а также эутиреоидного зоба и ДТЗ. Для больных АИТ, в отличие от ПТ, не характерна боль в области шеи, повышение температуры тела, увеличение СОЭ, положительный эффект от приема глюкокортикоидов. В отличие от послеродового тиреоидита, у больных АИТ отсутствует связь заболевания с родами, а развившийся гипотиреоз является стойким. У пациентов с эутиреоидным зобом не наблюдается высокий титр антитиреоидных антител, а также снижение функции ЩЖ, а при проведении пробы с поглощением радиоiodа характерна кривая типа «йодной жажды», тогда как при АИТ захват ^{131}I ЩЖ снижен.

Оценка йодпоглотительной функции ЩЖ является наиболее важным методом, разграничивающим тиреотоксическую фазу АИТ, при которой наблюдается снижение поглощения ^{131}I , от ДТЗ (поглощение радиоактивного йода по тиреотоксическому типу). Уточнить характер узловых образований в ЩЖ у больных АИТ в большинстве случаев позволяет ТАБ с цитологическим исследованием.

Лечение больных АИТ определяется такими факторами, как функциональное состояние ЩЖ, размеры зоба и степень сдавления тканей шеи, а также наличие в железе узловых образований. Так как в настоящее время отсутствуют доказательства положительного влияния на собственно аутоиммунный процесс в ЩЖ

каких-либо методов лечения (препараты гормонов ЩЖ, иммунодепрессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез и т.д.), больным АИТ при отсутствии выраженного зоба и нарушений функции ЩЖ лечения не требуется. Такие пациенты нуждаются в динамическом наблюдении с определением уровня ТТГ в крови 1 раз в 6–12 мес.

При манифестном, а также стойком субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в крови более 10 мЕД/л или двукратное выявление уровня ТТГ в диапазоне между 5–10 мЕД/л) больные АИТ нуждаются в проведении заместительной терапии левотироксином в дозе 1,6–1,8 мкг/кг массы тела. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови. У лиц старше 55 лет и при наличии сопутствующей кардиальной патологии заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации сердечно-сосудистых заболеваний на фоне его приема.

При развитии тиреотоксикоза у больных АИТ тиреостатические препараты обычно не используются, а лечение ограничивается назначением с симптоматической целью β -адреноблокаторов (анаприлин, атенолол) в течение 1–3 мес.

При больших размерах зоба с признаками сдавления окружающих анатомических структур шеи, а также при наличии крупных узловых образований или подозрении на неопластический процесс в ЩЖ (по данным ТАБ) больным АИТ проводится оперативное лечение.

Следует подчеркнуть, что физиологические дозы йода (150–200 мкг/сут) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию ЩЖ при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ. Вместе с тем при назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и периодически (обычно 1 раз в 6 мес.) контролировать функцию ЩЖ.

Профилактика. Не разработана.

Прогноз. В большинстве случаев благоприятный. Повышенный риск летальности имеют лишь пожилые лица с гипотиреозом тяжелой степени при неадекватно проводимой терапии.

Послеродовой тиреодит

Послеродовой тиреодит относится к заболеваниям с вероятно аутоиммунным патогенезом, который развивается у женщин после родов и характеризуется стадийностью течения. Заболевание относится к частым, так как выявляется после родов у 3–5% женщин независимо от генетической предрасположенности и уровня йодной обеспеченности.

Этиология и патогенез. Причины развития и патогенез заболевания изучены недостаточно. Считается, что у больных послеродовым тиреодитом до беременности в крови циркулируют антитела к микросомальной фракции и тиреоглобулину, уровень которых недостаточен для развития АИТ. Преходящая гиперпродукция после родов антитиреоидных антител вызывает аутоиммунный процесс в ЩЖ с воспалительной деструкцией фолликулов и развитием деструктивного тиреотоксикоза. После спонтанного снижения активности аутоиммунного воспаления тиреотоксическая фаза заболевания сменяется эутиреоидной. В последующем, вследствие уменьшения объема функционирующей ткани ЩЖ после подостро протекающего тиреодита, развивается временный гипотиреоз, однако через некоторое время в результате репаративных процессов в ЩЖ тиреоидная функция стойко восстанавливается. Установлена ассоциация послеродового тиреодита с носительством гаплотипов HLA-DR3 и -DR5. Морфологически в тиреоидной ткани выявляется классическая картина ПТ де Кервена в сочетании с выраженной лимфоидной инфильтрацией.

Клиническая картина. Ранним клиническим проявлением послеродового тиреодита являются симптомы тиреотоксикоза легкой степени в виде повышенной раздражительности, эмоциональности, сердцебиений и т.д., которые возникают через 1–3 мес. после родов. При осмотре определяется умеренное диффузное увеличение ЩЖ 1–2 ст., у части больных могут выявляться глазные симптомы, тахикардия, влажные кожные покровы. В этот период может быть ошибочно установлен диагноз ДТЗ. Гипертиреоидная стадия продолжается в среднем 3–4 мес., затем симптомы тиреотоксикоза исчезают на 1–2 мес. Спустя указанное время у больной обычно развивается латентный или манифестный гипотиреоз (параорбитальные отеки, снижение работоспособности, утомляемость, выпадение волос и др.). Стадия гипотиреоза сохраняется до 3–4 мес., затем наступает выздоровление больной с со-

хранением стойкого эутиреоидного состояния, при этом у части больных сохраняется уплотненная и несколько увеличенная в размерах ЩЖ.

Диагностика. Основными клиническими критериями заболевания является его возникновение вскоре после родов, манифестация признаками тиреотоксикоза легкой степени, с последующей сменой фаз эутиреоза и гипотиреоза и полным восстановлением функции ЩЖ после выздоровления.

Содержание в крови больных послеродовым тиреоидитом гормонов ЩЖ меняется на протяжении заболевания. Так, в начальной (тиреотоксической) стадии заболевания отмечается повышение уровней T_3 и T_4 на фоне подавленной секреции ТТГ. В дальнейшем уровень тиреоидных гормонов на непродолжительное время восстанавливается, однако уровень ТТГ может сохраняться ниже нормы. В гипотиреоидной стадии заболевания происходит повышение содержания в крови уровня ТТГ при нормальном или несколько сниженном уровне T_4 , а в стадии реконвалесценции уровни ТТГ и тиреоидных гормонов постепенно возвращаются к нормальным значениям. Кроме этого, для больных послеродовым тиреоидитом характерен повышенный уровень антител к триглицеридам и ТПО.

Дифференциальный диагноз. Послеродовой тиреоидит необходимо дифференцировать от ДТЗ, аутоиммунного и подострого тиреоидитов. В отличие от ДТЗ для больных послеродовым тиреоидитом характерны связь с родами, отсутствие АОП, а также снижение йодпоглотительной функции ЩЖ.

Разграничить послеродовой тиреоидит с ПТ позволяют такие характерные признаки последнего, как связь с вирусной инфекцией, болезненность ЩЖ, лихорадка и выраженное повышение СОЭ. Для АИТ не характерна связь с родами, а выявляемый гипотиреоз является стойким.

Лечение. Лечение больных послеродовым тиреоидитом зависит от стадии заболевания. При тиреотоксикозе тионамидные препараты обычно не используют, с симптоматической целью в течение 1–2 мес. назначаются β -адреноблокаторы. Заместительную терапию левотироксином больным послеродовым тиреоидитом следует проводить лишь при манифестном гипотиреозе в течение нескольких месяцев.

Профилактика. Не разработана.

Прогноз. Благоприятный.

Фиброзный тиреодит

Фиброзный тиреодит (ФТ) является крайне редким заболеванием, которое характеризуется фиброзированием паренхимы ЩЖ и инвазивным ростом. Заболевание было впервые описано Р. Риделем в 1896 г. Частота ФТ составляет 1,6 случаев на 100 тыс. населения, соотношение мужчин и женщин — 1 : 2—1 : 4. Может встречаться в различном возрасте, но болеют преимущественно лица в возрасте 40–50 лет.

Этиология и патогенез. Этиология ФТ до настоящего времени остается неизвестной. Согласно одной из теорий, заболевание имеет аутоиммунную природу. ФТ рассматривают как болезнь генерализованного фиброза, так как почти в $\frac{1}{3}$ случаев ФТ сочетается с медиастинальным, ретроперитонеальным и легочным фиброзом, склерозирующим холангитом, фиброзом слюнных и слезных желез.

В основе патогенеза ФТ лежит замещение паренхимы ЩЖ фиброзной тканью с инвазией в окружающие ткани и близко расположенные анатомические образования, а также развитие гипотиреоза.

Клиническая картина. Симптомы ФТ обусловлены замещением паренхимы ЩЖ плотной фиброзной тканью, а также ее инвазией в близлежащие анатомические структуры (трахею, кивательные мышцы, пищевод, возвратные гортанные нервы). В связи с этим ведущими в клинической картине заболевания являются симптомы местного сдавления: дискомфорт в области шеи, диспноэ, дисфагия, осиплость голоса, кашель.

Процесс может быть одно- или двусторонним. При пальпации отмечается тесно спаянная с трахеей и мягкими тканями ЩЖ «деревянистой» или «каменистой» плотности.

Функциональное состояние ЩЖ определяется распространенностью патологического процесса. У большинства больных ФТ сохраняется эутиреоидное состояние. Примерно у $\frac{1}{3}$ пациентов развивается гипотиреоз. В редких случаях, при быстро прогрессирующем процессе, может выявляться тиреотоксикоз, который в последующем сменяется гипотиреозом.

При вовлечении в фиброзирующий процесс ОЩЖ и возвратных нервов могут развиваться гиперпаратиреоз (редко) и нарушение функции голосовых связок.

Диагностика. Специфические лабораторные признаки ФТ отсутствуют. В случае нарушения функции ЩЖ у больных выявляются повышенный уровень ТТГ в сочетании с пониженным содер-

жанием в крови тиреоидных гормонов. Тиреотоксикоз у больных ФТ наблюдается редко. При УЗИ фиброзная ткань визуализируется как гомогенный гипоехогенный участок паренхимы, а также отмечается отсутствие четких границ железы при экстра tireоидной фиброзной инвазии. С помощью КТ или МРТ можно обнаружить инвазию фиброзной ткани в трахею, мышцы шеи, пищевод. При скинтиграфии измененная ткань выявляется как зона пониженного захвата радиоизотопа. Выполнение ТАБ с цитологическим исследованием, так же, как и другие методы, не позволяет надежно разграничить ФТ и анапластический рак ЩЖ.

Дифференциальная диагностика. Фиброзный тиреоидит необходимо дифференцировать с анапластической карциномой ЩЖ, лимфомой ЩЖ, узловым зобом, ПТ. Характерными симптомами ФТ является быстрый рост, безболезненная, «каменистой» плотности и спаянная с окружающими тканями ЩЖ, что отличает это заболевание от других тиреоидитов и узлового зоба. В отличие от анапластического рака и лимфомы ЩЖ, при ФТ не выявляются увеличенные регионарные лимфоузлы, часто наблюдаются фиброз других локализаций. Вместе с тем окончательный диагноз одного из указанных злокачественных заболеваний позволяет установить открытая биопсия пораженного участка тиреоидной ткани при хирургическом вмешательстве.

Лечение. Вследствие редкости заболевания, рекомендации по лечению ФТ основываются на эмпирическом подходе. При раннем начале лечения больным ФТ рекомендуется терапия высокими дозами глюкокортикоидов. Преднизолон назначают в дозе 80–100 мг/сут в течение 1 месяца, в дальнейшем доза препарата постепенно снижается до поддерживающей. При отсутствии эффекта может применяться тамоксифен (по 20 мг 2 раза в день), механизм положительного действия которого изучен недостаточно. При развитии гипотиреоза проводится заместительная терапия препаратами L-тироксина.

Оперативное вмешательство при ФТ преследует не только лечебную, но и диагностическую цель, так как позволяет получить с помощью биопсии ЩЖ материал для гистологического исследования. Операцией выбора является резекция перешейка ЩЖ с целью декомпрессии трахеи. В связи с высоким риском повреждения близлежащих органов и тканей с развитием серьезных осложнений тиреоидэктомия больным ФТ проводится в крайних случаях.

Профилактика. Не разработана.

Прогноз. Обычно благоприятный при раннем и адекватном лечении.

3.5. Гипотиреоз

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный продолжительным и стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме или снижением их тканевых эффектов.

Гипотиреоз является одной из наиболее частых форм патологии эндокринной системы. Частота врожденного гипотиреоза составляет 1 случай на 4–5 тыс. новорожденных. Распространенность первичного клинически выраженного гипотиреоза в популяции составляет 0,2–1%. Встречаемость латентного первичного гипотиреоза составляет 7–10% среди женщин и 2–3% среди мужчин. В течение 1 года манифестными становятся примерно 5% случаев латентной гипофункции ЩЖ.

Этиология и патогенез. Причины развития гипотиреоза разнообразны, что определяет существование большого числа патогенетических форм этого патологического состояния (табл. 3.13). В подавляющем числе случаев встречается первичный гипотиреоз (тиреогенный), основной причиной которого являются потеря функционирующей тиреоидной ткани вследствие развития аутоиммунного и некоторых других форм тиреоидитов, тиреоидэктомии (по поводу новообразований ЩЖ, узлового эутиреоидного зоба, токсических форм зоба), лечения радиоактивным йодом, нарушений развития ЩЖ. Другими причинами первичного гипотиреоза являются различные дефекты биосинтеза и секреции гормонов ЩЖ, вследствие врожденных аномалий, дефицита или избытка йода, а также из-за приема некоторых медикаментов, обладающих тиреостатическим действием.

В более редких случаях встречается вторичный гипотиреоз, связанный с уменьшением объема функционирующей ткани гипофиза вследствие опухолевых, сосудистых, инфекционных, аутоиммунных патологических процессов, а также врожденных аномалий развития гипоталамо-гипофизарной области. Кроме того, причиной развития вторичного гипотиреоза могут служить врожденный дефект биосинтеза ТТГ или длительный прием некоторых медикаментов. Весьма редко встречается периферический гипотиреоз, причинами которого является резистентность тканей к тиреоидным гормонам вследствие мутации их специфических рецепторов. К экстратиреоидному гипотиреозу также приводит наличие у детей врожденной массивной гемангиомы, в ткани которой имеется высокая активность дейодиназы 3-го типа, что приводит к усиленной

Таблица 3.13

Патогенетические типы гипотиреоза

Первичный гипотиреоз
<p>1. Потеря функционирующей тиреоидной ткани:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото) ◆ другие формы тиреоидитов (безболевого и послеродового тиреоидит, ПТ, цитокин-индуцированный тиреоидит) ◆ хирургические вмешательства и воздействие радиации (радиоактивный йод или внешнее облучение) ◆ инфильтративные и инфекционные болезни ◆ дисгенезия ЩЖ
<p>2. Функциональные дефекты биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ врожденные дефекты биосинтеза T_3, T_4 ◆ йоддефицит, избыток йода ◆ прием медикаментов: антитиреоидные препараты, литий, химические зобогенные вещества
Вторичный (центральный, гипоталамический/гипофизарный) гипотиреоз
<p>1. Потеря функционирующей ткани гипофиза:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ опухоли (аденома гипофиза, краниофарингиома, менингиома, дисгерминома, метастазы в гипофиз) ◆ травма (хирургическая, лучевая, механическая) ◆ сосудистые нарушения (ишемический некроз, кровоизлияние, аневризма внутренней сонной артерии) ◆ инфекции (абсцесс, туберкулез, сифилис, токсоплазмоз) ◆ инфильтративные изменения (саркоидоз, гистиоцитоз, гемохроматоз) ◆ хронический лимфоидный гипофизит ◆ врожденные аномалии (гипоплазия гипофиза, энцефалоцеле)
<p>2. Функциональные дефекты в биосинтезе ТТГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ мутации генов, кодирующих ТРГ, ТТГ или Pit-1 рецепторы ◆ медикаментозные влияния: дофамин или глюкокортикоиды и др.
Периферический («экстратиреоидный») гипотиреоз
<ul style="list-style-type: none"> ◆ резистентность к тиреоидным гормонам

периферической конверсии T_3 и T_4 в неактивные формы йодтиронинов.

Патогенез. В результате снижения уровня тиреоидных гормонов в крови угнетаются все виды обменов, уменьшается утилиза-

ция кислорода тканями, замедляются окислительные процессы, снижается активность различных ферментных систем, газо- и теплообмен. Гипотиреоз приводит к замедлению синтеза и катаболизма белков, накоплению во внесосудистых пространствах всех органов и тканей продуктов белкового распада. В коже, сердце, почках, легких, серозных полостях избыточно депонируются кислые гликозаминогликаны (глюкуроновая и хондроитинсерная кислоты), избыток которых меняет структуру и усиливает гидрофильность соединительной ткани, задерживая в ней натрий. При этом гипотиреоз вызывает снижение уровня внутриклеточного калия. Возникновению внутри- и внеклеточной гипернатриемии способствует избыточная секреция вазопрессина в сочетании со снижением секреции предсердного натрийуретического фактора. В условиях затрудненного лимфооттока указанные выше изменения приводят к формированию специфического мукоидного отека, накоплению жидкости в грудной и брюшной полостях, перикарде.

В связи с замедлением утилизации липидов в крови у больных гипотиреозом повышается уровень ХС, триглицеридов, атерогенных липопротеидов. Недостаток тиреоидных гормонов замедляет развитие ткани мозга, угнетает функции ЦНС, а также нарушает процессы образования костной ткани. Чем в более раннем возрасте манифестирует гипотиреоз, тем к более тяжелым осложнениям приводит. Без адекватной терапии врожденного гипотиреоза у детей развивается кретинизм (крайняя степень задержки физического и психического развития), нарушение развития ЦНС и костной системы. Снижение функции ЩЖ в детском и юношеском возрасте приводит к существенному нарушению развития ЦНС и задержке роста. В молодом и зрелом возрасте гипотиреоз медленно прогрессирует и формирует микседему. В пожилом и старческом возрасте гипотиреоз, как правило, протекает субклинически и нередко расценивается как возрастные изменения.

К факторам, увеличивающим риск развития гипотиреоза, относятся: возраст свыше 60 лет, женский пол, наличие диффузного или узлового зоба, анамнестические данные о дисфункции ЩЖ, семейный анамнез по заболеваниям ЩЖ, радиотерапия или внешнее облучение области шеи в анамнезе, наличие нетиреоидных аутоиммунных заболеваний, прием некоторых лекарственных препаратов (литий, амиодарон).

В большинстве случаев первичный гипотиреоз, развившийся вследствие АИТ, оперативных вмешательств на ЩЖ или лечения

радиоактивным йодом, является необратимым патологическим состоянием, но при послеродовом, подостром тиреоидитах, медикаментозном и йодиндуцированном гипотиреозе нарушения функция ЩЖ могут носить временный характер.

Классификация. Как указывалось выше, в соответствии с уровнем нарушения функции гипоталамо-гипофиз-тиреоидной системы выделяют первичный, вторичный и третичный типы гипотиреоза. Кроме того, существует рабочая классификация гипотиреоза по степени тяжести, согласно которой к легкой степени относят случаи субклинической тиреоидной недостаточности. Диагноз гипотиреоза средней степени тяжести, который может быть компенсированным на фоне заместительной терапии или декомпенсированным, устанавливают при наличии у больного отчетливых клинических признаков данного патологического состояния и типичных гормональных изменений. Развитие таких осложнений гипотиреоза, как полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм и т.д., указывает на тяжелую степень гипофункции ЩЖ.

Классификация гипотиреоза

По патогенезу:

1. Первичный (тиреогенный).
2. Вторичный (гипофизарный).
3. Третичный (гипоталамический).

По степени тяжести:

1. Субклинический (легкой степени) — повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне T_4 .
2. Манифестный (средней степени тяжести) — гиперсекреция ТТГ, при сниженном уровне T_4 , клинические проявления:
 - А. Компенсированный (на фоне заместительной терапии левотироксином уровень ТТГ — в пределах нормы).
 - Б. Декомпенсированный.
3. Осложненный (тяжелой степени). Имеются кретинизм, сердечная недостаточность, выпот в серозные полости, вторичная аденома гипофиза.

МКБ-10: E02 — Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности, E03 — Другие формы гипотиреоза, E03.1 — Врожденный гипотиреоз без зоба, E03.2 — Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами, E03.3 — Постинфекционный гипотиреоз, E03.4 — Атрофия щитовидной железы (приобретенная), E03.5 — Микседематозная кома, E03.8 — Другие уточненные гипотиреозы, E03.9 — Гипотиреоз неуточненный.

Клиническая картина. Клинические проявления тиреоидной недостаточности весьма варьируют и зависят от целого ряда факторов, наиболее важными из которых являются возраст больного, тип (первичный, вторичный) и тяжесть гипотиреоза (табл. 3.14).

При манифестном гипотиреозе больные предъявляют жалобы на общую слабость, сонливость, снижение эмоционального фона, низкую работоспособность и повышенную утомляемость, постепенное нарастание массы тела, сухость кожи, зябкость, отечность лица, одышку при ходьбе, появление запоров, выпадение волос на голове и бровях, храп. У женщин молодого и среднего возраста нередко нарушена менструальная функция, при этом спектр нарушений колеблется от полименореи и менометрорагии до аменореи. Больные нередко указывают на существенное снижение интеллекта и прогрессивное ухудшение памяти.

При осмотре больных гипотиреозом отмечается избыточный вес, хотя выраженного ожирения в связи со снижением аппетита обычно не отмечается. Характерным является матовая (восковидная), нередко с желтоватым оттенком бледность кожи. Кроме того, кожные покровы сухие, что особенно заметно на разгибательных поверхностях локтей, и имеют пониженную температуру. В редких случаях может выявляться диффузная или гнездная алопеция, а также отсутствие или недостаточное количество волос с наружной части бровей (симптом Гертога). «Классическим» проявлением выраженного гипотиреоза является отечное (особенно в параорбитальной области) и гипомимичное лицо, полные губы, а также увеличенный язык с отпечатками зубов по краю. Характерен низкий и хрипловатый голос вследствие микседематозного отека и утолщения голосовых связок.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе впервые описаны Н. Zondec в 1918 г. в виде симптомокомплекса, который характеризовался брадикардией, кардиомегалией и снижением вольтажа основных зубцов электрокардиограммы. В дальнейшем совокупность кардиальных расстройств у больных гипотиреозом получила название «микседематозное сердце». Тиреоидная недостаточность кроме брадикардии приводит к падению систолического АД и минутного объема кровообращения, а также увеличению периферического сосудистого сопротивления. У больных тяжелым гипотиреозом перкуторно определяется увеличение размеров сердца, преимущественно за счет развития гидроперикарда. Аускультативно отмечается ослабление тонов сердца след-

Клинические проявления гипотиреоза

Органы и системы	Признаки
Нервная система	Сонливость, заторможенность, снижение памяти, замедленное мышление (брадифрения), боли в мышцах, парестезии, снижение сухожильных рефлексов, полинейропатия, депрессивные состояния, редко — делирий. Могут быть панические атаки с периодически возникающими приступами тахикардии
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия, низковольтная ЭКГ, изменения конечной части желудочкового комплекса, кардиомегалия, гидроперикард, сердечная недостаточность, гипотония (может быть гипертензия), повышение уровня креатинфосфокиназы, АСТ и лактадегидрогеназы в крови
Кожа и придатки	Сухость и желтушность кожи, отечность и огрубление черт лица, увеличение губ и языка, отечность конечностей, ломкость и выпадение волос на голове, бровях
ЖКТ	Гепатомегалия, дискинезия желчевыводящих путей, дискинезия толстой кишки, запоры, снижение аппетита, атрофия слизистой желудка, тошнота, иногда рвота
Система кровотока	Нормохромная нормоцитарная анемия, гипохромная анемия, макроцитарная V_{12} -дефицитная анемия. Снижение агрегации тромбоцитов, снижение уровня в плазме факторов VIII и IX, повышенная кровоточивость
Эндокринная система	Гиперпролактинемический гипогонадизм (синдром Ван-Вика—Хеннеса—Росса; синдром Ван-Вика—Грамбаха) с олигоопсоменозой или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников. Гипертрофия аденогипофиза, в редких случаях развитие тиреотропиномы
Опорно-двигательный аппарат	Миопатия, нарушение линейного роста костей (у детей и подростков), синдром карпального канала, артралгии, выпот в полость и тугоподвижность суставов
Дыхательная система	Синдром ночного апноэ, уменьшение дыхательных объемов и альвеолярная гиповентиляция

Продолжение ⇨

Окончание табл. 3.14

Органы и системы	Признаки
Обмен веществ	Замедление основного обмена с развитием ожирения, повышение уровня ХС, триглицеридов, ЛПНП, ранний атеросклероз
Терморегуляция	Гипотермия

ствии миокардиодистрофии, а также наличие жидкости в полости перикарда.

Величина АД у больных гипотиреозом обычно остается нормальной или снижается преимущественно за счет систолического давления, однако более чем у 20% пациентов возможно развитие АГ, патогенез которой во многом остается неясным. У большинства больных гипотиреозом существенно снижается инотропная и диастолическая функция сердечной мышцы, причиной которой является миокардиодистрофия. Важным фактором, снижающим сократительную способность миокарда при гипотиреозе, является развитие гидроперикарда, выраженность которого зависит от степени тиреоидной недостаточности и продолжительности заболевания. Отмечено, что вследствие медленного накопления жидкости в полости перикарда при гипотиреозе не развивается тампонада сердца, однако у части больных, преимущественно пожилого возраста с тяжелой степенью гипотиреоза, снижение сократительной способности миокарда может приводить к развитию застойной сердечной недостаточности. Хорошо известна обратимость микседематозного поражения сердца при проведении адекватной заместительной терапии без применения других лекарственных средств. Для больных гипотиреозом типично повышение уровня таких ферментов, как креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и лактатдегидрогеназа, что необходимо учитывать при проведении дифференциального диагноза у больных с подозрением на острую кардиальную патологию.

Для больных гипотиреозом характерен синдром ночного апноэ вследствие микседематозной инфильтрации слизистых дыхательных путей, а также из-за нарушения функции дыхательного центра. Кроме того, имеет значение дисфункция дыхательной мускулатуры, приводящая к уменьшению дыхательных объемов и альвеолярной гиповентиляции, что может служить причиной гиперкапнии. В тяжелых случаях может наблюдаться гидроторакс, который является обратимым и исчезает после назначения адекватной заместительной терапии.

Изменения со стороны ЖКТ у больных гипотиреозом характеризуются увеличением размеров печени, замедленным опорожнением желудка, гипомоторной дискинезией желчевыводящих путей, тонкого и толстого кишечника, а при фиброгастроскопии нередко выявляются признаки атрофического гастрита.

Более чем у 30% больных с выраженной тиреоидной недостаточностью отмечается анемический синдром. Наиболее характерна нормохромная нормоцитарная или гипохромная желездефицитная анемия. В более редких случаях при сопутствующем атрофическом гастрите может развиваться V_{12} -дефицитная мегалобластная анемия. Типичными для больных гипотиреозом являются нарушения функции тромбоцитов, что приводит к снижению их агрегации и нарушению гемостаза. Повышенная кровоточивость, свойственная больным гипотиреозом, кроме того, связана со снижением у таких больных уровня VIII и IX факторов свертываемости в плазме крови, а также повышенной ломкостью капилляров.

Со стороны эндокринной системы при манифестном гипотиреозе в большинстве случаев развивается синдром гиперпролактинемического гипогонадизма, который клинически проявляется олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, а также формированием поликистозных яичников.

Для изменений со стороны опорно-двигательного аппарата характерен спазм мышечной мускулатуры и ригидность мышц, появление жидкости в полости суставов. При возникновении гипотиреоза в детском возрасте наблюдается задержка роста, сохраняются открытыми эпифизарные зоны роста, что объясняется недостаточной секрецией СТГ вследствие дефицита тиреоидных гормонов.

При неврологическом осмотре могут выявляться заторможенность, снижение сухожильных рефлексов, парестезии, ослабление поверхностной тактильной, температурной и болевой чувствительности на дистальных участках конечностей.

Диагностика. На первом этапе диагностики гипотиреоза проводится определение в крови обследуемого пациента уровня ТТГ и тиреоидных гормонов. В последующем используются дополнительные лабораторные и инструментальные методы диагностики, направленные на определение нозологической принадлежности гипотиреоза, а также уточнение осложнений этого заболевания (гидроторакс, гидроперикард и др.).

Лабораторная оценка уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови является наиболее чувствительным и информативным ме-

Таблица 3.15

Лабораторная оценка тиреоидной функции при первичном гипотиреозе различной степени тяжести

Тяжесть гипотиреоза		ТТГ	Св. Т ₄	Св. Т ₃
Легкая	Субклинический	↑	N	N
Средней степени	Манифестный	↑↑	↓	N
Тяжелая	Осложненный	↑↑↑	↓-↓↓↓	↓-↓↓↓

↑ — повышение (незначительное, умеренное, значительное); N — норма;
↓ — понижение (незначительное, умеренное, значительное).

тодом диагностики гипотиреоза (табл. 3.15). Нормальный уровень ТТГ в крови практически исключает первичный гипотиреоз.

Субклиническому первичному гипотиреозу соответствует повышенный уровень ТТГ при отсутствии изменений со стороны Т₄ и Т₃, а манифестному первичному гипотиреозу — значительно повышенный уровень ТТГ на фоне сниженного уровня Т₄ и нормального или сниженного уровня Т₃. Так как между уровнями ТТГ и Т₄ имеется обратная логарифмическая зависимость, даже небольшое снижение концентрации свободного Т₄ обычно сопровождается значительным возрастанием уровня ТТГ в крови.

Следует помнить о том, что повышенный уровень ТТГ в крови не всегда свидетельствует о первичном снижении тиреоидной функции, так как может наблюдаться у больных после тяжелых заболеваний, при хронической надпочечниковой недостаточности, некоторых психических заболеваниях, приеме ряда медикаментов (амиодарон, галоперидол, литий, метоклопрамид, фенотиазины, морфин и др.).

Так как основной причиной развития первичного гипотиреоза является АИТ, диагностическое значение имеет оценка повышенного титра антител к тиреоглобулину и тиреопероксидазе в крови.

В общеклиническом анализе крови у больных гипотиреозом выявляется умеренное снижение количества эритроцитов и гемоглобина. Анемия может быть нормохромной, гипохромной, а в случаях развития мегалобластной анемии — гиперхромной. В последнем случае также развивается умеренно выраженная лейкопения.

При проведении биохимического анализа крови у больных гипотиреозом выявляется повышение уровня креатинфосфокиназы. Характерным для больных гипотиреозом является повышение в крови уровня ХС, выраженность которого коррелирует с тяжестью

гипотиреоза. Вместе с тем следует помнить о низкой специфичности данного признака, особенно у пожилых пациентов.

УЗИ ЩЖ позволяет выявить уменьшение размеров и гипоэхогенность тиреоидной ткани при первичном гипотиреозе вследствие атрофической формы АИТ. Уменьшение объема ЩЖ также выявляется у лиц, перенесших лечение радиоактивным йодом и после резекции ЩЖ. Эхокардиографическое исследование позволяет определить наличие жидкости в полости перикарда, а рентгенография органов грудной клетки — своевременно установить диагноз гидроторакса. В случаях подозрения на вторичный гипотиреоз проводится МРТ или КТ-исследование хиазмально-селлярной области, при котором могут обнаружиться синдром пустого турецкого седла, краниофарингиомы, сосудистые, инфилтративные и другие изменения в гипоталамо-гипофизарной области.

Дифференциальная диагностика. Сложности дифференциальной диагностики гипотиреоза обусловлены низкой специфичностью и полиморфностью клинических признаков, влиянием на клиническую картину заболевания таких факторов, как возраст больного, патогенетические особенности и тяжесть гипотиреоза.

Так как клинические «маски» гипотиреоза весьма разнообразны (табл. 3.16), проблемы своевременной диагностики этого заболевания заключаются в ошибочной оценке врачом отдельных симптомов тиреоидной недостаточности как самостоятельных заболеваний (железодефицитная анемия, дискинезия желчных путей, ожирение, хронические запоры, депрессия и др.). По этой причине больные гипотиреозом нередко в течение многих месяцев и даже лет неэффективно лечатся у специалистов различного профиля: терапевтов, гинекологов, дерматологов, неврологов и т.д. Учитывая высокую частоту и распространенность первичного гипотиреоза, для исключения диагностических ошибок следует помнить *о необходимости определения уровня ТТГ в крови во всех случаях неясного диагноза у обследуемых пациентов.*

В редких случаях приходится проводить дифференциальную диагностику между первичным и вторичным гипотиреозом (табл. 3.17). Клинические проявления вторичного гипотиреоза имеют некоторые особенности. Так, для этой формы тиреоидной недостаточности характерны менее отчетливая симптоматика, отсутствие нарастания массы тела (в некоторых случаях больные могут худеть), в меньшей степени выражены кожные симптомы,

Таблица 3.16

Клинические маски первичного гипотиреоза

<i>Терапевтические</i>	<i>Гинекологические</i>
Полиартрит	Бесплодие
Полисерозит	Поликистоз яичников
Миокардит	Миомы матки
ИБС	Менометрорагии
НЦД	Опсоменорея
Гипертоническая болезнь	Аменорея
Артериальная гипотония	Галакторея-аменорея
Пиелонефрит	Гирсутизм
Гепатит	
Гипомоторная дискинезия желчевыводящих путей и кишечника	
<i>Хирургические</i>	<i>Гематологические</i>
Желчнокаменная болезнь	Анемии: железодефицитная гипохромная; нормохромная; В ₁₂ -фолиеводефицитная
<i>Эндокринологические</i>	<i>Психиатрические</i>
Акромегалия	Депрессии
Ожирение	Микседематозный делирий
Пролактинома	Гиперсомния
Преждевременный псевдопубертат	Агрипния
Задержка полового развития	Нейроциркуляторная дистония
<i>Неврологические</i>	<i>Дерматологические</i>
Миопатия	Алопеция

отсутствуют нарушения липидного обмена, не бывает полисерозита, В₁₂-дефицитной анемии, гепатомегалии. Следует иметь в виду, что в подавляющем числе случаев вторичный гипотиреоз является проявлением гипопитуитаризма, когда «выпадает» секреция других тропных гормонов гипофиза: ЛГ, ФСГ, АКТГ и др. с развитием соответствующей клинической картины.

Диагноз вторичного гипотиреоза подтверждается проведением пробы с ТРГ. Вследствие наличия механизма обратной связи при сохраненной функции гипофиза недостаток тиреоидных гормонов в крови приводит к повышению реакции тиреотрофов на ТРГ, тогда как при вторичном гипотиреозе повышения секреции ТТГ в ответ на стимуляцию не происходит.

Таблица 3.17

**Дифференциальная диагностика первичного
и вторичного гипотиреоза**

Дифференциальные признаки	Гипотиреоз	
	первичный	вторичный
Клиническая картина	Манифестная	Малосимптомная
Дермопатия	Есть	Не характерна
Увеличение массы тела	Часто	Нет (м.б. похудание)
Полисерозит	Часто	Не характерен
Гиперхолестеринемия	Есть	Не характерна
V_{12} -дефицитная анемия	Часто	Не характерна
Снижение уровня тропных гормонов гипофиза	Нет	Есть
Уровень ТТГ в крови	Повышен	Снижен
Реакция ТТГ на ТРГ	Значительное повышение	Отсутствие повышения

Для проведения пробы применяется синтетический ТРГ (рифотироин), который вводится внутривенно струйно в дозе 200 мкг. Взятие венозной крови для исследования ТТГ проводится до и через 30 мин после введения ТРГ. У больных первичным гипотиреозом после введения ТРГ уровень ТТГ превышает 25 мЕД/л, а при вторичном гипотиреозе содержание ТТГ в крови существенно не меняется.

Вторичный гипотиреоз в рамках гипофизарной недостаточности необходимо дифференцировать с аутоиммунными полигландулярными синдромами, которые характеризуются одновременным нарушением функции нескольких эндокринных желез, регулируемых гипофизом (ЩЖ, кора надпочечников, гонады). Из них к наиболее часто встречаемым относится аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа, при котором аутоиммунная недостаточность коры надпочечников сочетается с АИТ (синдром Шмидта) и/или СД 1-го типа (синдром Карпентера).

Лечение. Основным методом лечения гипотиреоза является заместительная терапия синтетическими препаратами левотироксина (L-тироксин, эутирокс и др.). Применение T_3 в клинической практике ограничивается лечением гипотиреоидной комы (см. ниже). Клинико-фармакологическая характеристика синтетических гормонов ЩЖ представлена в табл. 3.18.

Таблица 3.18

Клинико-фармакологическая характеристика препаратов T₃ и T₄

Показатели	L-T ₄	L-T ₃
Степень всасывания	60–80%	90–100%
Пик всасывания	Через 4–6 ч	Через 2–3 ч
Период биологического полураспада	6–8 дней	1 день
Латентный период (с момента приема до начала действия)	2–3 дня	6–12 ч
Максимум действия	10–12-й день	2–3-й день

После приема левотироксина внутрь натощак всасывается около 80% принятого гормона. Всасывание происходит по всей длине тонкого кишечника, не зависит от функционального состояния ЩЖ, но заметно уменьшается при приеме после еды (на 10%) или очень высоких доз препарата. Наибольшая концентрация левотироксина (около 10–15% от исходного уровня) определяется через 3–4 ч после приема и сохраняется более 6 ч. Левотироксин имеет высокий латентный период действия, составляющий 2–3 дня, тогда как T₃ начинает действовать спустя 6–12 ч после приема, что делает его прием предпочтительным при лечении гипотиреоидной комы.

Лечение гипотиреоза левотироксином считается «золотым стандартом» заместительной терапии в эндокринологии, что объясняется целым рядом факторов. Так, у тиреоидных гормонов практически отсутствует суточный ритм секреции, и ежедневный прием левотироксина в одной и той же дозе легко моделирует их эндогенную продукцию. Препараты левотироксина имеют высокую биодоступность при пероральном приеме, а также длительный (около 7 сут) период полувыведения. Кроме того, потребность организма в тиреоидных гормонах меняется достаточно редко (при выраженном изменении массы тела, беременности, приеме некоторых медикаментов). Определение уровня ТТГ, который в полной мере отражает качество компенсации гипотиреоза в течение длительного срока (около 2–3 мес.), является достаточно простым, недорогим и доступным методом контроля за больными с гипотиреозом. Также следует отметить сравнительную дешевизну препаратов левотироксина. Наконец, качество жизни пациентов с гипотиреозом, постоянно получающих заместительную терапию L-тироксина, практически в полной мере соответствует таковому у практически здоровых лиц.

Целью заместительной терапии гипотиреоза является стойкое поддержание в организме уровня тиреоидных гормонов на уровне, который удовлетворяет физиологическим потребностям пациента.

Доза и схема назначения левотироксина при гипотиреозе зависит от возраста, массы тела больного, а также наличия сопутствующей кардиальной патологии (табл. 3.19).

У лиц молодого и среднего возраста без сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ, хроническая сердечная недостаточность II ст. и выше) полная замещающая доза левотироксина составляет 1,6–1,8 мкг/сут. У больных ожирением расчет дозы левотироксина проводится на 1 кг «идеального» веса. В начале лечения больному назначается 25–50 мкг левотироксина, дозу которого повышают каждые 5–7 дней на 25 мкг до достижения расчетной или максимальной переносимой дозы. К последней относится та наибольшая доза левотироксина (не превышающая расчетную), при которой у пациента не отмечалось симптомов передозировки (сердцебиений, чувства внутренней дрожи, тремора и др.). У пожилых лиц и больных с сопутствующей кардиальной патологией полная замещающая доза левотироксина существенно меньше и составляет 0,9 мкг/кг м.т. Начальная доза определяется индивидуально, но не должна превышать 6,5–12,5 мкг/сут. Увеличение дозы левотироксина производится постепенно на 12,5 мкг каждые 2 мес.

Основным критерием адекватности дозы левотироксина при проведении заместительной терапии у больных первичным гипотиреозом молодого и среднего возраста является поддержание уровня

Таблица 3.19

**Расчетные дозы левотироксина для заместительной
терапии больных гипотиреозом**

Больные без кардиальной патологии моложе 55 лет	Расчетная доза L-тироксина: 1,6–1,8 мкг/кг м.т. (жен. — 75–100 мкг/сут; муж. — 100–150 мкг/сут) Начальная доза: 25–50 мкг/сут Увеличение дозы на 25–50 мкг каждые 5–7 дней
Больные с кардиальной патологией или старше 55 лет	Расчетная доза L-тироксина: 0,9 мкг/кг м.т. (жен. — 50–75 мкг/сут; муж. — 75–100 мкг/сут) Начальная доза: 6,5–12,5 мкг/сут Увеличение дозы на 6,5–12,5 мг каждые 2 мес. При появлении или ухудшении кардиальной симптоматики дозу снижают до предшествующей

ТТГ в крови в пределах физиологических значений. У некоторых пожилых пациентов или лиц с сопутствующей кардиальной патологией, у которых назначения полной замещающей дозы левотироксина достичь не удастся, допустимо снижение ТТГ до уровня, не превышающего 10 мМЕ/л.

В связи с определенной «инертностью» изменений секреции ТТГ, у больных гипотиреозом первое контрольное исследование уровня ТТГ следует проводить не ранее, чем через 2 мес. от начала заместительной терапии тироксином. Аналогичного интервала времени при повторном определении уровня ТТГ в крови следует придерживаться на протяжении всего периода титрования дозы левотироксина. В первый год лечения контроль достигнутого уровня ТТГ следует проводить не реже 1 раза в 6 мес., так как на фоне компенсации гипотиреоза может возрасти метаболический клиренс левотироксина, а также снизиться остаточная секреция ЩЖ (например, у больных АИТ), что потребует увеличения дозы препарата.

Последующее динамическое наблюдение за пациентами с гипотиреозом включает ежегодный контроль уровня ТТГ. Заместительная терапия при первичном гипотиреозе проводится пожизненно. Потребность в левотироксине может изменяться под воздействием целого ряда физиологических, медикаментозных и других факторов, что необходимо учитывать при ведении больных гипотиреозом (табл. 3.20).

Так как уровень ТТГ в крови не может быть использован для контроля за лечением больных вторичным гипотиреозом, адекватность заместительной терапии у таких больных отражает уровень свободного T_4 , соответствующий верхней трети нормальных значений для этого показателя.

При сочетании первичного гипотиреоза с надпочечниковой недостаточностью (синдром Шмидта) лечение гипотиреоза T_4 начинается только после или на фоне достижения компенсации гипокортицизма глюкокортикоидными гормонами.

У пациентов, не имеющих сопутствующей тяжелой кардиальной и другой соматической патологии, заместительную терапию левотироксином рекомендуется начинать на субклинической стадии гипотиреоза.

Особую осторожность следует проявлять у пожилых пациентов, составляющих основную группу больных субклиническим гипотиреозом, так как риск развития побочных эффектов при назначении левотироксина у таких больных достаточно высок. Целевые значе-

Таблица 3.20

**Состояния, требующие коррекции дозы левотироксина
при заместительной терапии гипотиреоза**

Увеличение дозы	
Снижение кишечной абсорбции L-тироксина	Мальабсорбция, синдром «короткой кишки»; употребление пищи, богатой растительной клетчаткой; прием препаратов (секвестранты желчных кислот, сукральфат, гидроокись алюминия, сульфата железа)
Возрастание потребности в L-тироксине	Нарастание массы тела, беременность
Увеличение клиренса L-тироксина	Прием фенobarбитала, фенитоина, рифампицина, карбамазепина
Неизвестный механизм	Прием амиодарона, серталины, хлорохина
Снижение дозы	
Снижение потребности в L-тироксине	Похудание, прием андрогенов
Снижение клиренса L-тироксина	Пожилой возраст

ния содержания ТТГ в крови при лечении больных субклиническим гипотиреозом, как правило, достигаются назначением левотироксина в дозе около 1 мкг/кг веса в сутки (50–75 мкг/сут). При отказе от лечения в случае субклинического гипотиреоза рекомендуют динамическое наблюдение за уровнем ТТГ с интервалом в 6 мес.

Гипотиреоидная кома является редким, угрожающим жизни состоянием, которое развивается у пожилых лиц с длительно существующим нелеченным гипотиреозом тяжелой степени при воздействии ряда провоцирующих факторов.

Необходимым условием развития гипотиреоидной комы является воздействие провоцирующих факторов: охлаждения, особенно в сочетании с гиподинамией, сердечно-сосудистой недостаточности, острых инфекций, травм, интоксикаций, кровопотери, хирургических вмешательств, приема препаратов, угнетающих функцию ЦНС (алкоголь, анестетики, транквилизаторы, нейролептики, опиоиды и т.д.).

В основе патогенеза гипотиреоидной комы лежит нарастающая гипоксия головного мозга, угнетение дыхательного центра, ткане-

вого дыхания и функции коры надпочечников вследствие длительного гипотиреоза, гипоперфузии почек и синдрома неадекватной продукции вазопрессина (тиреоидные гормоны и вазопрессин являются антагонистами, и при дефиците тиреоидных гормонов имеется относительный избыток вазопрессина), а также снижение сократительной функции миокарда.

Кома развивается постепенно (недели и месяцы), когда постепенно прогрессируют основные признаки гипотиреоза, нарастает сонливость, резкая заторможенность. Больные могут спать по 20 ч в сутки, периодически теряя сознание. Общими симптомами являются зябкость, сухость и желтоватый восковидный оттенок кожи, гипомимичность и отечность лица, потеря памяти, запоры, выпадение волос и бровей, глухой, низкий голос, одышка. Характерна гипотермия, при использовании специального термометра температура обычно ниже 35 °С (иногда до 23 °С). Изменения со стороны ЦНС характеризуются сонливостью и резкой заторможенностью с переходом в сопор и кому. У больных отмечаются брадикардия, пульс малого наполнения, гипотония, увеличение размеров сердца, резкое приглушение сердечных тонов, редкое дыхание, жидкость в плевральных полостях. Лабораторные признаки характеризуются анемией, гипоксией, гиперкапнией, гипогликемией, гипонатриемией, метаболическим и дыхательным ацидозом, дислипидемией с выраженной гиперхолестеринемией. Основным лабораторным признаком тяжелого гипотиреоза является низкий уровень тиреоидных гормонов в крови в сочетании с высоким уровнем ТТГ, однако срочное проведение гормональных исследований не всегда выполнимо.

При инструментальном обследовании у больных гипотиреоидной комой обнаруживаются низкий вольтаж зубцов и метаболические изменения на ЭКГ; рентгенологические и ультразвуковые признаки полисерозита со скоплением жидкости в брюшной, плевральной полостях и перикарде, а также нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу.

Гипотиреоидная кома является ургентным состоянием, требующим оказания неотложной медицинской помощи. Своевременная диагностика, быстрое начало лечения тиреоидными гормонами и выполнение других лечебных мероприятий существенно улучшает прогноз, однако даже при адекватной терапии летальность таких больных превышает 20%.

Основными направлениями лечения при гипотиреоидной коме являются: назначение глюкокортикоидных гормонов, проведение

заместительной терапии тиреоидными гормонами, устранение дыхательных нарушений, коррекция водно-электролитных и метаболических нарушений, а также дополнительные лечебные мероприятия.

В связи с достаточно частым сочетанием первичного гипотиреоза с хронической надпочечниковой недостаточностью, а назначение больших доз тиреоидных гормонов может вызвать резкое усиление потенциально возможной недостаточности коры надпочечников, лечение начинают с введения глюкокортикоидов. Обычно назначается водорастворимый гидрокортизон внутривенно капельно в дозе 50–100 мкг (можно по 10–15 мг преднизолона) каждые 8 ч, суточная доза которого может составлять 200 мкг в течение 2–3 дней. В последующем дозу глюкокортикоидов в соответствии с состоянием больного постепенно снижают.

Одновременно с инфузией гидрокортизона через назогастральный зонд начинают вводить L-тироксин в дозе 100–150 мкг каждые 6 ч (400–500 мкг в первые сутки). Если нет отчетливого эффекта в течение 2 суток (повышение температуры тела), к терапии T_4 добавляют лиотиронин, который вводится внутривенно капельно или через назогастральный зонд в дозе 25 мкг однократно, а затем в той же дозе через 12 ч. В последующем дозу левотироксина постепенно (на $1/3$ от предшествующей в сутки) снижают до обычных доз, используемых для заместительной терапии.

Для коррекции дыхательных и сердечно-сосудистых расстройств рекомендуется проведение активной оксигенации, при необходимости используется ИВЛ. Могут использоваться кофеин, кордиамин, камфора, диуретики, сердечные гликозиды. Нельзя вводить симпатомиметики, которые в сочетании с T_4 могут вызвать повреждение миокарда и острую сердечную недостаточность.

Учитывая, что более чем у $1/3$ больных с гипотиреоидной комой имеется острый или хронический инфекционный процесс, который, учитывая чрезвычайно резкую гипореактивность и гипотермию, не сопровождается лихорадкой, всем пациентам профилактически необходимо назначать антибиотики широкого спектра действия.

Симптоматическая терапия гипотиреоидной комы включает пассивное согревание больного (укутывание) и постепенное повышение температуры воздуха в помещении (на 1°C в час) до 25°C , при этом использование внешних источников тепла для этих целей

использовать нельзя из-за последующего расширения периферических артерий и вен, что может привести к гиповолемическому шоку. При гипонатриемии вводится физиологический раствор NaCl под контролем ЦВД.

Профилактика. Сводится к предупреждению заболеваний, которые приводят к развитию гипотиреоза.

Прогноз. Благоприятный, при развитии гипотиреотической комы сомнительный.

3.6. Йоддефицитные заболевания

Йоддефицитные заболевания — термин, используемый для обозначения различных патологических состояний, обусловленных недостаточным поступлением йода в организм человека. Данный термин впервые был предложен для использования по рекомендации экспертов ВОЗ в 1983 г. Спектр патологии организма человека, вызванной хронической йодной недостаточностью, был пересмотрен и конкретизирован в 2001 г. (табл. 3.21).

Заболевания, обусловленные дефицитом йода, являются наиболее распространенными из инфекционных болезней человека. В различных регионах мира в условиях йодной недостаточности проживает около 1,5 млрд человек, из них у 600 млн имеется увеличение ЩЖ, а 40 млн страдают выраженной умственной отсталостью. Следует подчеркнуть, что большая часть территории России относится к регионам с умеренно выраженным йодным дефицитом.

По данным ЭНЦ РАМН на 1995–1999 гг., фактическое среднее потребление йода жителем России составляет 40–80 мкг/сут. Йодный дефицит наиболее выражен у сельских жителей и малообеспеченных групп населения, что объясняется характером их питания. Эпидемиологические исследования специалистов ЭНЦ РАМН показали, что распространенность эндемического зоба у детей и подростков в центральной части России составляет 15–25%, а по отдельным регионам достигает 40%.

Суточная потребность в йоде, важнейшем микроэлементе, обеспечивающем жизнедеятельность человека, составляет 150–200 мкг/сут. Кроме дефицита йода в воде и продуктах питания, определенное значение в развитии йоддефицитного зоба и связанного с ним гипотиреоза имеют и другие факторы, относящиеся к пермиссивным. Так, определенное значение имеет употребление

Таблица 3.21

Спектр йоддефицитной патологии
(ВОЗ, 2001)

Периоды жизни	Клинические проявления
Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: умственная отсталость, глухонмота, косоглазие Микседематозный кретинизм: умственная отсталость, гипотиреоз, низкорослость Психомоторные нарушения
Новорожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода в условиях радиоактивного загрязнения

с пищей веществ, обладающих зобогенным эффектом и получивших название гойтрогенов или струмогенов. К ним относятся различные биологические соединения (тиоцианаты, флавоноиды, тиоксизолидоны и др.), содержащиеся в некоторых видах овощей (соя, арахис, кассава, редька, турнепс, цветная капуста и др.). Указанные вещества могут ингибировать тиреоидную пероксидазу в тиреоцитах, захват йода, его транспорт и органификацию в ЩЖ.

Кроме того, имеет значение недостаточное поступление в организм с едой и водой таких микроэлементов, как кобальт, медь, цинк, молибден и др. Рядом исследований показано, что некоторые микроорганизмы содержат прогойтрин, который в организме человека под влиянием некоторых ферментов метаболизируется в гойтрин — активный ингибитор органификации йода в ЩЖ.

Патогенез. В условиях недостаточного поступления и/или нарушений в организме органификации йода, важнейшего субстрата тироидогенеза, снижается выработка тиреоидных гормонов,

а также компенсаторно возрастает чувствительность рецепторов к ТТГ. Под влиянием ТТГ происходит гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, а также активируются все этапы метаболизма йода в ЩЖ. Адаптационно тироидогенез перестраивается на усиление выработки биологически более активного T_3 , для синтеза которого требуется меньшее количество йода. Другой компенсаторной реакцией является повышение активности дейодиназ и периферического превращения T_4 в T_3 . Гиперплазия тиреоцитов сопровождается неодинаковым ростом и делением различных участков тиреоидной паренхимы, что наряду с формированием зоба приводит к узлообразованию и неопластическим процессам в ЩЖ. При многолетнем существовании коллоидных узлов в тиреоцитах некоторых из них происходят мутации рецепторов к ТТГ и формируется функциональная автономия с неконтролируемой ТТГ секрецией тиреоидных гормонов, приводящей к развитию тиреотоксикоза.

К заболеваниям ЩЖ, ассоциированным с йододефицитом, относятся: диффузный эутиреоидный зоб (ДЭЗ), узловой (многоузловой) эутиреоидный зоб, узловой (многоузловой) токсический зоб, функциональная автономия ЩЖ, первичный гипотиреоз (в районах с тяжелым дефицитом йода).

Последствия йодного дефицита зависят от возраста, в котором организм испытывал его недостаток. Наиболее неблагоприятные последствия дефицита йода оказывает на беременных женщин и неонатальное развитие ребенка, функционирование и развитие ЦНС которого непосредственно зависит от адекватности тироидогенеза. Даже умеренный недостаток йода в период беременности может приводить к формированию зоба и гипотиреозу в организме матери и плода.

Частота врожденного гипотиреоза в регионах с достаточным обеспечением йода составляет в среднем 1 : 4000 новорожденных. В регионах с тяжелым дефицитом йода заболеваемость данной формой патологии увеличивается до 5–6 случаев на 4000 детей, уровень ТТГ свыше 5 МЕ/л по результатам неонатального скрининга имеют более 50% новорожденных.

Недостаток тиреоидных гормонов ведет к необратимым нарушениям функций мозга у плода и новорожденного, приводящим к умственной отсталости и кретинизму. Наиболее критичным является период между вторым триместром беременности и третьим годом после рождения. От дефицита тиреоидных гормонов страдает не только мозг ребенка, но и его слух, зрительная память и речь. На

фоне даже умеренного дефицита йода в среднем на 10–15% снижаются умственные способности всего населения, что представляет собой серьезную угрозу интеллектуальному потенциалу всей нации. По мнению экспертов ВОЗ, недостаточность йода является самой распространенной причиной умственной отсталости, которую можно предупредить. В условиях дефицита йода риск развития любого хронического заболевания повышается на 24–45%.

Диагностика. Так как более 80% поступившего в организм йода выводится почками, наиболее адекватным критерием, характеризующим уровень потребления человеком йода с водой и пищей, принято считать экскрецию йода с мочой (йодурия). Содержание йода в суточной моче является количественным и прямым показателем йодной обеспеченности. Вместе с тем, из-за высоких индивидуальных колебаний уровня йода в моче, этот метод нельзя использовать для оценки величины потребления йода у отдельного человека. На популяционном уровне этот метод отражает величину потребления йода населением обследуемого региона.

Для оценки обеспеченности популяции йодом проводится исследование содержания йода в суточной моче в выборке, составляющей не менее 100 человек. Затем рассчитывается медиана йодурии, которая представляет собой среднюю величину йодурии в конкретной выборке обследованных. Критерии тяжести йодного дефицита на популяционном уровне в соответствии с величиной медианы йодурии представлены в табл. 3.22.

Количественным, но непрямым показателем выраженности йодного дефицита является частота зоба в популяции (табл. 3.23). Следует иметь в виду, что данный показатель отражает прежнюю, а не существующую в данный момент обеспеченность населения йодом. Поэтому определение частоты зоба следует считать дополнительным (по отношению к исследованию концентрации йода в моче) показателем йодного дефицита.

Согласно существующим нормативам при использовании УЗИ у взрослых (старше 18 лет) зоб диагностируется в том случае, если объем железы у женщин превышает 18 мл, а у мужчин — 25 мл. У детей объем ЩЖ сопоставляется с нормативными показателями (в зависимости от возраста или площади поверхности тела), полученными в регионах без дефицита йода (где медиана концентрации йода в моче превышает 100 мкг/л).

Диагноз ДЭЗ — основного клинического проявления йодной недостаточности у взрослых и детей, помимо определения объема

Таблица 3.22

**Эпидемиологические критерии оценки состояния
йодной обеспеченности в зависимости от уровня
йода в моче на популяционном уровне**

Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Выраженность йодного дефицита
< 20	Тяжелый дефицит йода
20–49	Дефицит йода средней тяжести
50–99	Легкий дефицит йода
100–200	Нормальный уровень потребления йода
201–299	Умеренно повышенное потребление йода
> 300	Увеличенное потребление йода

Таблица 3.23

**Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного
дефицита, основанные на распространенности зоба в популяции**

Степень тяжести йодного дефицита	Дефицит йода отсутствует	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Частота зоба (%)	менее 5	5–19,9	20–20,9	более 30

ЩЖ с помощью УЗИ, основывается на определении в крови тиреоидных гормонов и антитиреоидных антител. У большинства больных ДЭЗ уровни T_3 , T_4 и ТТГ и антитиреоидных антител остаются в пределах нормы и лишь в случае тяжелого йодного дефицита уровень ТТГ повышается до 5–10 мЕД/л. Характерным признаком ДЭЗ является повышенное (более 50%) поглощение радиоактивного йода при оценке йодпоглотительной функции ЩЖ.

Лечение. При лечении больных ДЭЗ используются препараты трех групп, содержащих физиологические дозы: йода (йодомарин, йодбаланс), тиреоидные гормоны (левотироксин, эутирокс) и их комбинации (йодтирокс, тиреокOMB). Сравнительная оценка преимуществ и недостатков использования препаратов указанных групп представлена в табл. 3.24.

Наиболее этиологически и патогенетически обоснованным методом лечения ДЭЗ (эндемического, спорадического) является назначение йодсодержащих препаратов. Противопоказаниями к их назначению являются тиреотоксикоз любой этиологии и узловой зоб с признаками функциональной автономии ЩЖ («горячие» узлы или снижение уровня ТТГ крови ниже 0,5 мЕД/л).

Таблица 3.24

**Достоинства и недостатки различных методов лечения
диффузного эутиреоидного зоба у взрослых**

Препарат	Достоинства	Риск и ограничения
Йод	Этиопатогенетический характер лечения Безопасность при соблюдении противопоказаний Доступность	Ограничение применения у лиц старше 45 лет Риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза
L-тироксин	Высокая терапевтическая эффективность	Синдром отмены Медикаментозный тиреотоксикоз Необходимость подбора дозы препарата Необходимость контроля ТТГ
Комбинация йода и L-тироксина	Высокая терапевтическая эффективность Меньшая склонность к синдрому отмены Меньшая частота побочных реакций Облегченный мониторинг дозы	Относительно высокая стоимость препаратов

В начале лечения больным молодого (до 45 лет) возраста рекомендуется прием йодомарина или йодида калия в дозе 200 мкг/сут. Детям и подросткам указанные препараты назначают в дозе 100 мкг/сут. Эффективность терапии контролируется при помощи УЗИ, которое проводится 1 раз в 6 мес. Назначение йода приводит к достаточно быстрому подавлению гипертрофического компонента зоба, связанного с компенсаторным увеличением размеров тиреоцитов. При отсутствии изменений размеров ЩЖ через 6–12 мес. лечения к терапии добавляется левотироксин в дозе 100–150 мкг/сут, либо осуществляется переход на монотерапию левотироксином в супрессивных дозах. Лечение больным старше 45 лет необходимо начинать с левотироксина. Рекомендуемый уровень ТТГ в крови должен составлять 0,1–0,5 мЕД/л. После достижения стойкой нормализации объема ЩЖ больному отменяется левотироксин и назначается монотерапия препаратами йода в суточной дозе 100–200 мкг.

Профилактика. Для нормального развития детей и функционирования взрослого организма рекомендуются следующие суточные нормы потребления йода (ВОЗ, 2005):

- ◆ 90 мкг для детей младшего возраста (до 24 мес.);
- ◆ 150 мкг для детей старше 24 мес., подростков, взрослых лиц;
- ◆ 150 мкг для взрослых (от 12 лет и старше);
- ◆ 250 мкг для беременных и кормящих женщин.

Для оптимизации йодной обеспеченности населения используются методы массовой, групповой и индивидуальной йодной профилактики.

Основной стратегией массовой йодной профилактики и ликвидации йодного дефицита в России является всеобщее йодирование соли, что определяется следующими факторами: соль потребляется практически всеми людьми примерно в одинаковом количестве (6–10 г/сут) в течение всего года; соль — дешевый продукт, который доступен всем слоям населения; йодированную соль невозможно передозировать.

В настоящее время всеобщее йодирование поваренной соли признано базовым, универсальным, высокоэкономичным и безальтернативным методом массовой йодной профилактики. В 1998 г. в России принят новый стандарт на йодированную поваренную соль, который предполагает внесение в нее 40 ± 15 мг йода на 1 кг соли в виде йодата калия, использование которого повышает качество йодирования соли, увеличивает сроки ее хранения и реализации.

Для оценки эффективности программ массовой йодной профилактики используются два критерия: охват населения йодированной солью и концентрация йода в моче. Массовая профилактика йодного дефицита считается эффективной в том случае, когда более 90% населения потребляет йодированную соль. Если содержание йода в соли оптимально, то на фоне ее массового использования медиана концентрации йода в моче должна находиться в пределах от 100 до 300 мкг/л.

Так как в определенные периоды жизни (подростковый период, беременность, кормление грудью) потребность в микроэлементах возрастает, организм нуждается в регулярном дополнительном приеме физиологических доз йода. В таких случаях проводится индивидуальная или групповая йодная профилактика. Групповая йодная профилактика проводится среди групп лиц повышенного риска по развитию йоддефицитных заболеваний (дети, подростки, беременные и кормящие женщины, женщины детородного

возраста) и заключается в регулярном длительном приеме медикаментозных препаратов, содержащих физиологическую дозу калия йодида: для детей до 12 лет — 50–100 мкг в день; для подростков и взрослых — 100–200 мкг в день; при беременности и во время кормления грудью — 200 мкг в день.

Индивидуальная йодная профилактика проводится у отдельных лиц путем назначения препаратов, содержащих физиологическую дозу калия йодида (йодбаланс, йодомарин). В группах повышенного риска по развитию йоддефицитных заболеваний предпочтительнее использовать препараты, содержащие стандартизованную дозу йода (йодомарин, йодид).

Важно подчеркнуть, что правильная организация йодной профилактики требует четкого учета дозы йода, вводимого в состав различных продуктов. При наличии многочисленных источников йода, кроме поваренной соли и лекарственных препаратов (питьевая вода, молочные продукты, хлебобулочные изделия, напитки), сложно контролировать дозу йода, получаемую каждым конкретным пациентом, и, следовательно, невозможно вносить соответствующие коррективы в программы йодной профилактики.

3.7. Узловой эутиреоидный зоб

Узловой эутиреоидный зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные (очаговые) образования в ЩЖ на фоне сохраненной тиреоидной функции, выявляемые с помощью пальпации и/или УЗИ (реже — других методов визуализации). Если при этом размеры ЩЖ не изменены, говорят о наличии у больного узлового зоба, а если увеличены — диагностируют диффузно-узловой зоб.

Узловой зоб является весьма распространенным заболеванием. С помощью пальпации в районах с достаточным содержанием йода в пище и воде узловой зоб выявляется у 4–6%, а в зонах зобной эндемии — у 8–10% населения. С помощью метода УЗИ узлы в ЩЖ диагностируются у 30% взрослых, а при аутопсии лиц, умерших от нетиреоидных заболеваний, узлы отмечаются более чем у 50% больных.

Патологическое и прогностическое значение узлового зоба ограничивается следующими факторами: узловое образование может оказаться злокачественной опухолью ЩЖ (небольшой риск); значительно увеличенная ЩЖ может сдавливать окружающие ткани

и органы и/или формировать косметический дефект (небольшой риск); длительно существующие узлы в ЩЖ могут приобретать функциональную автономию и приводить к тиреотоксикозу (существенный риск).

Клиническое понятие «узловой зоб» весьма неоднородно по содержанию, так как объединяет все нозологические (морфологические) формы заболеваний ЩЖ, которые характеризуются наличием в ней очаговых образований:

- ◆ очаговые гиперплазии (коллоидные узлы);
- ◆ киста (простая и сложная);
- ◆ псевдоузлы (при гипертрофической форме АИТ);
- ◆ фолликулярная аденома;
- ◆ рак (из А-клеток, В-клеток и С-клеток);
- ◆ метастаз рака других локализаций;
- ◆ редкие изменения (очаг лимфомы, паразитарные болезни, сифилис и др.).

Классификация: МКБ-10: E01.1 — Многоузловой (эндемический) зоб, связанный с йодной недостаточностью; E04.1 — Нетоксический одноузловой зоб; E04.2 — Нетоксический многоузловой зоб.

Клиническая картина. Во многих случаях больные с узловым зобом не предъявляют никаких жалоб. При наличии достаточно крупных узлов больные могут предъявлять жалобы на припухлость в области шеи или изменения конфигурации шеи, а также на чувство давления и дискомфорта в области ЩЖ. При кровоизлиянии в узел больной может отмечать внезапное образование болезненного опухолевидного образования в области шеи.

Наиболее важным методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ. Выявляемость узлов ЩЖ с помощью пальпации зависит от опыта врача, плотности ткани, образующей узел, а также некоторых факторов, которые могут затруднять пальпацию («короткая» и полная шея, низкое и загрудинное расположение ЩЖ, выраженность шейной мускулатуры). Считается, что при наличии необходимого навыка пальпация ЩЖ позволяет выявить узлы, размер которых составляет 1–1,5 см и более. Узлы меньших размеров пальпаторно могут диагностироваться лишь при большой плотности ткани узла.

При выявлении узла в ЩЖ необходимо проводить оценку таких его признаков, как размеры, плотность, однородность, подвижность, болезненность, характер поверхности. Кроме того,

необходимо тщательно проводить пальпацию регионарных лимфоузлов. Клинические признаки, повышающие вероятность рака ЩЖ у больных узловым зобом, представлены в табл. 3.25.

Диагностика. Любой пальпируемый узел ЩЖ требует дальнейшего обследования, направленного на оценку его морфометрических характеристик (размеры, количество, структура и т.д.) и функциональной активности.

При лабораторной оценке тиреоидной функции на первом этапе проводится оценка уровня ТТГ высокочувствительным методом. При нормальном уровне ТТГ диагностируется эутиреоидное состояние, а при отклонении уровня ТТГ от нормы проводится определение свободных фракций T_4 и T_3 в крови. Повышение титра антител к триглицеридам и антител к ТПО в крови у больных узловым зобом позволяет установить диагноз АИТ, что важно при проведении дифференциальной диагностики с данным заболеванием. Вместе с тем следует подчеркнуть, что определение уровней тиреоглобулина и антитиреоидных антител не имеет существенного значения для диагностики рака ЩЖ.

При подозрении на медулярный рак у больного определяется содержание в крови кальцитонина, повышенный уровень которого подтверждает диагноз С-клеточной карциномы ЩЖ.

УЗИ ЩЖ является важнейшим методом диагностики узлового зоба. Показанием для проведения УЗИ является подозрение на любую патологию ЩЖ, возникшее на основании жалоб пациента, данных пальпации и/или гормонального исследования. Метод УЗИ позволяет верифицировать клинический диагноз узлового зоба, определить количество узлов, их размеры и структуру, а также определить объем и характер изменений ткани ЩЖ.

Таблица 3.25

**Клинические признаки, повышающие вероятность
рака ЩЖ у больных узловым зобом**

Анамнестические данные	Данные физикального обследования
Возраст < 20 или > 60 лет	Охриплость голоса
Облучение шеи или лица	Плотный (твердый) безболезненный узел
Мужской пол	Региональная лимфаденопатия
Семейный анализ медулярного рака	Спаянность узла с окружающими тканями
Увеличение размеров узла в период наблюдения	Паралич голосовых связок

Вследствие технических трудностей морфологической оценки и нозологической диагностики случайно выявленных с помощью УЗИ узлов в ЩЖ размером 5–10 мм (инциденталом), обнаружение указанных образований не требует проведения активных диагностических и лечебных мероприятий в связи с сомнительностью их патологической значимости. В настоящее время не требует отнесения к категории узлового образования в ЩЖ очаговых изменений, размер которых менее 5 мм, что соответствует максимальному размеру нормального тиреоидного фолликула.

Ультразвуковыми признаками, увеличивающими риск выявления рака ЩЖ, являются: сниженная эхогенность и нечеткость контуров узла, наличие микрокальцинатов, центральная васкуляризация при доплерографии, преобладание вертикального размера узла над горизонтальным, наличие увеличенных регионарных лимфоузлов.

В соответствии с существующими клиническими рекомендациями любой пальпируемый узел или узел, размер которого ≥ 10 мм, нуждается в проведении тонкоигольной биопсии с последующим цитологическим исследованием. При меньших размерах узлового образования ТАБ ЩЖ проводятся только в тех случаях, если имеются анамнестические, клинические или ультразвуковые признаки, подозрительные на злокачественный характер узла (см. выше).

ТАБ ЩЖ при наличии необходимого опыта у врача, производящего пункцию, и врача-цитолога во всех случаях позволяет правильно определить дальнейшую лечебную тактику (оперативное или консервативное лечение) в отношении больного с узловым зобом. Несмотря на то что с помощью ТАБ ЩЖ не всегда возможно различить высококодифференцированный фолликулярный рак и фолликулярную аденому ЩЖ, в сомнительных случаях дается цитологическое заключение «фолликулярная опухоль», которое также является показанием к оперативному лечению.

Сцинтиграфия ЩЖ является важным методом диагностики, используемым у больных узловым зобом. Для проведения тирео-сцинтиграфии обычно применяются препараты ^{99m}Tc . Основным показанием к сцинтиграфии при узловом зобе является подозрение на функционально автономные узлы в ЩЖ при выявлении у больного сниженного уровня ТТГ в крови. Следует помнить, что наибольший риск формирования функционирующих узлов в ЩЖ имеют пожилые больные с длительно существующим узловым зобом. При подозрении на компенсированную функциональную

автономию ЩЖ (понижение уровня ТТГ при наличии нормальных показателей T_3 и T_4 и наличие «теплых» узлов в ЩЖ) более информативным является проведение супрессивной тиреосцинтиграфии, которая обычно проводится через 10 дней приема больными левотироксина в дозе 100 мкг/сут.

Лечение. Лечебная тактика по отношению к больным узловым эутиреоидным зобом может быть различной и включает в себя динамическое наблюдение, супрессивную терапию препаратами тиреоидных гормонов, оперативное лечение, терапию радиоактивным йодом ^{131}I и альтернативные методы лечения. Алгоритм обследования и лечения больных с узлами в ЩЖ представлен на схеме (рис. 3.2).

Динамическое наблюдение в настоящее время считается наиболее предпочтительным подходом к ведению больных с узловым коллоидным зобом и включает: контроль уровня ТТГ в крови 1 раз в 6–12 мес., проведение УЗИ ЩЖ 1 раз в 6–12 мес. При отчетливом росте узла может повторно выполняться ТАБ. Следует иметь в виду, что медленный рост свойственен большинству коллоидных узлов и не свидетельствует о злокачественном характере узлового образования.

В связи с низкой эффективностью и возможными побочными эффектами супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов больных с узловым зобом в настоящее время используется редко.

При выявлении непальпируемых узлов, размер которых меньше 1 см, ТАБ не проводится, а назначается пробная терапия препаратами йода (йодомарин, йодбаланс) в профилактической дозировке, составляющей 150–200 мкг/сут, с последующим контролем УЗИ через 12 мес. от начала их приема.

Показаниями к оперативному лечению узлового эутиреоидного зоба являются:

- ◆ признаки компрессии окружающих тканей;
- ◆ косметический дефект;
- ◆ наличие или высокий риск развития декомпенсированной функциональной автономии.

Объем оперативного вмешательства при узловом эутиреоидном зобе продолжает обсуждаться. Большинство хирургов в таких случаях придерживаются выполнения органосберегающих операций — различных по объему резекций ЩЖ с удалением тиреоидной паренхимы, содержащей узлы. При многоузловом зобе с измене-

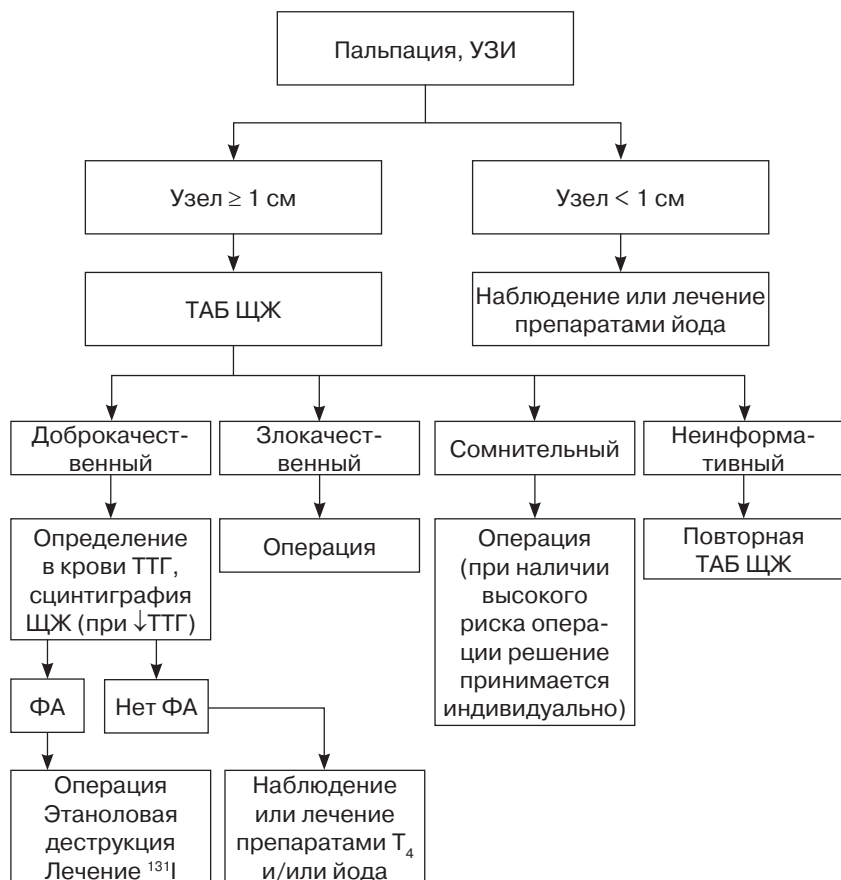


Рис. 3.2. Алгоритм диагностики и лечения узлового зоба

ниями в обеих долях ЩЖ более адекватным объемом оперативного вмешательства является субтотальная тиреоидэктомия, так как сохранение большого объема тиреоидной ткани является нецелесообразным и патогенетически неоправданным, в связи с достаточно большим риском развития рецидива узлового зоба после операции.

Терапия радиоактивным йодом является методом, альтернативным оперативному вмешательству при компрессии органов шеи и косметическом дефекте, так как приводит к уменьшению размеров зоба на 30–80% от исходного объема после приема одной дозы ¹³¹I. Очевидным преимуществом лечения радиоактивным йодом является возможность его использования у пожилых лиц с высо-

ким риском оперативного вмешательства вследствие сопутствующей соматической патологии. Кроме того, радиоiodтерапия считается методом выбора при функциональной автономии узлов в ЩЖ. Вместе с тем применение терапии ^{131}I при узловом зобе в нашей стране весьма ограничено техническими возможностями и недостаточным количеством профильных учреждений.

Метод этаноловой деструкции (склеротерапии) является нехирургическим методом лечения узлового зоба, при котором все манипуляции внутри кисты или узла ЩЖ выполняются через пункционную иглу под контролем УЗИ. Основными показаниями к проведению этаноловой деструкции узлов являются: кисты и коллоидные узлы с кистозной дегенерацией, а также функционально автономные узлы. Данный метод лечения особенно показан больным узловым зобом с высоким риском развития осложнений после оперативного вмешательства в связи с наличием сопутствующей соматической патологии.

Метод заключается во введении в узел или полость кисты чистого этанола в объеме, составляющем $1/2$ или $2/3$ объема узла (кисты) под контролем УЗИ. При большом объеме кисты перед введением этанола производится эвакуация кистозного содержимого. При соблюдении методики метод этаноловой деструкции безопасен. К возможным побочным эффектам относятся болезненность в области шеи и повышение температуры тела, которые обычно исчезают в течение 1–2 дней. В редких случаях возникают такие осложнения, как парез возвратного нерва, проявляющийся появлением преходящей дисфонии, а также развитие атрофии доли ЩЖ.

Профилактика узлового коллоидного зоба заключается в употреблении с пищей физиологической нормы йода, также необходимо избегать воздействия на организм табака и других стромогенов, а также загрязняющих факторов окружающей среды.

Прогноз. Благоприятный.

Тестовые вопросы к главе 3

1. Назовите основные гормоны, которые секретируются ЩЖ?
 1. Кальцитонин
 2. Тироксин
 3. Тиреотропин
 4. Трийодтиронин
 5. Паратгормон

Правильный ответ: 1, 2, 4

2. Каковы основные пути элиминации тиреоидных гормонов?
1. Через почки
 2. Через ЖКТ
 3. Через потовые железы

Правильный ответ: 1, 2

3. Какая часть T_4 в крови связана с тироксинсвязывающим глобулином?
1. 90%
 2. 75%
 3. 50%
 4. 35%

Правильный ответ: 2

4. Каково соотношение биологической активности T_4 и T_3 ?
1. $\frac{1}{3}$
 2. $\frac{1}{7}$
 3. $\frac{1}{10}$
 4. $\frac{1}{20}$

Правильный ответ: 3

5. Какие физиологические эффекты не оказывают тиреоидные гормоны на организм человека?
1. Инотропный
 2. Хронотропный
 3. Усиление липогенеза
 4. Анаболический
 5. Калоригенный

Правильный ответ: 3, 4

6. Лабораторными признаками субклинического тиреотоксикоза являются:
1. Пониженный уровень ТТГ и повышенные уровни T_3 и T_4
 2. Пониженный уровень ТТГ и нормальные уровни T_3 , T_4
 3. Пониженный уровень ТТГ и пониженные уровни T_3 , T_4
 4. Нормальный уровень ТТГ и повышенные уровни T_3 , T_4

Правильный ответ: 2

7. Основными осложнениями тиреотоксикоза тяжелой степени являются:
1. Мерцательная аритмия
 2. Легочная недостаточность

3. Токсическое поражение почек
4. Токсическое поражение печени

Правильный ответ: 1, 4

8. Какие изменения уровня АД характерны для больных ДТЗ?

1. Повышение систолического АД, нормальное диастолическое АД
2. Нормальное систолическое АД, повышенное диастолическое АД
3. Повышенное систолическое и диастолическое АД
4. Повышенное систолическое и сниженное диастолическое АД

Правильный ответ: 4

9. Признаками тиреотоксикоза у пожилых людей могут явиться:

1. Мышечная слабость
2. Нарушения сердечного ритма
3. Деменция
4. Лихорадка
5. Нарастание сердечной недостаточности
6. Анемия

Правильный ответ: 1, 2, 4, 5

10. Какие основные причины летальности больных токсическим зобом?

1. Тиреотоксический криз
2. Острая почечная недостаточность
3. Нарушения сердечного ритма
4. Нарастающая хроническая сердечная недостаточность
5. Тяжелая анемия

Правильный ответ: 1, 4

11. Чем обусловлен вторичный тиреотоксикоз?

1. Секрецией аномальных молекул T_3 , T_4
2. Пониженным метаболизмом тиреоидных гормонов печенью
3. Повышенной секрецией ТТГ аденомой гипофиза
4. Повышенной чувствительностью тиреоцитов к стимулирующему влиянию ТТГ

Правильный ответ: 3

12. Какие факторы способствуют развитию функциональной автономии ЩЖ?

1. Длительно существующие узловые образования в ЩЖ
2. Употребление избыточных количеств йода

3. Курение
4. Избыточный вес

Правильный ответ: 1, 2

13. Наиболее информативным методом диагностики функциональной автономии ЩЖ является:

1. Сцинтиграфия ЩЖ
2. Компьютерная томография ЩЖ
3. Исследование уровня ХС в крови
4. Ультразвуковое исследование ЩЖ

Правильный ответ: 1

14. Какие признаки не характерны для йодиндуцированного тиреотоксикоза?

1. Прием лекарственных препаратов, содержащих большие дозы йода в анамнезе
2. Резистентность больного к терапии тионамидами
3. Повышенный захват радиоактивного йода при оценке поглощательной функции ЩЖ
4. Наличие одного или нескольких узлов в ЩЖ
5. Повышенный уровень антител к ТТГ и ТПО

Правильный ответ: 3, 5

15. Какова расчетная суточная доза левотироксина при проведении заместительной терапии гипотиреоза у лиц без сопутствующей кардиальной патологии?

1. 1–1,2 мг/кг массы тела
2. 1,3–1,5 мг/кг массы тела
3. 1,6–1,8 мг/кг массы тела
4. 2 мг/кг массы тела

Правильный ответ: 3

16. Перечислите основные показания для оперативного лечения ДТЗ?

1. Молодой возраст
2. Объем ЩЖ более 40 мл
3. Непереносимость тионамидов
4. Наличие узлов в ЩЖ
5. Неэффективность предшествующей операции
6. Рецидив тиреотоксикоза на фоне адекватной тиреостатической терапии

Правильный ответ: 2, 3, 4, 6

17. Каковы основные недостатки медикаментозного лечения ДТЗ?

1. Длительность терапии
2. Низкая эффективность
3. Высокая стоимость
4. Необходимость частого лабораторного контроля показателей крови

Правильный ответ: 1, 2, 4

18. Наиболее частым осложнением тиреостатической терапии является:

1. Кожные аллергические реакции
2. Агранулоцитоз
3. Токсический гепатит
4. Тромбоцитопения

Правильный ответ: 1

19. Наиболее серьезным осложнением тиреостатической терапии является:

1. Геморрагический синдром
2. Агранулоцитоз
3. Токсический гепатит
4. Тромбоэмболия легочной артерии
5. Инфаркт миокарда

Правильный ответ: 2

20. Какова оптимальная продолжительность тиреостатической терапии?

1. 2–3 мес.
2. 6–9 мес.
3. 1–1,5 года
4. 2–3 года

Правильный ответ: 3

21. Каковы эффекты β -адреноблокаторов у больных ДТЗ?

1. Снижают ЧСС и симпатическую активность
2. Уменьшают секрецию тиреоидных гормонов
3. Повышают инотропную функцию миокарда
4. Улучшают память и сон

Правильный ответ: 1

22. Каковы показания для назначения глюкокортикоидов больным ДТЗ?

1. Манифестный тиреотоксикоз
2. Нейтропения на фоне тиреотоксической терапии
3. Тиреотоксический криз
4. Токсический гепатит

Правильный ответ: 2, 3, 4

23. К специфическим осложнениям оперативного лечения ДТЗ относятся:

1. Парез голосовых связок
2. Послеоперационный гипопаратиреоз
3. Послеоперационный гипотиреоз
4. Тиреотоксический криз
5. Кровопотеря

Правильный ответ: 1, 2, 4

24. Возможными осложнениями терапии ДТЗ радиоактивным йодом являются:

1. Лучевой тиреоидит
2. Парез голосовых связок
3. Гипопаратиреоз
4. Нарастание проявлений офтальмопатии

Правильный ответ: 1, 4

25. Какова наиболее частая причина развития тиреотоксического криза?

1. Грубая пальпация ЩЖ
2. Беременность
3. Выполнение операции на фоне сохраняющегося тиреотоксикоза
4. Острое инфекционное заболевание
5. Эмоциональная травма

Правильный ответ: 3

26. Какие существуют методы немедикаментозного лечения АОП?

1. Лечебная гимнастика для глаз
2. Ношение солнцезащитных очков
3. Прекращение курения
4. Ограничение поваренной соли в рационе

Правильный ответ: 2, 3

27. Перечислите основные критерии диагностики АИТ:

1. Манифестный гипотиреоз
2. Увеличение шейных лимфоузлов
3. Повышение уровня антитиреоидных антител в крови
4. Наличие АОП
5. Изменения ЩЖ, выявленные с помощью УЗИ

Правильный ответ: 1, 3, 5

28. Нуждаются ли в назначении тиреоидных гормонов больные АИТ в фазе эутиреоза?

1. Да
2. Нет
3. Только пациенты молодого возраста

Правильный ответ: 2

29. Характерными признаками ПТ являются:

1. Повышение уровня антитиреоидных антител в крови
2. Выраженное повышение СОЭ
3. Плотная, неоднородная и болезненная ЩЖ при пальпации
4. Повышенный уровень T_3 , T_4 в крови
5. Быстрый клинический эффект от назначения преднизолона

Правильный ответ: 2, 3, 5

30. Какой из лабораторных показателей является наиболее чувствительным для диагностики первичного гипотиреоза?

1. Трийодтиронин
2. Тироксин
3. Тиреотропин
4. Антитела к ТПО

Правильный ответ: 3

31. Какие препараты тиреоидных гормонов предпочтительны при назначении заместительной терапии гипотиреоза?

1. Левотироксин
2. Лиотиронин
3. Комбинация T_4 и лиотиронина

Правильный ответ: 1

32. Перечислите состояния, которые могут привести к увеличению дозы левотироксина у больных гипотиреозом:

1. Увеличение массы тела

2. Злоупотребление алкоголем
3. Синдром мальабсорбции
4. Низкая температура окружающей среды
5. Беременность

Правильный ответ: 1, 3, 5

33. Каков нормальный объем ЩЖ у мужчин и женщин по данным УЗИ?

1. Менее 20 мл у мужчин и 18 мл у женщин
2. Менее 30 мл у мужчин и 25 мл у женщин
3. Менее 25 мл у мужчин и 18 мл у женщин
4. Менее 40 мл у мужчин и 30 мл у женщин

Правильный ответ: 3

34. Наиболее информативным методом дооперационной диагностики рака ЩЖ является:

1. Пальпация ЩЖ
2. Ультразвуковое исследование
3. Тонкоигольная аспирационная биопсия узла с цитологическим исследованием
4. Исследование уровня тиреоидных гормонов в крови
5. Исследование уровня тиреоглобулина

Правильный ответ: 3

35. Перечислите показания к оперативному лечению узлового зоба:

1. Косметический дефект
2. Отягощенная по раку ЩЖ наследственность
3. Признаки компрессии окружающих тканей
4. Функциональная автономия узла
5. «Холодный» узел при скинтиграфии

Правильный ответ: 1, 3, 4

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

(в соавт. с С.В. Кадиным)

4.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

Паращитовидные железы (ПЩЖ) представляют собой округлой или овальной формы тельца, расположенные на задней поверхности долей ЩЖ. Их количество непостоянно и может варьировать от 2 до 7–8. Нормальные ПЩЖ имеют размеры около $1 \times 3 \times 5$ мм и весят от 35 до 40 мг. От окружающих тканей ПЩЖ отделяются собственной фиброзной капсулой, из которой внутрь желез проникают соединительнотканые прослойки, делящие железу на мелкие дольки. Верхние ПЩЖ находятся на границе верхней и средней трети долей ЩЖ, а нижние — позади нижних полюсов долей ЩЖ над тимусом. Иногда они определяются в толще ЩЖ или под ее капсулой. В некоторых случаях ПЩЖ опускаются вместе с тимусом в переднее средостение до *conus pulmonalis*, могут оказаться в полости перикарда или, реже, в заднем средостении. Основную массу ПЩЖ составляют главные паратиреоциты — большие клетки со светлой цитоплазмой, которые вырабатывают ПТГ. Второй тип клеток — ацидофильные паратиреоциты. Кроме того, в виде единичных включений в паренхиме ПЩЖ встречаются кальцитонинпродуцирующие К-клетки.

Вырабатываемый в ПЩЖ ПТГ играет определяющую роль в регуляции кальциевого обмена в организме человека. ПТГ представляет собой полипептид из 84 аминокислотных остатков массой 9500 Д. Основным регулятором секреции ПТГ является concentra-

ция кальция во внеклеточной жидкости. Органами-мишенями для ПТГ являются почки и костная ткань. Паратгормон стимулирует реабсорбцию Ca^{2+} в дистальных почечных канальцах. Кроме того, ПТГ угнетает реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах почек, что вызывает снижение уровня фосфатов в плазме крови и способствует мобилизации кальция из костей. Паратгормон также стимулирует процесс гидроксирования $25(\text{OH})\text{D}_3$ в почках с образованием наиболее активного метаболита витамина D — $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Под влиянием ПТГ увеличивается количество и активность остеокластов, происходит мобилизация кальция из костного депо, которая сопровождается деминерализацией и потерей органического матрикса кости, при этом в плазме одновременно возрастают уровни кальция и фосфора.

Заболевания ПЩЖ включают различные формы нарушения секреции ПТГ, которые могут быть обусловлены первичной патологией ПЩЖ, а также являться следствием различных заболеваний внутренних органов и костей скелета, приводящих к изменениям кальциево-фосфорного обмена, или врожденной резистентности периферических тканей к ПТГ (табл. 4.1).

Таблица 4.1

Классификация заболеваний паращитовидных желез

1. Гиперпаратиреоз
1.1. Первичный
1.2. Вторичный
1.3. Третичный
2. Псевдогиперпаратиреоз
3. Гормонально-неактивные кистозные и опухолевые образования ПЩЖ
4. Гипопаратиреоз
5. Псевдогипопаратиреоз
5.1. I тип
5.2. II тип
6. Псевдопсевдогипопаратиреоз

4.2. Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз (гиперПТ) — синдром, характеризующийся развитием гиперкальциемии вследствие повышенной секреции ПТГ ПЩЖ. В соответствии с патогенетическим механизмом ги-

перпродукции ПТГ выделяют первичный, вторичный и третичный гиперПТ.

Самостоятельным заболеванием является только первичный гиперПТ, тогда как вторичный и третичный гиперПТ относятся к синдромам, осложняющим течение других заболеваний, указанных ниже.

Первичный гиперПТ характеризуется автономной гиперсекрецией ПТГ в большинстве случаев вследствие аденомы или гиперплазии ПЩЖ с развитием выраженных нарушений кальциево-фосфорного обмена.

Вторичный гиперПТ является результатом компенсаторной гиперплазии и гиперфункции нескольких ПЩЖ вследствие длительно существующей гипокальциемии и гиперфосфатемии вследствие различных заболеваний.

Третичный гиперПТ характеризуется формированием аденомы ПЩЖ вследствие длительно существующего вторичного гиперПТ.

Первичный гиперпаратиреоз

Первичный гиперпаратиреоз — заболевание, которое характеризуется автономной гиперпродукцией ПТГ патологически измененными ПЩЖ со значительным нарушением кальциево-фосфорного обмена и сопровождается преимущественным поражением костной системы, почек, ЖКТ и ЦНС.

Заболеваемость составляет 25–42 случаев на 100 тыс. населения в год. Первичным гиперПТ страдает около 0,05–0,1% взрослого населения, указанная частота удваивается после 55 лет, заболевание в 2–4 раза встречается чаще у женщин, чем у мужчин. Первичный гиперПТ выявляется у 0,3% женщин в постменопаузе.

Классификация. В настоящее время в зависимости от характера морфологических изменений в ПЩЖ и связи заболевания с синдромами МЭН, а также от поражения органов и систем выделяют различные этиопатогенетические и клинические формы первичного гиперПТ (табл. 4.2).

МКБ-10: D35.1 — Доброкачественное новообразование паращитовидной железы, E21 — гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной железы, E21.0 — первичный гиперпаратиреоз, E21.1 — вторичный гиперпаратиреоз, E21.2 — другие формы гиперпаратиреоза.

Таблица 4.2

Классификация первичного гиперпаратиреоза

<i>Патогенетические формы:</i> <ul style="list-style-type: none">◆ солитарная аденома◆ множественные аденомы◆ гиперплазия ПЩЖ◆ карцинома ПЩЖ◆ в рамках синдрома МЭН I типа (синдром Вермера) и МЭН II типа (синдром Сиппла)
<i>Клинические формы:</i> <ul style="list-style-type: none">◆ костная◆ остеопоротическая◆ фиброзно-костный остеоит◆ «педжетоидная»◆ висцеропатическая:<ul style="list-style-type: none">• с преимущественным поражением почек• с преимущественным поражением ЖКТ• с преимущественным поражением нервно-психической сферы◆ смешанная

Этиология и патогенез. Причинами возникновения заболевания в 80% случаев является гормонпродуцирующая аденома одной ПЩЖ (паратиреома), гораздо реже, у 5% пациентов, выявляются одновременно несколько аденом, у 15% больных отмечается первичная гиперплазия всех ПЩЖ. Менее чем у 1% больных причиной первичного гиперПТ является карцинома ПЩЖ.

Первичный гиперПТ может быть спорадическим или семейным с аутосомно-доминантным типом наследования. В 5% случаев заболевание развивается в рамках синдрома МЭН. Первичный гиперПТ диагностируется у 90% больных МЭН I типа, часто являясь первым клиническим проявлением указанного синдрома, и у 50% больных МЭН IIa типа.

При первичном гиперПТ секреция ПТГ измененными ПЩЖ носит автономный характер и не подавляется повышенным уровнем кальция в крови. Избыток ПТГ приводит к потере костной ткани кальция, усилению костной резорбции, увеличению активности остеокластов, с преобладанием процессов рассасывания костной ткани над костеобразованием, гиперкальциемии и гиперкальциурии. Потеря минеральной составляющей костной тка-

ни приводит к диффузному остеопорозу и остео дистрофии. Под влиянием гиперсекреции ПТГ снижается реабсорбция фосфата в почечных канальцах, что сопровождается развитием фосфатурии. Избыточное выведение фосфата с мочой приводит к гипофосфатемии, что стимулирует синтез активных форм витамина D и, как следствие, возрастание всасывания кальция в кишечнике, что еще более усиливает гиперкальциемию.

Гиперкальциемия оказывает токсическое действие на ЦНС, способствует кальцификации сосудов, мышц, миокарда, клапанного аппарата сердца, почек, стенок крупных артерий. Повышенный уровень кальция в моче вызывает повреждение почечных канальцев и способствует образованию камней в мочевыводящих путях, с последующим нарушением функции почек.

Под влиянием гиперкальциемии снижается чувствительность рецепторов почечных канальцев к АДГ с развитием полиурии и полидипсии.

Клиническая картина. Основные клинические проявления первичного гиперПТ обусловлены гиперкальциемией. При этом не отмечается отчетливой взаимосвязи между уровнем кальция и выраженностью симптомов заболевания.

В классическом варианте, который в настоящее время встречается менее чем у 20% больных, первичный гиперПТ характеризуется весьма полиморфной клинической симптоматикой, что связано с вовлечением в патологический процесс разнообразных органов и систем (табл. 4.3). Больные предъявляют жалобы на быструю утомляемость, слабость, похудание, головную боль, снижение настроения, потерю интереса к жизни, жажду и учащенное мочеиспускание, боли в костях, мышечную слабость и миалгии, снижение аппетита, тошноту, рвоту, запоры, боли в верхней половине живота. В случаях выраженного, длительно протекающего гиперПТ у больных могут развиваться патологические переломы.

Нефролитиаз встречается у 25% больных первичным гиперПТ, часто приводит к обструкции мочевыводящих путей, вторичному пиелонефриту, а в тяжелых случаях — гидронефрозу и почечной недостаточности. У 15% пациентов обнаруживаются одиночные, у 25–35% больных — множественные камни, а у 30% — камни, которые одновременно выявляются в обеих почках. Характерно рецидивирующее течение нефролитиаза. Наиболее часто (70–80%) почечные камни состоят из оксалата или фосфата кальция или являются оксалатно-фосфатными.

Таблица 4.3

Клинические проявления первичного гиперпаратиреоза

Органы и системы	Признаки
ЦНС	Утомляемость, слабость, депрессии, психозы, в тяжелых случаях — сопор, кома
Мышцы и суставы	Миопатия, подагра, эрозивный артрит, хондрокальциноз
Кожа и придатки	Нарушение роста ногтей, истончение и выпадение волос
Глаза	Катаракта, отложение кальция в роговице
Сердечно-сосудистая система	Артериальная гипертензия, аритмия, кальциноз клапанов и сосудов
ЖКТ	Язвенная болезнь (с преимущественным поражением 12-перстной кишки), гастроэзофагеальный рефлюкс, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз, запор
Почки	Жажда, полиурия, гипостенурия, нефролитиаз, нефрокальциноз, почечный канальцевый ацидоз
Скелет	Боли в костях, патологические переломы, остеопороз, остеомалация, остеосклероз, костные кисты, бурые опухоли
Другие проявления	Анемия, лихорадка, похудание

Нефрокальциноз при гиперПТ встречается гораздо реже, однако чаще приводит к прогрессирующей почечной недостаточности. Происходит снижение концентрационной и фильтрационной функции почек, задержка фосфата, появляется аминоацидурия, глюкозурия.

Изменения в костях скелета при первичном гиперПТ выявляются примерно у половины больных и характеризуются развитием остеопороза. Диффузную деминерализацию костной ткани, которая наблюдается при исследовании кистей в 40%, а при исследовании позвоночника — в 20% случаев, часто сложно отличить от постменопаузальной и сенильной остеопении и остеопороза. Патогномоничными являются субпериостальная резорбция костной ткани и акроостеолиз дистальных фаланг кистей и стоп. Фибрино-кистозный остеоит, который в прошлом являлся самой частой и специфичной формой поражения костей при гиперПТ, в настоящее

время выявляется лишь в 10–15% случаев, обычно при длительно протекающей, тяжелой форме заболевания на фоне почечной недостаточности. При этом характерно образование кист (эпулидов) и гигантоклеточных опухолей преимущественно в длинных трубчатых костях, ребрах, костях запястья, таза и, реже, мозговой части черепа. У больных можно выявить болезненность при движениях в крупных суставах, а также при пальпации костей, деформацию скелета, связанную с патологическими переломами позвонков и длинных трубчатых костей, склонность к расшатыванию и выпадению зубов, появлению «утиной» походки, изменение пропорций тела из-за патологических переломов тел позвонков.

Нарушения со стороны ЦНС варьируют от легких неспецифичных нарушений (утомляемость, раздражительность, депрессивные состояния и т.д.) до тяжелых психических расстройств в виде сопора и комы. Поражение периферической нервной системы часто сопровождается мышечными симптомами и характеризуется слабостью проксимальной мускулатуры, быстрой утомляемостью и атрофией мышц различной выраженности.

Первичный гиперПТ часто клинически проявляется изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Характерна артериальная гипертензия (у 30–50% больных), генез которой остается недостаточно изученным. Часто развивается гипертрофия миокарда левого желудочка сердца, а также кальцификация сердечной мышцы более чем у 70% больных, аортального и митрального клапанов сердца (30–40%). Считается, что вышеуказанные нарушения существенно повышают риск развития аритмий сердца. Нарушения со стороны миокарда и клапанного аппарата при первичном гиперПТ являются обратимыми, так как достоверно уменьшаются после радикального хирургического вмешательства на ПЩЖ.

Признаки поражения пищеварительной системы при первичном гиперПТ наблюдаются у 40–50% больных. Примерно в 10–15% случаев встречается язва желудка или двенадцатиперстной кишки, развитие которой обусловлено повышением активности агрессивных факторов желудочного сока на фоне длительной гиперкальциемии. Особенности проявлений язвенной болезни при гиперПТ являются более отчетливая клиническая симптоматика с частым болевым синдромом и упорный, рецидивирующий характер течения. Следует помнить о том, что язва желудка при первичном гиперПТ может быть проявлением синдрома МЭН I и II типов, а также следствием синдрома Золлингера—Эллисона (СЗЭ).

Панкреатит наблюдается у 7–12% больных первичным гиперПТ и связан с усилением секреции трипсина, амилазы и липазы вследствие гиперкальциемии, а также с образованием камней в протоках ПЖ и панкреокалькулезом. Клиническими особенностями панкреатита на фоне гиперПТ является его длительное рецидивирующее течение с более выраженным болевым и диспепсическим синдромом. Одним из факторов, способствующим возникновению панкреатита, является желчнокаменная болезнь, которая у больных первичным гиперПТ встречается в 2 раза чаще.

У 5% пациентов первичным гиперПТ развивается хондрокальциноз с симптомами псевдоподагры. В отдельных случаях заболевание может манифестировать признаками поражения суставов. Длительная гиперкальциемия при первичном гиперПТ способствует развитию кератитов и конъюнктивитов.

Гиперкальциемический криз — острое, представляющее угрозу для жизни состояние, которое развивается при резком повышении уровня кальция в крови. Ургентной ситуацией является повышение общей фракции кальция в крови до 3,5–4 ммоль/л и более.

Наиболее часто (около 5% больных) гиперкальциемический криз является осложнением нелеченного первичного или третичного гиперпаратиреоза. В более редких случаях данное состояние является следствием интоксикации витамином D, тяжелой миеломной болезни, а также развития острой формы или обострения хронической формы молочно-щелочного синдрома (синдром Бернетта).

Факторами риска развития гиперкальциемического криза у больных первичным гиперПТ являются возраст старше 40 лет, ХПН, гипоальбуминемия. Провоцирующими факторами являются свежие патологические переломы костей и иммобилизация конечностей, быстрая дегидратация, ультрафиолетовое облучение, хирургические вмешательства, инфекции, беременность, прием антацидных и ощелачивающих препаратов.

Увеличение содержания кальция выше 3,5–4 ммоль/л приводит к развитию признаков кальциевой интоксикации. Гиперкальциемия оказывает патологическое воздействие на сократительную способность миокарда, проницаемость клеточных мембран, нервную проводимость, функцию симпатической и парасимпатической нервной системы, функцию почек.

Важное значение в патогенезе гиперкальциемического криза имеют гиповолемия, метаболический ацидоз, гипокалиемия, ги-

пофосфатемия, гипомагниемия, которые обусловлены снижением канальцевой реабсорбции бикарбоната, натрия, воды, потери жидкости и электролитов вследствие повышения секреции ПТГ.

Гиперкальциемический криз развивается внезапно в виде появления анорексии, тошноты, неукротимой рвоты, острых болей в животе без четкой локализации, иногда носящих опоясывающий характер (при развитии острого панкреатита), фебрильной лихорадки. Характерны резко выраженная полидипсия и полиурия с обезвоживанием организма. Отмечаются гипотония мышц и резкая мышечная слабость, боли в костях. В первые часы развития криза может выявляться артериальная гипертензия. Кожа сухая, со следами расчесов из-за сильного зуда. Отмечается снижение сухожильных рефлексов. Психические расстройства при гиперкальциемическом кризе проявляются в виде депрессии, спутанности сознания, психоза или психомоторного возбуждения, а в наиболее тяжелых случаях — комы.

Во время криза может развиваться острая почечная недостаточность, о чем свидетельствуют олигурия, переходящая в анурию, переход гипокалиемии в гиперкалиемию, резкое повышение уровней мочевины, креатинина.

Когда гиперкальциемия возрастает до 5,0 ммоль/л, угнетается деятельность ЦНС с торможением функции дыхательного и сосудодвигательного центров и развивается необратимый шок.

Гиперкальциемический криз нередко сопровождается желудочно-кишечными кровотечениями. Во многих случаях происходит отложение кальция в паренхиму внутренних органов (почки, сердце, ПЖ, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосуды), что приводит к нарушению функции этих органов. Нередко развивается сердечно-сосудистая недостаточность с развитием коллапса и отека легких. Характерны тромбоэмболические осложнения, которые приводят к инфарктам легких, почек, селезенки. В тяжелых случаях развиваются многочисленные тромбозы мелких и крупных артерий с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома). Летальность при гиперкальциемическом кризе достигает 60%.

Диагностика. Диагностика гиперкальциемического криза у больного первичным гиперПТ базируется на выявлении характерной клинической картины в сочетании с выраженной (обычно более 4 ммоль/л) гиперкальциемией. Характерны гипокалиемия (2,6–2,2 ммоль/л), гипофосфатемия, гипомагниемия, гипоальбуминемия.

Начальным этапом диагностики первичного гиперПТ является совокупная оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных. С учетом значительного преобладания в настоящее время скрытых и малосимптомных форм первичного гиперПТ решающее значение в диагностике этого заболевания приобретает одновременная оценка кальциевого обмена и секреции ПТГ, что является достаточным для верификации диагноза в подавляющем большинстве случаев. Последующим и наиболее сложным этапом диагностики гиперПТ является локализация одной или нескольких измененных ПЩЖ с помощью современных методов визуализации, что определяет адекватность последующего хирургического вмешательства.

Исследование крови на содержание кальция должно быть проведено у всех пациентов, имеющих клиническую симптоматику, сходную с первичным гиперПТ, а также у больных с нефролитиазом (особенно рецидивирующим) и кальциевым составом камней.

Лабораторная диагностика первичного гиперПТ основывается на выявлении сохраняющейся гиперкальциемии ($> 2,7$ ммоль/л общего кальция и $> 1,3$ ммоль/л — ионизированного кальция), характерной для 90% больных первичным гиперПТ, или «высоко-нормального» уровня кальция в крови ($2,5$ – $2,6$ ммоль/л) на фоне нормального или повышенного уровня ПТГ в крови.

Дополнительными, менее специфичными лабораторными показателями при первичном гиперПТ являются уровни неорганического фосфора, ЩФ, остеокальцина в крови, а также экскреция кальция и фосфора, оксипролина и цАМФ с мочой.

Для больных первичным гиперПТ характерным является гипофосфатемия ($< 0,7$ ммоль/л), которая выявляется примерно в половине случаев, повышение в $1,5$ – 5 раз активности ЩФ и в 5 – 20 раз — остеокальцина в крови. Уровень кальция в моче может быть повышенным или нормальным. Для гиперкальциемий, не связанных с повышенной секрецией ПТГ, характерна повышенная экскреция кальция, поэтому нормальный уровень кальциурии на фоне гиперкальциемии более характерен для первичного гиперПТ, чем изолированное повышение экскреции кальция.

Рентгенологическим признаком первичного гиперПТ является остеопороз различной степени выраженности. Характерными рентгенологическими признаками являются истончение кортикального слоя костей, появление деформаций, вздутий и выпячиваний. Наиболее часто выявляются признаки субпериостальной резорбции,

наиболее отчетливые в костях кистей. Выделяют три основных типа рентгенологических изменений в костях скелета: остеопоротический, классический (при котором остеопороз сочетается с кистами, деформациями, фиброзно-кистозным остеоитом) и педжетоидный (компактный слой кости не истончен, неравномерен по толщине, в костях черепа выявляется «ватный» рисунок).

При выполнении УЗИ почек и внутривенной урографии выявляются конкременты в почках и мочевыводящих путях и/или нефрокальциноз. С помощью ЭхоКГ можно выявить кальцинаты в миокарде и гипертрофию миокарда левого желудочка сердца.

На ЭКГ при гиперкальциемии выявляются брадикардия, уширение комплекса *QRS*, изменения зубца *T*, который может быть сглаженным, двухфазным или отрицательным, укорочение интервала *QT* (величина которого обратно пропорциональна степени гиперкальциемии, за исключением случаев выраженной гиперкальциемии, когда, напротив, наблюдается удлинение зубца *T*), появление отчетливого зубца *U*. Гиперкальциемия может приводить к нарушению атриовентрикулярной проводимости и мерцанию предсердий.

После установления факта гиперпаратиреоза осуществляется поиск источника гиперсекреции ПТГ. С целью визуализации ПЩЖ используются различные неинвазивные и инвазивные методы, основными из которых являются: УЗИ, сцинтиграфия, МРТ, ангиографическое исследование.

Ультразвуковое исследование ПЩЖ является доступным и высокоинформативным методом визуализации у больных гиперПТ, если ПЩЖ прилегают к ЩЖ или расположены внутри нее; МРТ наиболее полезна при поиске эктопически расположенных ПЩЖ, особенно в средостении; сцинтиграфия позволяет получать наилучшие результаты при множественных аденомах ПЩЖ, имеющих обычное или атипичное расположение, а основным показанием к применению селективной венозной катетеризации с забором проб крови для определения уровня ПТГ является отрицательный или сомнительный результат использования неинвазивных методов локализации ПЩЖ.

Выбор метода визуализации ПЩЖ зависит от опыта хирурга и медицинского коллектива в целом, технической оснащенности лечебного учреждения, особенностей течения заболевания и состояния больного (рецидивирующий или впервые выявленный гиперПТ, наличие сопутствующей соматической патологии и т.д.).

Рекомендуется начинать обследование больных гиперПТ с УЗИ и скинтиграфии, с последующим (при необходимости) проведением МРТ. Диагноз считается верифицированным при совпадении положительных результатов двух различных исследований.

Если неинвазивные методы оказались малоинформативными, последовательно используются прицельная биопсия подозрительного образования под контролем УЗИ или КТ, ангиография и селективная катетеризация вен со взятием проб крови для определения уровня ПТГ.

Дифференциальная диагностика. При классическом варианте с развернутой клинической картиной заболевания диагноз первичного гиперПТ обычно не вызывает существенных затруднений. В ряде случаев приходится проводить дифференциальный диагноз с метаболическими остеопатиями и болезнью Педжета. При латентном течении болезни со стертой клинической симптоматикой первичный гиперПТ необходимо дифференцировать от целого ряда заболеваний и патологических состояний, протекающих с синдромом гиперкальциемии и изменениями в костной ткани (табл. 4.4).

Семейная доброкачественная гиперкальциурия является редким заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, при котором вследствие инактивирующих мутаций гена рецепторов ПТГ ионы кальция связываются с ними хуже, чем в норме, что приводит к гиперсекреции ПТГ и усилению реабсорбции кальция в почечных канальцах в сочетании с гиперкальциемией. Характерными особенностями, отличающими это заболевание от первичного гиперПТ, являются следующие: наличие гиперкальциемии у близких родственников, раннее (до 10-летнего возраста) выявление гиперкальциемии, сниженная экскреция кальция с мочой и нормальный или слегка повышенный уровень ПТГ в крови, отсутствие изменений в ПЩЖ.

Наиболее часто в клинической практике приходится сталкиваться с паранеопластической гиперкальциемией (ПГК), которая возникает в 10–15% случаев злокачественных новообразований и может быть гуморальной вследствие секреции опухолью ПТГ (редко), ПТГ-подобных пептидов (чаще) и $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ или остеолитической, когда опухоли костной ткани, костного мозга или метастазы в костях выделяют факторы (интерлейкин-1 α и -1 β , фактор некроза опухолей, трансформирующие факторы роста α и β), активирующие остеокласты и усиливающие резорбцию кости. Гуморальная

Таблица 4.4

Причины гиперкальциемии

Механизм	Заболевания и патологические состояния
Усиленное вымывание кальция из костей	Первичный гиперпаратиреоз Злокачественные опухоли, секретирующие ПТГ-подобные пептиды или цитокины Метастазы в кости Длительная иммобилизация Тиреотоксикоз Гипервитаминоз А Болезнь Педжета Метафизарная хондродисплазия
Усиленное всасывание кальция в кишечнике	Гипервитаминоз D Гранулематозы Злокачественные опухоли, секретирующие $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$
Пониженная экскреция кальция почками	Семейная доброкачественная гиперкальциурия Тяжелый гиперпаратиреоз новорожденных Синдром Бернета (молочно-щелочной) Острая почечная недостаточность
Пониженное поглощение кальция костной тканью	Интоксикация алюминием
Псевдогиперкальциемия	Макроглобулинемия Миеломная болезнь Гиперальбуминемия
Другие причины	Надпочечниковая недостаточность Феохромоцитома Парентеральное питание Лечение тиазидными диуретиками Лечение препаратами лития Лечение эстрогенами, антиэстрогенами

ПГК чаще всего встречается при плоскоклеточном раке легкого, почек и мочевого пузыря. Остеолитическая ПГК встречается при метастазах рака молочной железы, миеломной болезни, лимфомах, лейкозах.

Основным дифференциальным признаком при ПГК является сниженный или неопределяемый уровень ПТГ в крови на фоне гиперкальциемии. В последние годы появилась возможность определять в крови ПТГ-подобные пептиды, уровень которых значи-

тельно повышен при гуморальной ПГК и соответствует норме при первичном гиперПТ.

Лечение. Разнообразие особенностей патогенеза и течения первичного гиперПТ, а также местоположения измененных ПЩЖ является причиной существования различных подходов к лечению данного заболевания. На современном этапе в лечении больных первичным гиперПТ используются методы хирургического лечения, которые могут быть традиционными или малоинвазивными, а также консервативная терапия. В отдельных случаях может быть использована чрескожная этаноловая деструкция паратиромы под контролем УЗИ.

Наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом лечения первичного гиперПТ является паратиреоидэктомия, которая выполняется у всех больных с клинически манифестными формами данного заболевания. Эффективность оперативного лечения больных первичным гиперПТ в специализированных стационарах составляет около 95%.

В случаях бессимптомного первичного гиперПТ паратиреоидэктомия показана в следующих ситуациях:

- ◆ возраст пациента менее 50 лет;
- ◆ невозможность динамического врачебного наблюдения за больным;
- ◆ уровень общего кальция в сыворотке крови, превышающий верхнюю границу нормы более чем на 0,25 ммоль/л (1 мг%);
- ◆ суточная экскреция кальция более 10 ммоль/сут (400 мг/сут) и более;
- ◆ снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (по экскреции креатинина) на 30% и более;
- ◆ наличие таких осложнений, как остеопороз, нефрокальциноз или выраженные психоневрологические нарушения.

Объем операции определяется характером изменений в ПЩЖ, выявленных при топической диагностике, а также в процессе двухсторонней ревизии. При солитарной аденоме производится ее удаление с сохранением остальных морфологически неизмененных ПЩЖ. В случае изменений более чем в двух ПЩЖ, удаляются три с половиной ПЩЖ с оставлением примерно 50–60 мг железистой ткани. При гиперплазии всех ПЩЖ, семейных случаях первичного гиперПТ, особенно при выявлении признаков синдромов МЭН, больным показано удаление всех четырех ПЩЖ

с последующей аутотрансплантацией железистой ткани в мышцы предплечья.

Для оценки радикальности хирургического вмешательства при первичном гиперПТ рекомендуется использовать экспресс-исследование ПТГ в крови в ходе оперативного вмешательства. В случае радикально выполненной операции через 15 мин после удаления солитарной аденомы отмечается снижение уровня ПТГ на 80% и более. Недостаточное снижение уровня ПТГ в крови у больных с первичным гиперПТ свидетельствует о необходимости более тщательной ревизии ПЩЖ и расширении объема операции.

После радикально выполненной паратиреоидэктомии всех ПЩЖ в течение первых двух суток в большинстве случаев развивается бессимптомная или клинически выраженная гипокальциемия. У части больных, особенно с тяжелой гиперкальциемией при таком объеме операции развивается «синдром голодных костей», который проявляется выраженной преходящей гипокальциемией, связанной с быстрым захватом кальция остеобластами. К другим возможным осложнениям радикальной паратиреоидэктомии относятся стойкий гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва.

В тех случаях, когда больным первичным гиперПТ оперативное лечение не показано (больные с бессимптомным первичным гиперПТ, не соответствующие критериям указанным выше, а также имеющие противопоказания к оперативному вмешательству или отказывающиеся от него), рекомендуется проведение консервативной терапии, которая включает выполнение мероприятий, предупреждающих резкое повышение уровня кальция в крови больных, а также назначение им лекарственных средств, направленных на уменьшение выраженности остеопороза.

Больным с первичным гиперПТ, которым не показана операция, рекомендуется избегать гиподинамии и дегидратации, принимать достаточное количество жидкости. Им запрещено назначать тиазидовые диуретики и сердечные гликозиды. Так как получены данные о том, что низкое потребление кальция с пищей стимулирует секрецию ПТГ, больным рекомендуется достаточный прием препаратов кальция (1–1,2 г/сут) и витамина D (400–600 МЕ/сут).

С целью снижения риска прогрессирующего снижения минеральной плотности кости таким пациентам рекомендуется назначать средства для лечения остеопороза. Женщинам в постменопаузе

показана заместительная терапия эстрогенами (0,625–1,25 мг/сут конъюгированных эстрогенов или 30 мкг этинилэстрадиола), которые снижают активность остеокластов и уменьшают резорбцию костной ткани. К другим препаратам, которые могут использоваться у больных первичным гиперПТ, относятся кальцитонин (вводится подкожно по 50–100 ЕД ежедневно или через день в течение 3–4 недель) и бифосфонаты (памидронат, алендронат). Алендронат используется в дозе 10 мг 1 раз в день, возможно его использование вместе с эстрогенами.

Интенсивная терапия при развитии *гиперкальциемического криза* включает регидратацию и восстановление ОЦК, устранение гиперкальциемии, восстановление электролитных нарушений, ликвидацию действия провоцирующих факторов (отмена лекарственных средств, вызывающих гиперкальциемию — витаминов D и A, эстрогенов, тиазидных диуретиков, всасывающихся антацидов и др.).

С целью регидратации проводятся внутривенные инфузии кристаллоидных растворов, 5% раствора глюкозы и плазмозаменителей.

Устранение гиперкальциемии достигается стимуляцией выведения кальция с мочой, подавлением активности остеокластов и выхода кальция из костного депо, уменьшением связывания кальция в кишечнике, а также инактивацией кальция в кровотоке (табл. 4.5).

При тяжелой почечной недостаточности, сердечной недостаточности, а также угрожающей жизни гиперкальциемии показано проведение гемодиализа или перитонеального диализа. Данные методы позволяют быстро снизить уровень кальция до безопасных значений. Во время диализа необходимо контролировать показатели гемодинамики, так как быстрое снижение уровня кальция в крови может вызвать гипотензивную реакцию.

Диспансерное наблюдение за больными с бессимптомным первичным гиперПТ должно включать исследование уровня кальция и креатинина в крови 2 раза в год и выполнение денситометрии (позвоночник, бедро, предплечье) 1 раз в год.

Профилактика. Мер первичной профилактики гиперПТ не существует. Вторичная профилактика заключается в своевременной диагностике первичного гиперПТ во избежание развития гиперкальциемического криза.

Прогноз при своевременно выполненном оперативном вмешательстве благоприятный. У 25% пациентов с бессимптомным гиперПТ при наблюдении в течение 10 лет появляются показания для

Таблица 4.5

Принципы и методы лечения гиперкальциемического криза

Направления	Методы, препараты	Схема применения
Увеличение экскреции кальция	Регидратация, форсированный диурез	0,9% раствор NaCl и 5% раствор глюкозы крови (3 : 1–4 : 1) в/в капельно 3–4 л в течение 3 ч
		Лазикс в/в по 80–160 мг
Подавление костной резорбции	Кальцитонин	5–10 ЕД/кг/сут в 500 мл физраствора в/в капельно в течение 6 ч 1–2 сут
	Бифосфонаты	Памидронат 60–90 мг в 250 мл физраствора в/в каждые 24 ч
Связывание кальция в кровотоке	Комплексообразующие препараты	Этилендиаминтетрауксусная кислота (трилон Б) 50–70 мг/кг м. т. в 400 мл 5% раствора глюкозы в/в капельно в течение 4–6 ч 1 раз в день до 3–6 дней
Уменьшение всасывания кальция в кишечнике	Глюкокортикоиды	Преднизолон 30–90 мг/сут в/в капельно

оперативного лечения. При гиперкальциемическом кризе прогноз серьезный, летальность достигает 60%.

4.3. Гипопаратиреоз

Гипопаратиреоз (гипоПТ) — симптомокомплекс, вызываемый неадекватной выработкой или дефектом активности ПТГ, приводящий к гипокальциемии с характерными клиническими проявлениями в виде тетании.

Встречается примерно у 0,2–0,3% населения, в большинстве случаев гипоПТ страдают женщины.

Классификация. Существует этиопатогенетическая классификация гипопаратиреоза, отражающая многообразие причин, приводящих к постоянному или транзиторному снижению паратиреоидной функции (табл. 4.6).

Таблица 4.6

Классификация гипопаратиреоза

1. Врожденное недоразвитие или отсутствие ПЩЖ
2. Идиопатический гипопаратиреоз (аутоиммунного происхождения): а) изолированное поражение ПЩЖ; б) в рамках синдрома полигландулярной недостаточности или кандидо-эндокринного синдрома
3. Послеоперационный гипопаратиреоз: а) удаление ПЩЖ б) нарушение кровоснабжения и иннервации ПЩЖ
4. Лучевые повреждения ПЩЖ (лучевая терапия, лечение радиоактивным йодом)
5. Кровоизлияние или инфаркт ПЩЖ
6. Инфекционные поражения ПЩЖ
7. Поражение ПЩЖ метастатическим или гранулематозным процессом

МКБ-10: E20.0 — идиопатический гипопаратиреоз, E20.1 — псевдогипопаратиреоз.

Этиология и патогенез. Наиболее часто в клинической практике встречается послеоперационный гипоПТ. В силу анатомической близости при операции на ЩЖ ПЩЖ могут быть удалены или повреждены. Нарушение функции одной или нескольких ПЩЖ желез после операции приводит к снижению секреции ПТГ и развитию заболевания.

ГипоПТ аутоиммунного генеза, который часто называется *идиопатическим гипопаратиреозом*, встречается как у детей, так и у взрослых. При обследовании выявляются антитела в сыворотке крови к антигенам как тканей ПЩЖ, так и других органов и желез (яичники, надпочечники, ПЖ, желудок и др.). Идиопатический гипоПТ сочетается с явлениями гипотиреоза, гипокортицизма, гипогонадизма, а также с гепатитом, кандидамикозом.

Широкое применение радиоактивного йода для лечения ДТЗ или рака ЩЖ приводит к тому, что, хотя ПЩЖ обычно резистентны к облучению, однако у некоторых больных через несколько месяцев или недель после радиоизотопной терапии возникает гипоПТ различной степени.

ГипоПТ может развиваться также вследствие поражения ПЩЖ различными патологическими процессами (туберкулез, саркоидоз, амилоидоз, гемохроматоз и др.). Изредка гипоПТ бывает связан с поражением ПЩЖ метастатическим опухолевым процессом.

Недостаток ПТГ приводит к снижению концентрации кальция в крови (гипокальциемии), обусловленного снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах и повышению содержания фосфора в крови (гиперфосфатемии) вследствие снижения фосфатурического действия ПТГ на почки (рис. 4.1).

Симптомы гипоПТ непосредственно связаны с недостатком кальция крови. В генезе гипокальциемии важную роль играет уменьшение синтеза в почках активного метаболита витамина D – 1,25 (ОН₂)D. Нарушение электролитного баланса сопровождается изменением ионной проницаемости клеточных мембран и электрохимических процессов в нервных синапсах. В результате нервно-мышечная возбудимость и общая вегетативная реактивность возрастают, что обуславливает повышенную судорожную готовность. Возможно развитие процессов кальцификации в стенках крупных артерий, реберных хрящах и внутренних органах.



Рис. 4.1. Патогенез гипопаратиреоза

Клиническая картина. Симптомы гипоПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений, таких как дрожь и покалывание в кистях, пальцах и мимических мышцах, до тяжелых мышечных спазмов, тетании и генерализованных судорог (последние случаи довольно редки).

Приступ тетании возникает спонтанно либо провоцируется механическим или акустическим раздражением, или гипервентиляцией. Начинается внезапно или с предвестников (общая слабость, мышечная боль, парестезии в области лица, конечности), затем присоединяются фибриллярные подергивания отдельных мышц, переходящие в тонические или клонические судороги. Судороги мышц верхних конечностей характеризуются преобладанием действия мышц, осуществляющих сгибание, и рука принимает характерную позицию — «рука акушера». При судорогах мышц нижних конечностей преобладает действие мышц, осуществляющих разгибание конечностей и подошвенное сгибание («конская стопа»). Судороги мышц лицевой мускулатуры сопровождаются тризмом, судорогами век, характерной сардонической улыбкой или «рыбьим ртом». Мышечные судороги очень болезненны. Сознание больного во время приступа тетании обычно сохранено. Нарушаются функции вегетативной нервной системы. Потоотделение, бронхоспазм, почечная и печеночная колика (вследствие спазма гладкой мускулатуры почечных лоханок, мочеточников и сфинктера Одди) нередко представляют серьезную угрозу жизни, особенно в детском возрасте. Вовлечение в судорожный процесс мышц сосудов может сопровождаться явлениями стенокардии, мигрени или синдрома Рейно.

Диагностика. Диагноз явной формы гипоПТ не представляет трудности. Он основывается на данных анамнеза (предшествующая операция на щитовидной или на паращитовидных железах, облучение головы и шеи), клинической картины (наличие судорожных приступов, которые легко купируются введением препаратов кальция) и на результатах лабораторных исследований (рис. 4.2).

Лабораторные критерии диагностики гипопаратиреоза:

- ◆ уровень общего кальция сыворотки ниже 2 ммоль/л;
- ◆ ионизированный кальций ниже 1 ммоль/л;
- ◆ гиперфосфатемия;
- ◆ гипокальциурия;
- ◆ снижение уровня ПТГ сыворотки крови;
- ◆ снижение экскреции цАМФ с мочой.

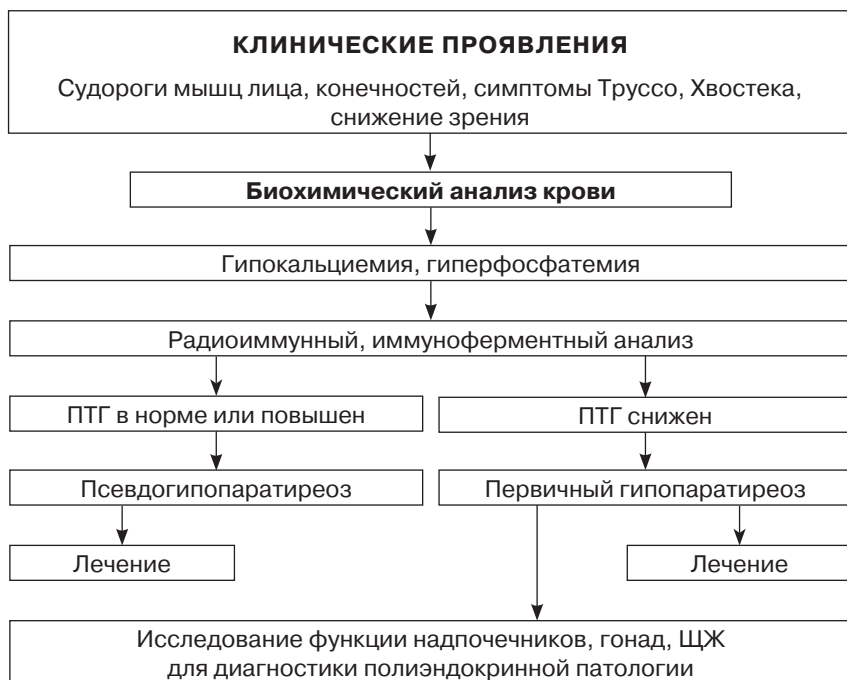


Рис. 4.2. Алгоритм диагностики гипопаратиреоза

Наиболее характерными рентгенологическими признаками гипоПТ считаются повышение минеральной плотности костей и кальцификация базальных ганглиев головного мозга.

При ЭКГ-исследовании выраженная гипокальциемия проявляется удлинением интервала $Q-T$, что отражает замедленное начало процессов реполяризации в миокарде.

Различают латентную и явную формы гипоПТ. Латентный гипоПТ не имеет внешних симптомов и выявляется лишь при действии провоцирующих факторов или специальном исследовании. Провоцирующими факторами могут служить стрессы, инфекции, интоксикации, обильные менструации, беременность, лактация.

Повышенная судорожная готовность при латентной тетании может быть выявлена с помощью провокационных проб, основанных на симптомах повышения возбудимости двигательных нервов.

1. Симптом Хвостека — судорожное сокращение мимических мышц при поколачивании в точке выхода лицевого нерва

(III степень — сокращение всех мимических мышц на стороне постукивания; II степень — сокращение мышц в области крыла носа и угла рта; I степень — сокращение мимической мускулатуры только в области угла рта).

2. Симптом Труссо — судорожное сокращение мышц кисти в виде «руки акушера» через 1–2 мин после сдавливания плеча жгутом или пневматической манжетой.
3. Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы века при поколачивании у наружного края глазницы.
4. Симптом Шлезингера — развитие судорог в разгибательных мышцах бедра и супинация стопы при быстром сгибании ноги в тазобедренном суставе с выпрямленным коленным суставом.

Для выявления латентной формы тетании применяется проба с гипервентиляцией легких. Развивающийся под влиянием гипервентиляции легких алкалоз приводит к снижению концентрации ионизированного кальция, появлению у больных симптомов Хвостека и Труссо.

Выделяют пять степеней тяжести течения гипоПТ по уровню кальция в сыворотке крови, коррелирующих с выраженностью клинических проявлений:

- ◆ легкий гипопаратиреоз (I и II степень) — уровень общего кальция в сыворотке крови $< 2,1$ ммоль/л ($< 8,5$ мг/дл);
- ◆ тяжелый гипопаратиреоз (III–V степень) — уровень кальция в сыворотке крови $1,8–1,6$ ммоль/л ($7,5–6$ мг%).

Дифференциальная диагностика. Актуальным диагностическим вопросом для клинициста является распознавание гипоПТ среди других причин развития гипокальциемии и судорожного синдрома.

Основные причины гипокальциемии

1. При нормальном уровне ионизированного кальция (т.е. гипокальциемия вследствие сниженного содержания кальцийсвязывающих белков):
 - а) нефротический синдром;
 - б) цирроз печени;
 - в) нарушение питания и хронические заболевания;
 - г) нарушения всасывания белка.
2. При сниженном уровне ионизированного кальция:
 - а) эндокринно-метаболические причины:
 - гипопаратиреоз: послеоперационный, аутоиммунный;
 - недостаточность магния;

- синдром голодных костей (после паратиреоидэктомии);
 - псевдогипопаратиреоз;
 - лекарственные вещества: бифосфонаты, фосфат, антинеопластические средства;
- б) недостаточность или нарушения метаболизма витамина D:
- недостаточность потребления или инсоляции;
 - нарушение всасывания жирорастворимых витаминов;
 - противосудорожная терапия;
 - хронические заболевания печени;
 - почечная недостаточность;
- в) острый панкреатит.

Основные причины судорожного синдрома

I. Метаболического происхождения:

1) гипокальциемия:

- а) недостаточная мобилизация кальция (гипоПТ, псевдогипоПТ);
- б) неполное всасывание (синдром мальабсорбции, поносы);
- в) гиповитаминоз D (экзогенный, рахит, остеомалация, лактация);
- г) повышенная потребность в кальции (беременность);
- д) хроническая почечная недостаточность;

2) алкалоз:

- а) гипервентиляционный;
- б) гастрогенный (при рвоте);

3) гипогликемия;

4) гипомагниемия.

II. Органического происхождения:

- 1) спазмофилия (наследственное заболевание, усугубляющееся гипокальциемией и алкалозом);
- 2) генуинная эпилепсия;
- 3) инфекции (столбняк, бешенство);
- 4) гипертермия.

Лечение. Терапия гипоПТ направлена на повышение содержания кальция и снижение концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови. В длительном, практически пожизненном лечении используются витамин D или его активные метаболиты.

Острую тяжелую форму гипокальциемической тетании прежде всего лечат внутривенными вливаниями солей кальция (10% раствор глюконата или хлорида кальция) (табл. 4.7). Вводят внутривенно струйно или капельно 20–50 мл этого раствора (в 5% растворе глюкозы после купирования приступа). Эффект однократного введения сохраняется 6–8 ч, поэтому требуются повторные инъекции или капельное введение.

Таблица 4.7

**Причины развития, клинические признаки
и лечение острой гипокальциемии**

Провоцирующие факторы	<ul style="list-style-type: none"> ◆ травмы ◆ инфекции ◆ эмоциональные стрессы ◆ менструальный период ◆ тяжелая физическая нагрузка с гипервентиляцией ◆ осенне-зимний период
Симптоматика	<ul style="list-style-type: none"> ◆ непрерывные или чередующиеся типичные судороги, характерные для гипопаратиреоза ◆ тяжелые спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов: кишечные, печеночные, почечные колики, бронхоспазм, ларингоспазм ◆ нарушения зрения ◆ в наиболее тяжелых случаях расстройства сознания вплоть до комы
Осложнения	<ul style="list-style-type: none"> ◆ контрактура сердца (фатальное осложнение) ◆ асфиксия на фоне ларингоспазма ◆ эклампсия
Медикаментозная терапия	<ul style="list-style-type: none"> ◆ медленное в/в струйное введение (в течение одной минуты) 10% раствора глюконата кальция 10 мл, а затем переходят на в/в капельное введение 10 мл 10% раствора глюконата кальция в 5% растворе глюкозы 500 мл в течение 4–6 ч ◆ мониторинг за уровнем кальция в крови. Необходимо достигнуть уровня кальция в крови 7,5 мг/дл и выше, но не более 10–11 мг/дл (> 2 ммоль/л и $< 2,7$ ммоль/л). После чего перейти на прием препаратов кальция внутрь 200–400 мг через каждые 2 ч ◆ если при переходе на прием кальция внутрь уровень его в крови снижается менее 7,5 мг/дл, переходят вновь на капельное в/в введение глюко-

	<p>ната кальция. Терапия препаратами витамина D начинается одновременно с переходом на прием кальция внутрь</p> <ul style="list-style-type: none">◆ при наличии судорог показаны противосудорожные препараты: фенобарбитал, фениитоин и другие◆ при выявлении гипомagneзмии вводится в/в капельно хлорид магния 0,25 ммоль/кг в 500 мл физиологического раствора в течение 4 ч
--	---

Больным, получающим сердечные гликозиды, инфузии кальция необходимо проводить с осторожностью (медленно и под контролем ЭКГ). Если позволяет состояние больного, сразу назначают препараты витамина D или соли кальция внутрь. Препараты кальцитриола могут вводиться внутривенно в дозе 1 мкг.

При транзиторном гипоПТ (после тиреоидэктомии или операций на ПЩЖ) для профилактики гипокальциемии достаточно принимать препараты кальция внутрь в дозе 1–2 г/сут.

После операции по поводу тяжелого гиперПТ может возникнуть резко выраженная гипокальциемия с повышением активности ЩФ вследствие быстрого поглощения кальция костной тканью (синдром «голодных костей»). В таких случаях требуется парентеральное введение солей кальция в течение 3–4 дней (до 1 г/сут) одновременно с приемом внутрь препаратов кальция и витамина D.

Поддерживающая (заместительная) терапия при гипоПТ включает назначение внутрь солей кальция (1–2 г/сут) и препаратов витамина D (табл. 4.8). При выборе препаратов кальция необходимо учитывать содержание элемента в лекарственной форме.

При подборе дозы препаратов кальция сначала еженедельно, а затем 1 раз в 2–3 мес. контролируют уровень кальция в крови и мочи. Появление выраженной гиперкальциурии может свидетельствовать об образовании камней в почках. При необходимости назначения высоких доз витамина D следует добавлять тиазидные диуретики, препятствующие уролитиазу. При возникновении гиперкальциемии на фоне лечения гипоПТ необходимы отмена солей кальция и уменьшение дозы витамина D.

Трансплантация может быть методом лечения и профилактики гипоПТ только в случаях пересадки собственных ПЩЖ после их удаления по поводу гиперпаратиреоза или при тотальной тиреоидэктомии. Аллотрансплантация, несмотря на техническую

Таблица 4.8

Лечение хронической гипокальциемии

Цель	Отсутствие тетании Достижение стойкой нормокальциемии
Методы	Диета Медикаментозное лечение: ◆ препараты кальция ◆ препараты витамина D ◆ препараты ПТГ Хирургическое лечение
Диета	Необходимо употреблять продукты, богатые кальцием и избегать продуктов с высоким содержанием фосфатов
Препараты кальция	Предпочтение отдается препаратам цитрата кальция для приема внутрь от 1,5 до 3 г/сут
Препараты витамина D	Используют 4 группы препаратов витамина D: 1) витамин D ₃ — холекальциферол в дозе 50 000–200 000 ЕД в день; 2) витамин D ₂ — эргокальциферол в дозе 50 000–200 000 ЕД в день; 3) структурные аналоги витамина D ₂ — дигидротаксистерол, тахистин или АТ-10 в дозе 0,5–1 мг в день; 4) активные метаболиты витамина D — 1 α ОНD ₃ (α -кальцидол, α — D ₃ -Teva и оксидевит) в дозе 1–3 мкг или 1,25(ОН) ₂ D ₃ (кальцитриол, рокатрол) в дозе 0,5–2 мкг в день
Препараты ПТГ	В перспективе могут применяться парентерально, однако в настоящее время еще не одобрены в качестве стандарта терапии

выполнимость, обусловленную наличием практически у каждого человека «запасных» ПЩЖ, в настоящее время не применяется по причине резко выраженной реакции отторжения, преодолеть которую пока не удавалось, за исключением случаев, когда донорами становились монозиготные близнецы больных.

Диспансерное наблюдение. Необходимо регулярное определение показателей общего и свободного кальция сыворотки крови 1 раз в 2–3 мес. и наблюдение эндокринолога для контроля за компенсацией и коррекции терапии; 1 раз в 6 мес. рекомендуется осмотр офтальмолога для исключения возможности развития и прогрессирования катаракты. По показаниям выполняют контрольную рентгенографию черепа или КТ головного мозга для исключения кальцификации базальных ганглиев.

Профилактика. Для предотвращения развития гипоПТ все операции на щитовидной и паращитовидных железах должны производиться только в специализированном стационаре хирургом, имеющим достаточный опыт таких вмешательств. Профилактика гипокальциемического криза заключается в тщательном контроле за уровнем общего и ионизированного кальция сыворотки в периоды воздействия стрессорных факторов.

Прогноз и трудоспособность. Прогноз для жизни при гипоПТ благоприятный. Трудоспособность больных зависит от тяжести процесса и медикаментозной компенсации. При стабильном течении гипоПТ или его латентной форме противопоказаны работы, связанные со значительными механическими, термическими и электрическими воздействиями; противопоказано находиться на высоте и у движущихся механизмов, работать водителем общественного транспорта. Больные с частыми приступами тетании, стойкой патологией ЦНС и нарушениями зрения из-за катаракты, как правило, нетрудоспособны.

Тестовые вопросы к главе 4

1. Какой гормон секретируют ПЩЖ?

1. Паратгормон
2. Кальцитонин
3. Тироксин
4. Все перечисленные

Правильный ответ: 1

2. Сколько ПЩЖ наиболее часто имеется у человека?

1. 1
2. 2
3. 4
4. 8

Правильный ответ: 3

3. Какое звено обмена веществ регулирует ПТГ?

1. Углеводный обмен
2. Обмен железа
3. Обмен кальция и фосфора
4. Пуриновый обмен

Правильный ответ: 3

4. Каков основной эффект ПТГ на костную ткань?
1. Усиление активности остеокластов
 2. Увеличение синтеза коллагена
 3. Уменьшение активности остеокластов
 4. Увеличение активности остеобластов

Правильный ответ: 1

5. Каков основной эффект ПТГ на почечную ткань?
1. Снижение реабсорбции фосфата
 2. Увеличение реабсорбции фосфата
 3. Увеличение реабсорбции воды
 4. Уменьшение реабсорбции натрия

Правильный ответ: 1

6. Каков ведущий механизм развития гиперпаратиреоза?
1. Аплазия ПЩЖ
 2. Повреждение ПЩЖ
 3. Гиперплазия ПЩЖ
 4. Аденома ПЩЖ

Правильный ответ: 4

7. Множественные аденомы ПЩЖ чаще встречаются при:
1. Синдромах МЭН
 2. Аутоиммунных полиэндокринных синдромах
 3. Тиреотоксикозе
 4. Рахите

Правильный ответ: 2

8. Ведущий лабораторный синдром при гиперпаратиреозе:
1. Гиперкальциемия
 2. Гипокальциемия
 3. Гипокалиемия
 4. Гиперкалиемия

Правильный ответ: 1

9. Для поражения почек при гиперпаратиреозе наиболее характерно развитие:
1. Поликистоза
 2. Пиелонефрита
 3. Интерстициального нефрита

4. Нефрокальциноза и нефролитиаза

Правильный ответ: 4

10. Для поражения костей при гиперпаратиреозе характерно развитие:

1. Остеопороза
2. Остеосклероза
3. Множественных остеофитов
4. Ложных суставов

Правильный ответ: 1

11. Наиболее характерное проявление поражения ЖКТ при гиперпаратиреозе:

1. Эзофагит
2. Язва желудка
3. Язвенный колит
4. Желчнокаменная болезнь

Правильный ответ: 2

12. Нормальные значения общего кальция сыворотки крови:

1. 1–1,3 ммоль/л
2. 2–2,7 ммоль/л
3. 3–3,7 ммоль/л
4. 4–4,7 ммоль/л

Правильный ответ: 2

13. Нормальные значения ионизированного кальция сыворотки крови:

1. 1–1,3 ммоль/л
2. 2–2,7 ммоль/л
3. 3–3,7 ммоль/л
4. 4–4,7 ммоль/л

Правильный ответ: 1

14. Для первичного гиперпаратиреоза характерны:

1. Повышение ПТГ и гиперкальциемия
2. Снижение ПТГ и гипокальциемия
3. Повышение ПТГ и гипокальциемия
4. Снижение ПТГ и гиперкальциемия

Правильный ответ: 1

15. Основным методом лечения доброкачественной аденомы ПЩЖ является:

1. Медикаментозная терапия
2. Лучевая терапия
3. Хирургическая операция
4. Терапия радиоактивным йодом

Правильный ответ: 3

16. Наиболее частая причина гипопаратиреоза:

1. Врожденная аплазия ПЩЖ
2. Удаление ПЩЖ при операции
3. Облучение головы и шеи
4. Дефицит магния

Правильный ответ: 2

17. Ведущий лабораторный синдром при гипопаратиреозе:

1. Гиперкальциемия
2. Гипокальциемия
3. Гипокалиемия
4. Гиперкалиемия

Правильный ответ: 2

18. Поражение нервно-мышечной системы при гипопаратиреозе проявляется:

1. Мышечной слабостью
2. Миалгиями
3. Мышечными фибрилляциями и судорогами
4. Атрофией скелетных мышц

Правильный ответ: 3

19. Для симптома Хвостека характерно:

1. Сокращение мышц брюшного пресса
2. Сокращение мимических мышц
3. Сокращение мышц стопы
4. Спазм мышц кисти

Правильный ответ: 2

20. Для симптома Труссо характерно развитие:

1. «Конской стопы»
2. «Руки акушера»

3. «Контрактуры Дюпюитрена»

4. «Петушиной походки»

Правильный ответ: 2

21. Для гипопаратиреоза характерны:

1. Повышение ПТГ и гиперкальциемия

2. Снижение ПТГ и гипокальциемия

3. Повышение ПТГ и гипокальциемия

4. Снижение ПТГ и гиперкальциемия

Правильный ответ: 2

22. Основным методом лечения доброкачественной аденомы ПЩЖ является:

1. Медикаментозная заместительная терапия

2. Лучевая терапия

3. Хирургическая операция

4. Терапия радиоактивным йодом

Правильный ответ: 1

23. Препараты выбора для заместительной терапии гипопаратиреоза:

1. Препараты кальция и витамина D

2. Препараты ПТГ

3. Препараты кальцитонина

4. Препараты T_4

Правильный ответ: 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

5.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

Поджелудочная железа (лат. *pancreas*) (ПЖ) является второй по величине пищеварительной железой и одновременно выполняет важные эндокринные функции. Она расположена в брюшной полости, лежит на уровне тел 1–2 поясничных позвонков позади желудка, от которого отделяется сальниковой сумкой. Поджелудочная железа взрослого человека в среднем весит 80–100 г. Ее длина составляет 14–18 см, ширина — 3–9 см, толщина — 2–3 см. Железа имеет тонкую соединительнотканную капсулу и снаружи покрыта брюшиной. В железе выделяют головку, тело и хвост. Кровообращение железы осуществляется передней и задней верхними и нижней панкреатодуоденальными артериями, а также панкреатическими ветвями селезеночной артерии. Венозный отток происходит через селезеночную, верхнюю и нижнюю брыжеечные, а также левую желудочную вены.

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

Эндокринная часть ПЖ представлена скоплениями эпителиальных клеток — инсулоцитов, которые получили название панкреатических островков (островки Лангерганса).

Островки отделены от экзокринной части ПЖ тонкими прослойками соединительной ткани, их величина составляет 0,1–0,3 мм, а общий вес не превышает $\frac{1}{100}$ массы железы. Больше всего островков расположено в хвосте ПЖ. Островки пронизаны кровеносными капиллярами, эндотелий которых имеет фенестры, облегчающие поступление гормонов из островковых клеток в кровь через перикапиллярное пространство. В островковом эпителии выделяют 5 типов клеток: α -клетки, β -клетки, δ -клетки, D1-клетки, PP-клетки.

α -клетки (альфа-клетки) вырабатывают глюкагон и составляют около 20–25% от всех инсулоцитов.

β -клетки (бета-клетки) секретируют инсулин и составляют основную массу клеток островка (70–75% от общего количества инсулоцитов).

δ -клетки (дельта-клетки) вырабатывают соматостатин. Они составляют 5–10% от всех островковых клеток.

D1-клетки (D1-агрирофильные клетки) и PP-клетки встречаются в островках в небольшом количестве и вырабатывают соответственно вазоактивный интестинальный полипептид (ВИП) и панкреатический полипептид (ПП).

Инсулин образуется в β -клетках ПЖ. Предшественником гормона является *проинсулин*, который состоит из 86 аминокислот и содержит в своей структуре А- и В-цепи инсулина и *С-пептид*. Проинсулин подвергается протеолитическому расщеплению в аппарате Гольджи инсулоцитов. При этом образуются эквимольные количества инсулина и С-пептида. Вместе с остатком небольшого количества проинсулина они поступают в везикулы, а в дальнейшем выделяются через перикапиллярное пространство в кровь под влиянием различных стимулов.

Инсулин состоит из А- (21 аминокислотных остатка) и В- (30 аминокислотных остатков) пептидных цепей. Часть инсулина находится в крови в свободном состоянии (*иммунореактивный инсулин*), а другая связывается с белками плазмы. В норме уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) сыворотки крови составляет 3–25 мкЕД/мл (22–179 пмоль/л) при определении методом радиоиммунного анализа.

Проинсулин имеет низкую биологическую активность и секретируется в небольших количествах. Обладая большим, чем у инсу-

лина, периодом полураспада, проинсулин накапливается в крови и составляет 15–20% циркулирующего ИРИ.

C-пептид не обладает биологической активностью, освобождается в кровь в равных количествах с инсулином и также имеет длинный период полураспада. Поэтому его концентрация в базальном состоянии (натощак) в 10–15 раз превышает концентрацию инсулина. Именно по концентрации C-пептида удобно оценивать секреторную функцию β -клеток. В сыворотке крови здоровых людей содержание C-пептида, определенное методом радиоиммунного анализа, варьирует от 0,5 до 3 нг/мл.

В норме за сутки вырабатывается 24–60 ЕД инсулина, что составляет от 0,6 до 1 ЕД/кг массы тела. Секретию инсулина стимулируют некоторые аминокислоты (лейцин, аргинин), вагусные влияния, но основным стимулятором является глюкоза. Регуляция секреции осуществляется по принципу обратной глюкозо-инсулиновой связи.

Различают базальную (фоновую) секрецию инсулина и секрецию, стимулированную глюкозой. *Базальная секреция* не связана с какими-либо стимулами, она осуществляется постоянно со скоростью 0,5–1 ЕД/ч (до 24 ЕД/сут) и поддерживает гомеостаз глюкозы в состоянии натощак (т.е. при голодании). Базальная секреция имеет пульсирующий характер с определенной амплитудой и периодичностью осцилляций. Физиологическое значение таких осцилляций заключается в восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов.

Глюкозостимулированная (болюсная) секреция инсулина обеспечивает утилизацию глюкозы после приема пищи и составляет от 1 до 2 ЕД на каждые 10–12 г принятых углеводов. Выделяют две фазы секреции инсулина в ответ на стимул: первая (быстрая или ранняя) длится 2–3 мин и заключается в выбросе в кровь уже синтезированного инсулина. Эта фаза инсулиновой секреции играет важную физиологическую роль, которая заключается в подготовке инсулинозависимых тканей к метаболизму глюкозы, в подавлении секреции глюкагона и продукции глюкозы печенью непосредственно после приема пищи, что препятствует значительному повышению постпрандиальной (в течение 2 ч после приема пищи) гликемии. Вторая фаза глюкозостимулированной секреции — более медленная и длится 25–30 мин. Она отражает непосредственную скорость продукции гормона.

На стимулированную глюкозой секрецию оказывают модулирующее влияние различные гормоны, пептиды и нейротрансмит-

теры. Стимулированную глюкозой секрецию инсулина усиливают глюкагон, желудочно-кишечные гормоны-секретогены (холецистокинин, гастрин, секретин, ГПП-1), опиоиды, β -адренэргические стимулы. Ингибирующее действие оказывают α -адренэргические влияния, адреналин, норадреналин, соматостатин, панкреостатин, островковый амилоидный полипептид-амилин, а также некоторые лекарства (тиазиды, диазоксид и др.).

Главный эффект инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через клеточную мембрану в *инсулинозависимых тканях* (печень, мышцы, жировая ткань), где происходит утилизация и запасание энергетических и пластических веществ из поступающей в организм пищи. К *инсулиннезависимым тканям* (в которых обмен глюкозы происходит без непосредственного участия инсулина) относятся почечная и нервная ткань, эндотелий сосудов, хрусталик, эритроциты.

Действие инсулина начинается с его связывания с α -субъединицей цитоплазматического рецептора, которая расположена на наружной поверхности клеточной мембраны. В ходе процесса связывания активируется фермент тирозинкиназа и происходит аутофосфоризация β -субъединицы рецептора, которая находится в цитоплазме. Далее следует каскад энзиматических реакций и изменение активности внутриклеточных систем, результатом которых является поступление глюкозы в клетку и ее метаболизм.

Количество и чувствительность цитоплазматических инсулиновых рецепторов связано с феноменом *down-regulation* (феномен регулируемого понижения), заключающегося в том, что по мере увеличения содержания инсулина в крови количество инсулиновых рецепторов и их чувствительность к гормону снижаются.

Транспорт глюкозы через клеточную мембрану происходит с помощью белков-транспортёров двух классов: *Na⁺-глюкозного транспортёра* (функционирует только в кишечнике и почках) и пяти изоформ мембранных белков — собственных транспортёров глюкозы (GLUT), расположенных в различных органах и тканях.

GLUT-1 (эритроцитарный тип). Образуется не только в эритроцитах, но и в эндотелиальных клетках, клетках гематоэнцефалического барьера и др. *GLUT-2 (печеночный тип)* синтезируется только в печени и β -клетках ПЖ. *GLUT-3 (мозговой тип)* содержится в нейронах мозга и многих других тканях. *GLUT-4 (мышечно-жировой тип)* осуществляет быстрый транспорт поступившей с пищей глюкозы в скелетные мышцы, миокард и жировую ткань. *GLUT-5 (кишечный тип)* преобладает в тонкой кишке и печени.

Эффекты инсулина многочисленны. Инсулин непосредственно воздействует на α -клетки ПЖ и тормозит секрецию глюкагона. Результатом действия инсулина на углеводный обмен является снижение уровня глюкозы в крови за счет стимуляции синтеза гликогена в мышцах и в печени, а также за счет подавления процессов глюконеогенеза и гликогенолиза.

Инсулин является мощным анаболическим гормоном, усиливающим синтез белков и липидов. Влияние инсулина на белковый обмен характеризуется торможением процессов протеолиза и стимулирующим эффектом на транспорт аминокислот через клеточную мембрану и синтез белка. Роль инсулина в липидном обмене определяется активацией процесса синтеза жиров и, напротив, подавлением липолиза (торможение активности гормоночувствительной липазы) и кетогенеза. Кроме того, инсулин оказывает влияние на почки, стимулируя реабсорбцию натрия в почечных канальцах.

В печени метаболизируется 40–60% циркулирующего в крови инсулина, а остальная часть гормона подвергается деградации в почках (под действием инсулиназы) и в жировой ткани (с помощью протеолитических ферментов). При почечной недостаточности инактивация инсулина почками уменьшается до 10% и менее, поэтому потребность в инсулине при хронической почечной недостаточности (ХПН) у больных диабетом снижается.

Глюкагон продуцируется α -клетками панкреатических островков, является одноцепочечным полипептидом, состоящим из 29 аминокислотных остатков. Секреция глюкагона резко возрастает при гипогликемии. Помимо глюкозы, в регуляции секреции глюкагона принимают участие соматостатин, аминокислоты, СЖК, симпатическая нервная система и гормоны ЖКТ. К *глюкагонзависимым* тканям относятся печень и жировая ткань. Глюкагон обладает выраженным контринсулярным действием, которое проявляется активацией процессов гликогенолиза и глюконеогенеза. При этом уровень глюкозы в крови повышается. Активируя гормоночувствительную липазу жировых клеток, глюкагон усиливает липолиз с повышением уровня СЖК и стимуляцией образования кетоновых тел в печени. Интенсификация гликогенолиза в сердечной мышце способствует увеличению сердечного выброса, расширению артериол, уменьшению периферического сосудистого сопротивления, а также усилению термогенеза. Под влиянием глюкагона повышается секреция инсулина, катехоламинов, СТГ,

кальцитонина и экскреция с мочой электролитов. Инактивация глюкагона происходит преимущественно в печени и почках под влиянием карбоксипептидазы, трипсина, химотрипсина и других протеолитических ферментов.

Соматостатин образуется в D-клетках ПЖ, переднем гипоталамусе и в меньших количествах — в ЖКТ, ЩЖ, сетчатке глаза. Основная биологическая роль соматостатина заключается в подавлении секреции некоторых тропных гормонов гипофиза (СТГ, АКТГ, ТТГ), желудочного сока, внутри- и внешнесекреторной функции ПЖ. Соматостатин снижает сократимость желчного пузыря и перистальтику кишечника, уменьшает активность парасимпатической нервной системы. Механизм клеточного действия соматостатина изучен недостаточно.

Панкреатический полипептид секретируется PP-клетками островков ПЖ, состоит из 36 аминокислотных остатков. Он оказывает стимулирующее действие на секрецию желудочного сока, а также подавляет секрецию ферментов ПЖ, являясь антагонистом холецистокинина. Физиологическим стимулятором ПП является пища (жиры, белки, углеводы). Секреция ПП возрастает также при стимуляции блуждающего нерва и введении гастрина, секретина и холецистокинина.

5.2. Сахарный диабет

Определение и классификация сахарного диабета

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, которая является результатом дефектов секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов (ВОЗ, 1999).

В основе развития хронической гипергликемии при СД лежит относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность, приводящая к нарушению не только углеводного, но и других видов обмена веществ с последующим поражением всех функциональных систем организма.

Код по МКБ-10 (табл. 5.1). Классификация

В 1999 г. экспертами ВОЗ была принята новая этиологическая классификация СД. Обоснованием для пересмотра ранее действующей классификации послужили накопленные за последние два десятилетия данные о генетических, иммунологических, метабо-

Таблица 5.1

**Извлечение из Международной статистической
классификации болезней (МКБ-10)**

E10 Инсулинозависимый СД (СД 1-го типа)	E11 Инсулиннезависимый СД (СД 2-го типа)
E10.0 Инсулинозависимый СД с комой	E11.0 Инсулиннезависимый СД с комой
E10.1 Инсулинозависимый СД с кетоацидозом	E11.1 Инсулиннезависимый СД с кетоацидозом
E10.2 Инсулинозависимый СД с поражением почек	E11.2 Инсулиннезависимый СД с поражением почек
E10.3 Инсулинозависимый СД с поражением глаз	E11.3 Инсулиннезависимый СД с поражением глаз
E10.4 Инсулинозависимый СД с неврологическими ослож- нениями	E11.4 Инсулиннезависимый СД с неврологическими ослож- нениями
E10.5 Инсулинозависимый СД с нарушениями перифери- ческого кровоснабжения	E11.5 Инсулиннезависимый СД с нарушениями перифери- ческого кровоснабжения
E10.6 Инсулинозависимый СД с другими уточненными осложнениями	E11.6 Инсулиннезависимый СД с другими уточненными осложнениями
E10.7 Инсулинозависимый СД с множественными ослож- нениями	E11.7 Инсулиннезависимый СД с множественными ослож- нениями
E10.8 Инсулинозависимый СД с неуточненными осложне- ниями	E11.8 Инсулиннезависимый СД с неуточненными осложне- ниями
E10.9 Инсулинозависимый СД без осложнений	E11.9 Инсулиннезависимый СД без осложнений
E13 Другие уточненные формы СД	
E14 Сахарный диабет неуточненный	
O24.4 Сахарный диабет, развившийся во время беременности (Гестационный СД)	

лических особенностях СД у разных категорий больных, которые позволили обособить отдельные подгруппы с четко установленными причинами и механизмами развития данного заболевания (табл. 5.2).

Таким образом, СД представляет собой неоднородную группу заболеваний, имеющих общий синдром — хроническую гипергликемию.

Таблица 5.2

**Классификация сахарного диабета
(ВОЗ, 1999 г.)**

1. Сахарный диабет 1-го типа (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)
 - А. Аутоиммунный
 - Б. Идиопатический
2. Сахарный диабет 2-го типа (с преимущественной инсулино-резистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулино-резистентностью или без нее)
3. Другие типы СД
 - А. Генетические дефекты функции β -клеток
 - Б. Генетические дефекты в действии инсулина
 - В. Болезни эндокринной части ПЖ
 - Г. Эндокринопатии
 - Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами
 - Е. Инфекции
 - Ж. Необычные формы иммуноопосредованного диабета
3. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом
4. Гестационный СД (возникающий во время беременности)

Сахарный диабет 1-го типа (прежнее название — инсулинозависимый сахарный диабет) обусловлен деструкцией β -клеток ПЖ, приводящей к абсолютному дефициту инсулина и к необходимости его пожизненного экзогенного введения. Распространенность заболевания среди населения — 16 на 100 000. Распространенность СД 1-го типа в общей популяции больных диабетом составляет около 10% и неодинакова в различных странах. Заболевание развивается в 75–80% случаев в возрасте до 30 лет (чаще у детей и в пубертатный период), в 20–25% случаев — позднее.

Сахарный диабет 2-го типа (прежнее название — инсулиннезависимый сахарный диабет) в общей структуре заболевания составляет 90–95%. Данная форма СД обусловлена резистентностью к инсулину и/или нарушением его секреции и в большинстве случаев в течение длительного времени не требует назначения инсулина. Распространенность СД 2-го типа среди населения составляет 5–7%. При этом фактическая распространенность в 2–3 раза превышает регистрируемую. Заболеваемость СД 2-го типа удваивается каждые 15–20 лет. Эксперты ВОЗ определили данное заболевание как эпидемию, развивающуюся среди взрослого населения. Уве-

личение распространенности СД 2-го типа связано прежде всего с образом жизни современного человека (гиподинамия, переизбыток). Самая высокая заболеваемость наблюдается среди населения развивающихся стран, а в индустриально развитых странах — среди популяций этнических меньшинств с низким уровнем дохода.

Другие типы сахарного диабета. Характеристика других типов СД (по О.М. Смирновой, 2003) представлена ниже. Среди них рассматривают:

- ◆ Генетические дефекты функции β -клеток:
 - MODY-1;
 - MODY-2;
 - MODY-3;
 - MODY-4;
 - MODY-5;
 - митохондриальная мутация ДНК;
 - другие.
- ◆ Генетические дефекты в действии инсулина:
 - резистентность к инсулину типа А;
 - лепречаунизм;
 - синдром Рабсона—Менденхолла;
 - липоатрофический диабет;
 - другие.
- ◆ Болезни экзокринной части ПЖ:
 - панкреатит;
 - травма / панкреатэктомия;
 - неоплазии;
 - кистозный фиброз;
 - гемохроматоз;
 - фиброкалькулезная панкреатопатия.
- ◆ Эндокринопатии:
 - акромегалия;
 - синдром Иценко—Кушинга;
 - глюкагонома;
 - феохромоцитомы;
 - тиреотоксикоз;
 - соматостатинома;
 - альдостерома;
 - другие.
- ◆ Диабет, индуцированный лекарствами или химическими веществами:
 - вакор;
 - тиазиды;

- пентамидин;
 - дилантин;
 - никотиновая кислота;
 - α -интерферон;
 - глюкокортикоиды;
 - β -адреноблокаторы;
 - тиреоидные гормоны;
 - диазоксид;
 - другие.
- ◆ Инфекции:
 - врожденная краснуха;
 - цитомегаловирус;
 - другие.
 - ◆ Необычные формы иммуноопосредованного диабета:
 - «stiff-man» — синдром (синдром обездвиженности);
 - антитела к рецепторам инсулина;
 - антитела к инсулину;
 - другие.
 - ◆ Другие генетические синдромы, сочетающиеся с СД:
 - синдром Дауна;
 - синдром Клайнфелтера;
 - синдром Тернера;
 - синдром Вольфрама;
 - атаксия Фридрейха;
 - хорея Гентингтона;
 - синдром Лоренса—Муна—Бидля;
 - миотоническая дистрофия;
 - порфирия;
 - синдром Прадера—Вилли;
 - другие.

К диабету, вызванному *генетическими дефектами функции β -клеток*, относятся несколько форм с моногенными дефектами, которые ранее считались одной формой — «диабетом молодых со взрослым началом» или MODY-диабетом (*maturity-onset diabetes of the young*). В основе формы MODY-1 диабета лежит мутация гена ядерного фактора печеночной транскрипции HNF-4 α , локализованного в 20-й хромосоме. Форма MODY-2 связана с мутацией гена глюкокиназы (7-я хромосома), форма MODY-3 — с мутацией гена ядерного фактора печеночной транскрипции HNF-1 α (12-я хромосома), форма MODY-4 — с мутацией гена инсулин-

промотор-фактора IPF-1 (13-я хромосома), форма MODY-5 — с мутацией гена ядерного фактора печеночной транскрипции HNF-1 β (17-я хромосома). Клинически для всех типов MODY-диабета характерен семейный характер и постепенное начало с небольшой гипергликемией в детском и молодом возрасте (до 25 лет). Компенсация диабета в большинстве случаев достигается диетой и таблетированными сахаропонижающими препаратами (ТСП).

Митохондриальные мутации ДНК бывают причиной СД в 0,1–4% случаев. В зависимости от характера и масштаба мутации диабет может протекать по-разному: от легкого течения до быстрого развития абсолютной инсулиновой недостаточности.

К другим формам генетических дефектов относятся редкие случаи мутации гена инсулина, приводящие к секреции малоактивных форм гормона («чикагский инсулин», «инсулин Вакаяма», «лос-анджелесский инсулин» и др.).

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

Липоатрофический диабет характеризуется генерализованным отсутствием подкожного жира, но выраженной инсулинорезистентностью, гиперлипидемией, СД и необходимостью введения очень больших доз инсулина. Предполагается, что развитие липоатрофического диабета обусловлено нарушением передачи инсулинового сигнала в пострецепторных звеньях.

Сахарный диабет может развиваться из-за повреждения островков при различных заболеваниях ПЖ (панкреатит, опухоли и травмы ПЖ, гемохроматоз), а также явиться следствием ряда *эндокринопатий*, способствующих нарушению углеводного обмена. Так, при акромегалии снижается чувствительность тканей к инсулину вследствие повышенного образования гормона роста, в условиях гиперкортизолемии усиливается печеночный глюконеогенез (синдром Иценко—Кушинга). Хронический избыток T₄ (тиреотоксикоз) и катехоламинов (феохромоцитомы) оказывают катаболическое действие с активацией липолиза и глюконеогенеза. Гипокалиемия, развивающаяся при альдостероме, нередко является причиной нарушения толерантности к глюкозе.

В классификации подробно описаны *лекарственные, химические вещества и инфекции*, способствующие возникновению СД, а также *генетические синдромы*, часто сочетающиеся с данным заболеванием.

К *необычным формам иммуноопосредованного диабета* относится синдром обездвиженности («stiff-man»-синдром) — тяжелое аутоиммунное заболевание, при котором образуются антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты ЦНС и β -клеток островков ПЖ. При этом на фоне тяжелого поражения ЦНС в 50% случаев развивается СД.

Появление антител к инсулиновым рецепторам наблюдается нечасто и характеризуется развитием инсулинорезистентности и СД.

Гестационный сахарный диабет. Гестационным сахарным диабетом (ГСД) принято считать все нарушения углеводного обмена, впервые выявленные во время беременности. ГСД включает в себя не только явные формы диабета, но и нарушенную толерантность к глюкозе, и нарушенную гликемию натощак. ГСД встречается у 1–3% всех беременных и сопровождается повышенным риском перинатальной смертности и врожденных уродств. После родоразрешения ГСД может полностью регрессировать, однако у некоторых женщин те или иные нарушения углеводного обмена сохраняются и после родов, что требует контрольного обследования через 1,5–2 мес. после окончания беременности. Независимо от исхода, ГСД является фактором риска развития СД у женщины в будущем. В ряде случаев под видом ГСД происходит манифестация СД 1-го или 2-го типа.

Этиология и патогенез сахарного диабета 1 типа. Выделяют две формы СД 1 типа: *аутоиммунную* и *идиопатическую*. Большинство пациентов страдает аутоиммунной формой СД 1-го типа, в основе которой лежит развитие инсулита, обусловленного изменениями гуморального и клеточного звеньев иммунитета с инфильтрацией островков Лангерганса иммунокомпетентными клетками. Исходом процесса является деструкция β -клеток и абсолютный дефицит инсулина. Для данной формы заболевания характерно наличие определенных генетических маркеров и серологических признаков аутоиммунного процесса в панкреатических островках — антител к различным антигенам островков ПЖ. Подтверждением аутоиммунного характера СД 1 типа является нередкое сочетание его с другими заболеваниями аутоиммунной природы (АИТ, ДТЗ, болезнь Аддисона, V_{12} -фолиеводефицитная анемия, витилиго и др.).

Те случаи заболевания, при которых выражены клинические проявления абсолютного дефицита инсулина, но не удается выявить признаки аутоиммунного процесса, приводящего к поражению β -клеток, относятся к идиопатической форме СД 1-го типа, редко встречающейся среди населения России.

Выделяют 6 стадий этиопатогенеза аутоиммунной формы СД.

Первая стадия — генетическая предрасположенность. Развитие аутоиммунной формы СД 1-го типа связано не с мутацией отдельных генов, а с наследованием определенных аллелей обычных генов, определяющих предрасположенность к данному заболеванию. Среди них следует отметить гаплотипы системы HLA — locus IDDM-1 (англ. *Insulin Dependent Diabetes Mellitus*) и регионы генома другой локализации: locus IDDM-2 или VNTR 1 класса (от англ. *Variable Number Of Tandem Repeats* — locus варьировующего числа тандемных повторов), locus IDDM-3 — IDDM-8 и др.

Locus IDDM-1 и IDDM-2 наиболее изучены в отношении предрасположенности больных к СД 1-го типа. В европейских популяциях антигены DR3 и DR4 locus IDDM-1 встречаются примерно у 90% больных. Роль других locus продолжает изучаться. Помимо предрасполагающих аллелей имеются и защитные аллели, обуславливающие сильную либо слабую степень защиты в отношении развития заболевания.

Так как механизмы реализации генетической предрасположенности не связаны с наличием мутаций, передаваемых по наследству, то кровные родственники большинства больных СД 1-го типа с набором «диабетогенных» аллелей не страдают этим заболеванием. Но вероятность развития СД у них существенно выше, чем в общей популяции. Так, у мужчин, больных СД 1-го типа, риск развития диабета у ребенка составляет 6%, у больных женщин — 2%, а если больны оба родителя — 30%. Если СД 1-го типа развивается у одного из однояйцевых близнецов, то вероятность развития заболевания у другого близнеца — 50%.

Вторая стадия — стадия инициации иммунных процессов триггерным фактором. Триггерами могут являться различные агенты: 1) инфекционные (вирусы краснухи, эпидемического паротита, Коксаки В, цитомегаловирус, вирус Эпштейна—Барра и др., бактерии, паразиты, грибы); 2) неинфекционные (компоненты питания: глютен, соя, белки коровьего молока, кофе, чай, ненасыщенные жиры, антиоксиданты; воздействие нитритов, нитратов, тяжелых металлов, лекарственных средств, психосоциальных факторов (стрессы), избыточная инсоляция и радиация).

Случаи непосредственного воздействия вируса с репликацией в β -клетках и их цитолизом следует относить к диабету, вызванному инфекциями (раздел «Другие типы сахарного диабета»). Вариант же воздействия вируса как индуктора аутоиммунного процесса в β -клетках без прямого их инфицирования соответствует аутоиммунной форме СД 1-го типа.

Запуск аутоиммунного процесса у предрасположенных лиц чаще всего является следствием антигенной мимикрии (сходство фрагментов некоторых вирусов или других агентов с компонентами β -клеток). Кроме того, инициация процесса может быть вызвана суперантигенами. Суперантигены представляют собой белковые продукты бактерий или вирусов, которые имеют специфичность к определенному участку рецептора Т-лимфоцитов и активируют их, вызывая мощную поликлональную стимуляцию, что может приводить к развитию феномена аутоагрессии, направленной на островковые клетки.

Известно влияние факторов питания на развитие СД 1-го типа, частным случаем является искусственное вскармливание детей с использованием коровьего молока, некоторые белки которого (бычий сывороточный альбумин, β -казеин, β -лактоглобулин) имеют сходство с антигенами островковых клеток. Слизистая оболочка кишечника у детей раннего возраста проницаема для указанных выше пептидов, и их попадание в кровь может индуцировать перекрестную иммунную реакцию, направленную против β -клеток ПЖ.

Триггером аутоиммунных процессов могут быть нитрозамины, используемые в пищевой промышленности в качестве консервантов и красителей. На роль химических агентов в инициации иммунных процессов указывают случаи развития СД 1-го типа у людей, отравившихся некоторыми средствами дератизации.

Роль психосоциального стресса в развитии СД 1-го типа может быть двоякой. Стрессорные факторы могут являться не только триггером аутоиммунного процесса, но и ускорять клиническую манифестацию заболевания, т.е. переход из четвертой этиопатогенетической стадии в пятую.

Третья стадия — стадия активных иммунных процессов, характеризующаяся реакциями клеточного иммунитета и образованием антител к различным структурам островковых клеток. При этом еще сохраняется нормальная секреция инсулина. Эта стадия может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.

Ключевую роль в аутоиммунной деструкции β -клеток ПЖ играют Т-лимфоциты. Наличие соответствующих «диабетогенных»

аллелей в геноме определяет индивидуальные особенности процессов антигенной презентации и иммунологических реакций, характеризующихся активацией цитотоксических Т-лимфоцитов хелперов и снижением функции Т-лимфоцитов супрессоров. Итогом дисбаланса между их активностью является развитие аутоиммунной агрессии и цитотоксического эффекта, в котором существенную роль играет цитокиновое звено (интерлейкин 1β) и фактор некроза опухоли ($TNF-\alpha$), активирующие NO-синтетазу с усиленной внутриклеточной продукцией оксида азота. Оксид азота ингибирует митохондриальную функцию и повреждает ДНК β -клеток. Указанные цитокины могут запускать и процесс апоптоза — программированную гибель β -клеток.

О включении реакций гуморального иммунитета при развитии аутоиммунных процессов свидетельствует выявление антител к целому ряду компонентов β -клеток. Наибольшую диагностическую значимость имеют антитела к ферменту, играющему в β -клетках регуляторную и трофическую роль, — глутаматдекарбоксилазе (GAD). В дебюте СД 1-го типа антитела к GAD выявляются в 80–90% случаев. Также выявляются антитела к тирозинфосфатазам, инсулину, проинсулину и некоторым другим компонентам β -клеток.

Морфологическим субстратом аутоиммунной агрессии является инсулит — лимфоидная инфильтрация островков ПЖ. При инсулите наблюдается селективная атрофия β -клеток, в то время как другие эндокринные клетки остаются интактными.

Четвертая стадия — прогрессирующее уменьшение секреции инсулина, на которое указывает снижение инсулинового ответа ПЖ при проведении внутривенного глюкозотолерантного теста, что свидетельствует о гибели значительной части β -клеток. При этом уровень глюкозы в плазме крови без нагрузочных проб остается нормальным и клинической манифестации диабета еще не наблюдается. Данная стадия может длиться от 1 года до 5 лет.

Пятая стадия — клиническая манифестация диабета, которая наступает при гибели 85–90% β -клеток. Вследствие абсолютной инсулиновой недостаточности развиваются гипергликемия и характерные клинические симптомы. В этот период сохраняется остаточная секреция инсулина и С-пептида.

Шестая стадия — полная деструкция β -клеток и утрата остаточной секреции инсулина, С-пептид в крови пациента перестает определяться.

Этиология и патогенез сахарного диабета 2-го типа. Сахарный диабет 2-го типа представляет собой собирательное понятие груп-

пы гетерогенных нарушений углеводного обмена, обусловленных недостаточностью инсулиновой секреции и/или инсулинорезистентностью с постепенным формированием хронической гипергликемии в комплексе с другими метаболическими изменениями.

Этиология СД 2-го типа представлена совокупностью наследственных, приобретенных и внешних факторов. Наследственная предрасположенность подтверждается высокой конкордантностью СД 2-го типа у монозиготных пар близнецов и является фоном, на котором действие внутренних и внешних факторов (нерациональное питание, алиментарное ожирение, гиподинамия и возраст) приобретает разрешающее значение в развитии клинически явного сахарного диабета.

Соотношение двух ведущих компонентов патогенеза СД 2-го типа — инсулинорезистентности и дисфункции островкового аппарата — выражено у разных больных неодинаково.

Инсулинорезистентность — это снижение способности инсулина оказывать обычные биологические эффекты при его нормальной концентрации в крови. Эффективность действия инсулина связана со многими факторами. Так, число рецепторов к инсулину снижается с возрастом, а сродство — уменьшается при малоподвижном образе жизни, ожирении, АГ, гиперлипидемии, вирусных инфекциях, циррозе печени, в лютеиновую фазу менструального цикла у женщин и повышается при физических нагрузках, гипокалорийной диете. При СД 2 типа инсулинорезистентность преобладает в клетках скелетной мускулатуры, печени и жировой ткани и может быть обусловлена генетическим или приобретенным факторами, а также их сочетанием.

Среди механизмов инсулинорезистентности выделяют патологию рецепторов к инсулину (уменьшение количества рецепторов к инсулину, снижение их аффинности), а также дефекты передачи сигнала после связывания инсулина с рецептором — пострецепторные дефекты в виде недостаточной активации ферментных систем и белковых структур, передающих сигналы инсулина или участвующих в транспорте глюкозы внутрь клетки. Так, неэффективная активация и транслокация глюкозного транспортера GLUT-4, экспрессирующегося в скелетных мышцах, миокарде и жировой ткани, сопровождается инсулиновой резистентностью.

Наиболее частой причиной формирования инсулинорезистентности у большинства больных СД 2-го типа является ожирение. При этом висцеральный тип ожирения в большей степени спо-

способствует развитию инсулинорезистентности. Висцеральный жир отличается низким уровнем чувствительности к антилиполитическому действию инсулина и повышенной чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов. Поэтому при данном типе ожирения усилен липолиз с образованием большого количества СЖК, которые препятствуют нормальному процессу связывания инсулина с гепатоцитами, устраняют его ингибирующее влияние на продукцию глюкозы печенью и ухудшают утилизацию глюкозы в мышцах. Кроме того, жировая ткань продуцирует различные факторы, непосредственно участвующие в формировании инсулинорезистентности (TNF- α и др.).

Инсулинорезистентность долго предшествует клинической манифестации СД 2-го типа и длительно компенсируется гиперинсулинемией, которая представляет собой компенсаторную реакцию организма. Длительное функциональное напряжение β -клеток способствует нарушению секреции инсулина с изменением его плазменного уровня от относительного до абсолютного дефицита. У генетически предрасположенных лиц способность β -клеток адекватно секретировать достаточное количество инсулина для преодоления инсулинорезистентности выражена еще меньше.

Нарушение секреторной функции β -клеток является обязательным звеном патогенеза СД 2-го типа и обусловлено различными причинами, среди которых наиболее значимыми являются: 1) глюкозотоксичность — отрицательное влияние хронической (длительной) гипергликемии, приводящее к снижению секреторного ответа β -клеток на повышение уровня глюкозы в крови; 2) липотоксичность — отрицательное влияние избыточного содержания в крови СЖК на секреторную функцию β -клеток; 3) снижение массы β -клеток, обусловленное особенностями фенотипа; 4) повышение в β -клетках синтеза и агрегации амилина, играющего регуляторно-ингибиторную роль в секреции инсулина; 5) снижение количества глюкозного транспортера ГЛЮТ-2, который является единственным транспортером глюкозы в β -клетках; 6) снижение эффектов митохондриальной глицерин-фосфатдегидрогеназы и нарушение глицерин-фосфатного шунта, который является важным сигнальным механизмом в глюкозостимулированной секреции инсулина.

У больных СД 2-го типа установлены нарушения как базальной, так и стимулированной глюкозой инсулиновой секреции. Нарушение базальной секреции выявляется задолго до развития стойкой гипергликемии и проявляется в изменении ее пульсирующего

характера: уменьшается амплитуда и периодичность осцилляций. Физиологическое значение нормальных осцилляций заключается в восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов. Поэтому нарушение пульсирующего характера базальной секреции способствует инсулинорезистентности и прогрессированию патологического процесса. В дальнейшем изменяется кинетика стимулированной глюкозой секреции инсулина. Первоначально ослабевает, а затем и утрачивается быстрая ранняя фаза глюкозостимулированной секреции, играющая важную физиологическую роль в подготовке инсулинозависимых тканей к метаболизму глюкозы, в подавлении секреции глюкагона и продукции глюкозы печенью непосредственно после приема пищи. При этом нефизиологическое повышение уровня гликемии в ранний постпрандиальный период сопровождается неадекватно усиленным выделением инсулина во вторую, более длинную фазу секреции.

Даже короткие эпизоды ранней постпрандиальной гипергликемии, повторяясь в течение длительного времени, оказывают глюкозотоксическое действие за счет десенситации β -клеток и не только способствуют нарушению второй фазы стимулированной глюкозой секреции инсулина, но также могут являться причиной или усугублять уже имеющуюся инсулинорезистентность. Кроме того, любые ситуации, приводящие к нарушению липидного обмена и увеличению содержания СЖК в крови, также связаны с ухудшением глюкозостимулированной секреции инсулина. Среди механизмов липотоксического влияния повышенной концентрации липидов на функцию β -клеток ПЖ авторы рассматривают аккумуляцию жирных кислот в островках ПЖ с последующим ускорением процессов апоптоза и развитием функциональной недостаточности β -клеток. При коррекции липидных нарушений создаются условия для нормализации углеводного обмена. Эффективное снижение плазменного уровня СЖК у больных СД 2-го типа сопровождается улучшением секреции инсулина и поглощения глюкозы периферическими тканями.

Таким образом, в зависимости от действующих патогенетических механизмов, у больных СД 2-го типа в различной последовательности могут возникать нарушения гликемии натощак и/или после приема пищи. По мере развития патологического процесса секреция инсулина прогрессивно снижается, плазменный уровень инсулина изменяется от относительного до абсолютного дефицита, а эпизоды гипергликемии становятся более продолжительными и составляют большую часть суток.

Клиническая картина и течение сахарного диабета

Клиническая картина СД зависит от степени выраженности метаболических расстройств, времени, прошедшего от манифестации до момента диагностики, и включает проявления развившихся осложнений данного заболевания. Следует учитывать, что при СД могут поражаться практически все органы и системы.

Группы симптомов и соответствующие им жалобы и физикальные признаки, которые составляют клинические проявления СД, представлены в табл. 5.3.

Общими для всех форм СД являются симптомы, патогенетически связанные с гипергликемией: сухость во рту, жажда, полиурия и полидипсия. В их основе лежит осмотический диурез вследствие глюкозурии, которая развивается в ситуации, когда уровень глюкозы в крови достигает значений, превышающих почечный порог для глюкозы (9 ммоль/л). Выделение глюкозы с мочой приводит к осмотическому диурезу, дегидратации организма, повышению осмолярности крови, стимуляции центра жажды и полидипсии, которая является компенсаторной реакцией, направленной на восстановление водного баланса. Полиурия обычно составляет 2,5–6 л/сут, в некоторых случаях — до 10 л. Появление симптомов, связанных с гипергликемией у больных, получающих сахароснижающую терапию, свидетельствует о декомпенсации углеводного обмена и недостаточной эффективности проводимых лечебных мероприятий.

При длительной декомпенсации углеводного обмена больных беспокоят слабость, вялость, может развиваться апатия. Appetit может быть как повышенным, так и сниженным. В дебюте СД 1-го типа и у больных СД 2-го типа аппетит чаще повышен. Снижение аппетита отмечается у пациентов с выраженной декомпенсацией углеводного обмена, а также при развитии диабетического кетоацидоза (ДКА).

Кожа и подкожная клетчатка. При манифестации и в периоды декомпенсации СД отмечают сухость кожных покровов и видимых слизистых, обусловленные дегидратацией.

У больных диабетом часто наблюдается кожный и генитальный зуд, склонность к кожным инфекциям (фурункулы, карбункулы, эпидермофития и кандидамикоз).

У больных с тяжелыми формами диабета и тенденцией к кетозу развивается *диабетический рубец* в виде гиперемии кожи в области

Таблица 5.3

Основные клинические проявления сахарного диабета

Симптомы	Жалобы	Физикальные признаки
Симптомы, обусловленные непосредственно гипергликемией*	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Сухость во рту ◆ Жажда ◆ Полидипсия ◆ Обильное мочеиспускание (полиурия) 	Выраженность зависит от продолжительности декомпенсации. При невысоких значениях гликемии могут отсутствовать
Симптомы, обусловленные длительной декомпенсацией углеводного обмена	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Снижение / отсутствие аппетита ◆ Снижение массы тела ◆ Слабость ◆ Вялость ◆ Апатия ◆ Тугоподвижность в суставах пальцев рук 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Пониженное питание у больных СД 1-го типа ◆ Сухость кожных покровов ◆ Сухость слизистых ◆ Тахикардия ◆ Снижение АД ◆ Ограничение объема движения в суставах пальцев рук
Симптомы, обусловленные острыми осложнениями СД	См. острые осложнения СД (диабетический кетоацидоз, гиперосмолярное состояние, лактацидотическое состояние)	
Симптомы, обусловленные поздними осложнениями СД	См. хронические осложнения СД (диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, диабетическая полинейропатия, синдром диабетической стопы)	
Симптомы, не всегда связанные непосредственно с гипергликемией и осложнениями СД, но часто присутствующие в клинической картине	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Кожный и генитальный зуд ◆ Воспаления слизистой полости рта ◆ Выпадение зубов ◆ Ухудшение зрения 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Диабетический рубец ◆ Гнойничковые поражения кожи ◆ Признаки онхомикоза ◆ Карбункулы, фурункулез ◆ Ксантомы и ксантелазмы ◆ Избыточная масса тела и ожирение у больных СД 2-го типа ◆ Повышение АД

* *Примечание.* Выраженность симптомов не всегда зависит от степени гипергликемии. При быстром развитии гипергликемии данная зависимость выражена отчетливо, что характерно для СД 1-го типа. При СД 2-го типа хроническая гипергликемия формируется постепенно, происходит адаптация и симптомы могут быть выражены минимально либо отсутствовать.

скуловых костей, надбровных дуг, подбородка, что связано с парезом и расширением кожных капилляров и артериол.

В результате нарушения липидного обмена у больных СД также могут развиваться *ксантомы* и *ксантелазмы*. Наличие ксантом при диабете связано с гиперлипидемией. При СД 2-го типа может наблюдаться ксантоматоз. Коррекция метаболических нарушений способствует исчезновению ксантом.

Нередко отмечают витилиго, пигментацию на голенях («пигментная голень» или *диабетическая дермопатия*).

Редким поражением кожи у больных диабетом является *липоидный некробиоз*, который встречается преимущественно при неудовлетворительном метаболическом контроле заболевания. Изменения локализуются, главным образом, на коже голеней. Вначале появляются умеренно эритематозные, склонные к чешуйчатому шелушению образования, которые слегка возвышаются над кожей и не исчезают при надавливании. Гистологически образования представлены скоплением гистиоцитов и отложением липидов. Образования со временем уплотняются, приобретают блестящую поверхность, в центральных участках развиваются атрофические изменения, иногда с изъязвлением. Описаны случаи появления *диабетических пузырей* на кистях и стопах, механизм развития которых на данное время изучен недостаточно.

При общем осмотре у детей и подростков на момент манифестации СД 1-го типа часто отмечается снижение питания. У взрослых больных СД 1-го типа питание может быть как пониженное, так и нормальное, но различную степень снижения веса отмечают все пациенты. Для СД 2-го типа характерна избыточная масса тела, так как в большинстве случаев дефицит инсулина имеет относительный характер, обусловленный инсулинорезистентностью. Повышенную массу тела или ожирение имеют 80–90% больных СД 2-го типа. Снижение веса при длительном течении СД 2-го типа является следствием декомпенсации заболевания и указывает на наличие абсолютной инсулиновой недостаточности.

Изменения костно-суставной и мышечной систем. Изменения костей и суставов стопы обусловлены нарушением белкового обмена и нервной трофики костной ткани. Степень изменений зависит от конкретной клинической ситуации и варьирует от остеопороза вплоть до остеолита. Данные изменения относятся к хроническим осложнениям СД и подробно изложены в разделе «Диабетическая стопа».

При длительной декомпенсации СД развиваются различной степени атрофические изменения в мышцах — *диабетическая амиотрофия*. Она обусловлена как преобладанием катаболических процессов и гипоксией мышц вследствие макро- и микроангиопатий нижних конечностей, так и диабетической нейропатией (ДНр). Атрофические изменения в мышцах проявляются уменьшением их объема, дряблостью при пальпации, мышечной слабостью и повышенной утомляемостью. Чаще наблюдается несимметричное поражение мышц, главным образом, тазового пояса, бедер, реже — плечевого пояса. В основе данных изменений — сморщивание отдельных мышечных волокон и пролиферация сарколеммы.

Органы дыхания. Сахарный диабет часто сочетается с туберкулезным поражением легких. У больных с плохим контролем метаболических процессов туберкулезный процесс имеет склонность к быстрому прогрессированию, распаду и образованию каверн. При адекватной компенсации СД течение туберкулеза легких у больных обычное.

При развитии ДКА повышен риск развития очаговых пневмоний. Сопутствующая диабету хроническая легочная патология чаще протекает атипично, малосимптомно, что может быть связано как со снижением иммунитета, так и с поражением интерорецепторов органов дыхания и соответствующих афферентных волокон.

Желудочно-кишечный тракт. Гингивиты, пародонтоз, абсцессы корней зубов, прогрессирующий кариес у больных СД встречаются чаще, чем у лиц, не страдающих данным заболеванием.

Язвенная болезнь встречается редко и протекает малосимптомно. Более характерным является снижение секреторной и кислотообразующей функции, снижение тонуса и перистальтики желудка. В ряде случаев развиваются поносы, связанные с недостаточностью ферментов ПЖ и ахилией. Поносы, особенно в ночное время, могут являться следствием вегетативной (автономной) формы ДНр, при которой нарушается иннервация органов брюшной полости.

В состоянии кетоацидоза нередко возникают симптомы «острого живота»: резкие боли в животе, тошнота, рвота, что требует проведения дифференциальной диагностики с острой хирургической патологией и рядом инфекционных заболеваний. Симптомы купируются по мере устранения кетоацидоза.

Печень. При СД возможно увеличение печени, обусловленное ее жировой инфильтрацией на фоне усиленного липолиза и повы-

шенного содержания жирных кислот на периферии, из которых в печени избыточно синтезируются триглицериды. Функциональные пробы печени при этом чаще не нарушаются, но при длительном существовании жировой инфильтрации могут развиваться необратимые процессы цирроза и нарушение функции печени.

Мочевыделительная система. Для больных СД характерны острые и хронические воспалительные процессы в мочевыводящих путях (циститы, пиелиты, пиелонефриты), развитию которых способствует глюкозурия и изменения в иммунной системе. Необходимо отметить, что хронический пиелонефрит при СД часто протекает малосимптомно: без лихорадки и болей в поясничной области, со слабовыраженными дизурическими симптомами. Нередко единственным проявлением являются персистирующая лейкоцитурия и бактериурия. Стойкая инфекция мочевыводящих путей, особенно в периоды обострений, способствует декомпенсации СД вплоть до развития диабетической комы. С другой стороны, при плохой компенсации СД возможны генерализация бактериального процесса и сепсис. Пиелонефрит при СД может осложниться некрозом почечных сосочков (некротический папиллит), который протекает крайне тяжело с развитием острой почечной недостаточности и ДКА.

Почки являются одним из органов-мишеней, специфически поражающихся при СД (см. «Диабетическая нефропатия»), поэтому даже малосимптомные инфекции мочевыводящих путей требуют полноценного лечения уросептиками с последующим длительным приемом отваров «почечных трав» — листа брусники, березовых почек, полевого хвоща и т.д.

Половая система. При СД могут возникать нарушения функции половых органов. У мужчин нередко снижается или исчезает либидо, развивается импотенция; у женщин отмечают вульвиты, вагиниты, аменорею, бесплодие, самопроизвольные аборты, внутриутробную гибель плода, преждевременные роды.

Орган зрения. Наиболее серьезное поражение глаз — диабетическая ретинопатия (ДР) — изложено в соответствующем разделе.

Следствием длительной декомпенсации углеводного обмена могут быть транзиторные изменения рефракции, слабость аккомодации, депигментация радужной оболочки.

При СД повышена частота глаукомы, косоглазия. Старческая катаракта встречается не чаще, чем у лиц без диабета, но отмечается более быстрое ее созревание. В молодом возрасте может развиваться «метаболическая катаракта» — помутнение хрусталика, начинаю-

щеся в субкапсулярной области и имеющее вид снежных хлопьев. Начальные ее проявления — изменение рефракции с развитием миопии и слабость аккомодации. Эта форма катаракты иногда может в течение нескольких дней привести к слепоте. Ее развитие и прогрессирование находятся в прямой зависимости от степени метаболических нарушений.

Изменения *сердечно-сосудистой и нервной систем* у больных СД подробно изложены в разделе «Поздние осложнения сахарного диабета».

Клинические проявления *диабетических ком* представлены в разделе «Острые осложнения сахарного диабета».

Течение сахарного диабета. Сахарный диабет как 1-го типа, так и 2-го типа может развиваться в любом возрасте. СД 1-го типа, как правило, манифестирует до 40 лет. Более характерным является начало в детском или юношеском возрасте с пиком заболеваемости, приходящимся на пубертатный период. Особым клиническим вариантом СД 1-го типа является медленно развивающийся аутоиммунный диабет у взрослых — так называемый LADA-диабет (*latent autoimmune diabetes mellitus in adults*). Он развивается у лиц старше 35 лет и характеризуется постепенным, в течение 1–3 лет, развитием абсолютной инсулиновой недостаточности и соответствующей клинической симптоматики. В первые недели и месяцы болезни LADA-диабет весьма трудно дифференцировать с СД 2-го типа.

На момент манифестации быстрота появления жалоб и их динамика зависят от типа диабета. СД 1-го типа манифестирует остро или подостро — в течение нескольких дней или недель появляются симптомы, связанные с гипергликемией. В некоторых случаях пациент может точно указать день появления характерных жалоб. Обычно это наблюдается в тех случаях, когда клиническая манифестация СД 1-го типа ускорена стрессом, инфекционным процессом или травмой. При подостром начале прогрессирующие жалобы, обусловленные глюкозурией и дегидратацией, могут быть недооценены врачом, так как пациенты отмечают, в первую очередь, выраженную слабость. В таких случаях (в настоящее время очень редких) диагностический поиск проводится в другом направлении, в то время как метаболические нарушения прогрессируют до состояния кетоацидоза и даже комы. Поэтому в соответствии с современными принципами диагностики и дифференциальной диагностики всем больным, находящимся в состоянии комы, этио-

логия которой неясна, необходимо определять гликемию и исследовать мочу на сахар и кетоновые тела.

Для больных СД 1-го типа характерна склонность к кетозу и кетоацидозу. Она обусловлена абсолютным дефицитом инсулина и присутствует не только в дебюте заболевания, но и при любых ситуациях и состояниях, повышающих потребность в инсулине. В ряде случаев она связана с неадекватно проводимой инсулинотерапией.

Так как СД 1-го типа манифестирует достаточно быстро, то к моменту постановки диагноза поздние осложнения, которые связаны с длительно существующими метаболическими нарушениями, еще не успевают развиваться. Их появление можно ожидать через 3–5 лет при недостаточно эффективном контроле метаболических показателей.

В ряде случаев после манифестации СД 1-го типа и начала инсулинотерапии наступает период ремиссии, обозначаемый как «медовый месяц». Он проявляется снижением потребности в инсулине после устранения гипергликемии и кетоацидоза, подавлявших секреторную функцию сохранившихся β -клеток. С течением времени остаточная секреция, которая вначале может быть достаточной для поддержания базального уровня инсулина, истощается. Продолжительность клинической ремиссии связана со своевременностью назначенной впервые инсулинотерапии, качеством последующего метаболического контроля и может длиться от нескольких недель до нескольких лет.

Течение СД 1-го типа имеет особенности в случае хронической передозировки инсулина, связанной с неправильным расчетом и распределением суточной дозы инсулина. Совокупность клинических проявлений, возникающих при этом, терминологически обозначается как *синдром Сомоджи*. Для синдрома Сомоджи характерны следующие признаки: лабильное течение диабета со значительными колебаниями гликемии в течение суток, наличие явных или скрытых гипогликемий, склонность к кетозу на фоне гипогликемических состояний, повышенный аппетит, прирост массы тела, ухудшение показателей углеводного обмена после попытки увеличения дозировок инсулина.

Сахарный диабет 2-го типа развивается преимущественно у лиц старше 35–40 лет, но в последние годы во многих странах зарегистрировано учащение случаев данного заболевания у детей. При СД 2-го типа клинические симптомы, связанные с гипергликемией, выражены значительно слабее, так как повышение уровня

гликозы в крови развивается постепенно и в течение длительного времени. При этом пациенты адаптируются к гипергликемии и диагноз устанавливается не в связи с наличием характерных жалоб, а при плановом диспансерном осмотре, случайном исследовании глюкозы крови или в ходе обследования по поводу неспецифических для диабета проявлений (кожный либо вагинальный зуд, такие рецидивирующие кожные гнойничковые заболевания, как фурункулез, стрепто-, стафилодермия и т.д.). Таким образом, в значительном количестве случаев СД 2-го типа не диагностируется длительное время, в течение которого успевают развиться поздние осложнения заболевания. Поэтому нередко случаи, когда диагноз СД 2-го типа устанавливается при обращении за медицинской помощью в связи с проявлениями ретинопатии, катаракты, ангиопатии нижних конечностей, нейропатии, нарушения функции почек, эректильной дисфункции, импотенции и др.

При длительном течении СД 2-го типа, после периода удовлетворительной компенсации на фоне ТСП, возможно формирование абсолютного дефицита инсулина, который проявляется соответствующими симптомами (похудание, слабость, преходящий запах ацетона изо рта) и обуславливает необходимость перевода больного на инсулинотерапию. Терапию инсулином рано или поздно начинают получать от 40% до 80% больных СД 2-го типа.

Течение любой формы СД ухудшается при наличии очага гнойной инфекции вследствие усиленного образования протеолитических ферментов, инактивирующих инсулин, и требует своевременной коррекции сахароснижающей терапии.

Особенности течения СД у больных с диабетической нефропатией (ДН) связаны с нарушением функции почек, в которых осуществляется деградация до 50% экзогенно вводимого инсулина, и проявляются снижением потребности в инсулине (феномен Зароды—Дана) с высоким риском развития гипогликемий.

Диагностика СД основывается на характерных клинических проявлениях (при СД 2-го типа имеются не всегда), данных анамнеза (нарушения гликемии во время беременности, рождение крупного плода, наследственная отягощенность по СД) и результатах лабораторных исследований.

Лабораторные исследования необходимы для лиц с клиническими симптомами СД, для всех лиц старше 45 лет, для лиц из группы риска данного заболевания, в которую входят: дети двух больных СД родителей; здоровый близнец из пары однойцовых, если вто-

рой болен СД; лица с наличием иммунологических и/или генетических маркеров СД 1-го типа; женщины с ГСД в анамнезе; матери, родившие детей массой 4 кг и более; лица с нарушением толерантности к глюкозе или гликемии натощак в анамнезе; лица с избыточным весом ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$), АГ, гиперлипидемией.

Основным лабораторным методом диагностики СД является *определение содержания глюкозы в крови*.

В соответствии с критериями, разработанными экспертами ВОЗ, диагноз «сахарный диабет» может быть установлен в следующих случаях: 1) на основании *однократного* исследования глюкозы в плазме венозной или в цельной капиллярной крови, если значения полученного показателя равны или превышают 11,1 ммоль/л. В этом случае, как правило, ярко выражены клинические симптомы заболевания (жажда, полиурия, похудание); 2) на основании гипергликемии натощак, установленной как минимум *двукратно* (содержание глюкозы в цельной капиллярной или венозной крови 6,1 ммоль/л и более, а в плазме венозной крови — 7 ммоль/л и более); 3) на основании как минимум *двукратно* установленной гипергликемии через 2 ч после стандартной нагрузки глюкозой (содержание глюкозы в цельной капиллярной или плазме венозной крови 11,1 ммоль/л и более, а в цельной венозной крови — 10 ммоль/л и более) (табл. 5.4).

В случае получения сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза проводится ОГТТ. Тест проводится на фоне соблюдения диеты, обеспечивающей прием не менее 150 г углеводов в сутки в течение 3 дней до начала исследования. Проба проводится после периода ночного голодания (не менее 8, но не более 14 ч). Содержание глюкозы в крови исследуют натощак и через 2 ч после оральной нагрузки глюкозой (прием 75 г глюкозы в 250–300 мл воды в течение 5 мин). Для детей нагрузка составляет 1,75 г глюкозы на 1 кг массы тела, но не более 75 г.

Помимо лабораторного подтверждения диагноза СД в задачи диагностики входит определение типа и степени тяжести СД, оценка состояния углеводного обмена, выявление осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

Степень тяжести СД определяется конкретной клинической ситуацией и зависит от характера и тяжести развившихся поздних осложнений диабета, а при СД 2-го типа — также от вида терапии, которая способна обеспечить полную компенсацию метаболических нарушений (табл. 5.5).

Таблица 5.4

**Диагностические критерии сахарного диабета
и других нарушений углеводного обмена
(ВОЗ, 1999)**

Время забора крови	Концентрация глюкозы в цельной венозной крови, ммоль/л (мг%)	Концентрация глюкозы в цельной капиллярной крови, ммоль/л (мг%)	Концентрация глюкозы в плазме венозной крови, ммоль/л (мг%)
<i>Физиологическая норма</i>			
Натощак	< 5,6 (< 100)	< 5,6 (< 100)	< 6,1 (< 110)
Через 2 ч после ОГТТ	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)
<i>Сахарный диабет</i>			
Натощак*	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 6,1 (≥ 110)	≥ 7 (≥ 126)
Через 2 ч после ОГТТ или при случайном определении**	≥ 10 (≥ 180)	≥ 11,1 (≥ 200)	≥ 11,1 (≥ 200)
<i>Нарушение толерантности к глюкозе</i>			
Натощак	< 6,1 (< 110)	< 6,1 (< 110)	< 7 (< 126)
Через 2 ч после ОГТТ	≥ 6,7 (≥ 120) < 10 (< 180)	≥ 7,8 (≥ 140) < 11,1 (< 200)	≥ 7,8 (≥ 140) < 11,1 (< 200)
<i>Нарушение гликемии натощак</i>			
Натощак	≥ 5,6 (≥ 100), < 6,1 (< 110)	≥ 5,6 (≥ 100), < 6,1 (< 110)	≥ 6,1 (≥ 110), < 7 (< 126)
Через 2 ч после ОГТТ (если определяется)	< 6,7 (< 120)	< 7,8 (< 140)	< 7,8 (< 140)

* Глюкоза «натощак» — уровень глюкозы в крови после ночного голодания в течение 8–14 ч.

** Случайное определение глюкозы — уровень глюкозы в крови в любое время дня без учета времени приема пищи.

Примечание. Исследование гликемии для диагностики СД не проводится на фоне острого заболевания и в ситуации кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, β-адреноблокаторы и др.).

Определение глюкозы и ацетона в моче не относится к специфическим методам диагностики СД, так как глюкозурия и ацетонурия могут выявляться при других заболеваниях и состояниях, не свя-

Таблица 5.5

Характеристика степеней тяжести сахарного диабета

Легкая	Сахарный диабет 2-го типа при отсутствии любых сосудистых и неврологических осложнений в случае достижения компенсации углеводного обмена с помощью немедикаментозных методов (диетотерапия, физические нагрузки)
Средняя	Сахарный диабет 1-го и 2-го типа в случае достижения компенсации углеводного обмена с помощью медикаментозных средств при отсутствии осложнений или наличии начальных стадий осложнений (непролиферативная стадия ДР, ДН на стадии микроальбуминурии, диабетическая полинейропатия)
Тяжелая	Сахарный диабет 1-го и 2-го типа при наличии тяжелых осложнений: <ul style="list-style-type: none"> ◆ препролиферативной и пролиферативной стадий ДР ◆ ДН на стадиях протеинурии или хронической почечной недостаточности ◆ автономной формы нейропатии ◆ макроангиопатий в форме постинфарктного кардиосклероза, сердечной недостаточности, состояния после острого нарушения мозгового кровообращения, окклюзий сосудов нижних конечностей

занных с нарушением углеводного обмена. Однако данные методы исследования используются совместно с определением содержания глюкозы в крови натощак и через 2 ч после еды для оценки состояния углеводного обмена и эффективности проводимого лечения у больных с установленным диагнозом СД.

У здорового человека глюкоза, попадающая в первичную мочу, полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Величина гликемии, при которой глюкоза начинает экскретироваться с мочой, называется *почечным порогом для глюкозы*. Он составляет 9 ммоль/л и несколько увеличивается с возрастом. Наличие глюкозурии у лиц с нормальным содержанием глюкозы в крови свидетельствует либо о значительном увеличении гликемии, либо о сниженном почечном пороге для глюкозы (*почечная глюкозурия* или *почечный диабет*). Нормогликемическая глюкозурия может быть *первичной* (идиопатической) и *вторичной*. Первичная почечная глюкозурия относится к семейной доброкачественной глюкозурии. Причиной вторичной почечной глюкозурии может быть патология почек (воспалительные заболевания), беременность, а также синдром де Тони—Де-

бре—Фанкони — наследственная тубулопатия, при которой имеется дефект ферментных систем проксимального отдела канальцев почек, обеспечивающих процессы реабсорбции глюкозы, аминокислот, фосфатов и бикарбонатов. *Глюкозурия беременных* развивается у 50% беременных, чаще во втором триместре, и связана с усилением гломерулярной фильтрации. Следует иметь в виду, что при развитии диабетического гломерулосклероза почечный порог для глюкозы возрастает и даже при выраженной гипергликемии глюкозурия может отсутствовать.

При случайном выявлении глюкозурии необходимо исследовать уровень глюкозы в крови и при наличии показаний провести ОГТТ для исключения СД.

У больных с установленным диагнозом СД, уже получающих сахароснижающую терапию, *исследуют глюкозурию в 3 порциях мочи*. Первая порция собирается с 8 до 16 ч, вторая — с 16 до 24 ч и третья — с 0 до 8 ч следующего дня. Полученный суточный профиль глюкозурии помогает при подборе адекватного режима введения и дозы сахароснижающего препарата.

Для *определения кетонурии* используются пробы Ланге, Роттера, индикаторные полоски, наборы с таблетками. Результат определения обычно выражается полуколичественно: (+) — *слаболожительная* реакция, (++) и (+++) — *положительная*, (+++++) — *резко положительная*.

Кетоновые тела (ацетоуксусная кислота и β-оксимасляная кислота) образуются в печени из продуктов липолиза и кетогенных аминокислот — лейцина, изолейцина и валина. При абсолютной инсулиновой недостаточности происходит выраженная активация липолиза и усиливается β-окисление жирных кислот. В результате этого наблюдается повышение уровня кетоновых тел в крови и появление их в моче.

Кетонурия может наблюдаться при быстром похудании, в том числе при лечении полным голоданием, а также после употребления значительного количества алкоголя. Наличие кетоновых тел в моче у больных СД может быть как проявлением декомпенсации заболевания (стабильно высокий уровень гликемии), так и следствием гипогликемического состояния (большинство показателей гликемии хорошие).

Очень важным показателем качества компенсации углеводного обмена (табл. 5.6) является *гликозилированный гемоглобин HbA_{1c}*. Гликозилированный гемоглобин образуется в результате нефермента-

тивной конденсации гемоглобина с молекулой глюкозы, поступающей в эритроцит на протяжении всей его жизни (110–120 дней). Процессу гликозилирования подвергаются многие белки организма. Гликозилирование гемоглобина происходит при любой концентрации глюкозы в крови и находится в прямой зависимости от уровня гликемии. Содержание гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} в крови у здоровых лиц не превышает 6% от общего количества гемоглобина. При впервые выявленном СД и при плохой его компенсации на фоне лечения содержание гликозилированного гемоглобина повышено. С учетом продолжительности жизни эритроцита определять содержание гликозилированного гемоглобина следует 1 раз в 3 месяца.

В сложных для установления диагноза ситуациях определяют содержание иммунологических, генетических маркеров СД и уровень С-пептида.

Диагностика осложнений СД подробно изложена в соответствующих разделах.

Выделяют две группы осложнений СД: острые и хронические (поздние). К *острым* осложнениям СД относятся: ДКА и кетоацидотическая кома, гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) и гиперосмолярная кома, лактат-ацидоз (ЛА), гипогликемические состояния и гипогликемическая кома.

Поздние осложнения СД составляют: диабетическая макроангиопатия (атеросклероз крупных артерий), диабетические микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), ДНр и синдром диабетической стопы (СДС).

Таблица 5.6

**Показатели состояния углеводного обмена
при сахарном диабете**

(Дедов И.И., Шестакова М.В., 2009)

Показатель	Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
HbA_{1c} (%)	< 7	7–7,5	> 7,5
Гликемия* натощак (ммоль/л)	< 6,5	6,5–7,5	> 7,5
Гликемия через 2 ч после приема пищи (ммоль/л)	< 8	8–10	> 10

* Имеется в виду содержание глюкозы в плазме крови.

Требования к формулировке диагноза. При формулировке диагноза последовательно указываются: тип СД (1 — первый и 2 — второй), степень тяжести заболевания (легкая, средняя, тяжелая), состояние углеводного обмена (компенсация, субкомпенсация, декомпенсация), осложнения диабета (с указанием формы, стадии, характера и срока специфических лечебных мероприятий) и сопутствующие заболевания.

Дифференциальный диагноз. При лабораторно установленном диагнозе СД проводится дифференциальная диагностика между СД 1-го типа и СД 2-го типа (табл. 5.7).

Таблица 5.7

Основные дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го типа и сахарного диабета 2-го типа

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Распространенность	10–15%	85–90%
Сезонность заболеваемости	Имеется	Отсутствует
Возраст при манифестации заболевания	Чаще до 30 лет	Чаще более 40 лет
Характер дебюта заболевания	Острый или подострый	Постепенный
Симптоматика	Выражена резко	Чаще сглажена
Масса тела	Чаще снижена	Чаще повышена
Микроангиопатии	Отсутствуют при манифестации	Часто имеются при постановке диагноза
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Уровень С-пептида в крови	Снижен или не определяется	Нормальный или повышен
Инсулинорезистентность	Нет	Есть
Количество инсулиновых рецепторов	В норме	Снижено
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Обычно имеется	Обычно отсутствует
Аутоантитела к антигенам β-клеток	Определяются	Отсутствуют
Ответ на терапию пероральными сахароснижающими препаратами	Отсутствует	Имеется
Потребность в инсулине	Жизненная	В начале обычно отсутствует, затем развивается

В ходе дифференциально-диагностического поиска следует иметь в виду другие эндокринные заболевания, протекающие с гипергликемией (феохромочитомы, «стероидный диабет», аутоиммунный полигландулярный синдром), заболевания ПЖ (панкреатиты).

При выявлении гипергликемии в возрасте 30–40 лет у лиц без выраженного ожирения проводится дифференциальная диагностика СД 2-го типа и медленно прогрессирующего варианта СД 1-го типа (LADA-диабет) (табл. 5.8).

Примеры формулировки диагноза

- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Пролiferативная стадия диабетической ретинопатии обоих глаз.
- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, средней степени тяжести, фаза компенсации. Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии.
- ◆ Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Синдром диабетической стопы, ишемическая форма. Ишемия II стадии.

Таблица 5.8

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

Признаки	LADA-диабет	СД 2-го типа
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Имеется	Отсутствует
Масса тела	Нормальная	В 80–90% случаев избыточная
Уровень С-пептида в крови	Снижен	Нормальный или повышен
Аутоантитела к антигенам β -клеток	Имеются	Отсутствуют
Лечение	Удовлетворительный контроль углеводного обмена диетой и пероральными препаратами достигается только в первые недели/месяцы; затем плохая компенсация на фоне максимальных доз сахароснижающих препаратов; абсолютная инсулиновая недостаточность и инсулиновая зависимость через 1–3 года	Длительный метаболический контроль достигается диетой, физической нагрузкой и пероральными сахаропонижающими препаратами

Общие принципы лечения сахарного диабета. Современными принципами лечения СД заболевания являются следующие:

1. Компенсация метаболических нарушений и устранение факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (строгая компенсация углеводного обмена, нормализация липидного обмена и АД).
2. Предупреждение развития и лечение поздних осложнений диабета.

Лечение должно быть комплексным и включать обучение больных и осуществление ими самоконтроля, соблюдение диеты и необходимой физической активности, медикаментозную сахароснижающую терапию (ТСП и/или инсулин).

Обучение больных осуществляется на всем протяжении заболевания в соответствии со специальными структурированными программами, разработанными с учетом типа диабета и категорий больных (взрослые, дети, беременные, родители больных СД детей, больные СД с АГ).

Целью обучения является формирование представления о своем заболевании, его лечении, методах самоконтроля и правильных действиях больных в неотложных ситуациях. Задачи обучения конкретизируются в соответствии с индивидуальной клинической ситуацией. Итогом обучения должно стать изменение поведения пациента, позволяющее в активном союзе с врачом управлять лечением СД таким образом, чтобы достигать и поддерживать необходимые при данном заболевании *целевые значения* метаболических и некоторых клинических показателей.

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

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

К средствам самоконтроля относятся: тест-глюкометры, полоски для определения гликемии, тест-полоски для определения глюкозурии, тест-полоски для определения кетоновых тел.

Частота самоконтроля. Пациентам с СД 1-го типа рекомендуется ежедневное исследование уровня глюкозы в крови натощак, перед каждой инъекцией инсулина и через 2 ч после приема пищи. У лиц, страдающих СД 2-го типа, минимально необходимым является исследование гликемии натощак и через 2 ч после еды в различное время 2–3 раза в неделю, или 4–5-кратное исследование в один из дней недели. Кроме этого, необходимо измерять глюкозу крови в следующих ситуациях: перед, во время и после занятий спортом или интенсивной физической нагрузки, перед сном; во время сопутствующих заболеваний; при подозрении на гипо- или гипергликемию; после гипогликемии; после изменений дозы инсулина.

Результаты самоконтроля больной заносит в специальный дневник, что создает основу для их обсуждения с врачом с последующей коррекцией лечения.

Терапевтические цели — это совокупность установленных значений для определенных клинических и лабораторных показателей, достижение и поддержание которых позволяет существенно уменьшить риск развития поздних осложнений СД (табл. 5.9).

Таблица 5.9

Терапевтические цели при лечении больных сахарным диабетом
(European Diabetes Policy Group, 1998; NCEP III, 2001; ВНОК, 2004; ESC, 2007)

Показатель	Целевое значение	
	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Глюкоза натощак, ммоль/л (цельная капиллярная кровь)	5,1–6,5	≤ 5,5
Глюкоза через 2 ч после еды, ммоль/л (плазма венозной и цельная капиллярная кровь)	7,6–9	< 7,5
Содержания HbA _{1c} , %	≤ 7,5	≤ 6,5
Уровень общего холестерина (ОХС), ммоль/л	< 4,5	
Уровень триглицеридов, ммоль/л	< 1,7	
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л (для больных без ИБС и факторов риска ее развития)	≤ 2,5	≤ 1,8
Уровень ХС ЛПНП, ммоль/л (для больных с доказанной ИБС, для больных старше 40 лет, для больных в возрасте 19–39 лет с нефропатией, ретинопатией и АГ)	≤ 1,8	≤ 1,8

Показатель	Целевое значение	
	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л (для мужчин)	> 1	
Уровень ХС ЛПВП, ммоль/л (для женщин)	> 1,2	
АД для больных СД без поражения почек	< 130/80	
АД для больных с поражением почек и протеинурией более 1 г/сут	< 125/75	

Лечение сахарного диабета 1-го типа

Диета. Необходимым условием эффективного лечения СД является соблюдение диеты. Диета при СД 1-го типа подразумевает образ питания, соответствующий определенным условиям жизни (режим труда и отдыха, возможные физические нагрузки, семейные привычки, вкусовые предпочтения), который позволяет поддерживать оптимальную компенсацию СД. Особенности питания больных СД 1-го типа связаны с рядом вынужденных ограничений в связи с невозможностью создания точной имитации физиологической секреции инсулина современными методами и средствами. Для предотвращения резких колебаний гликемии из диеты исключают простые (рафинированные) углеводы и оставляют преимущественно сложные (хлеб, крупы, овощи, фрукты). Необходимо обучить пациента принципам изменения дозы инсулина в соответствии с качественным и количественным составом пищи, которую он собирается принять.

Основные принципы диетотерапии для больных СД 1-го типа: 1) физиологический состав и полноценность рациона (15–20% белков, 20–25% жиров, 55–60% углеводов), энергетическая ценность которого определяется индивидуальной физиологической потребностью с учетом характера физического труда, выполняемого ежедневно; 2) ограничение приема легкоусвояемых углеводов до $\frac{1}{3}$ всего количества углеводов и исключение продуктов, содержащих сахарозу и мальтозу; 3) ежедневный учет употребляемого количества углеводов во время каждого приема пищи в соответствии с системой хлебных единиц (ХЕ) с регистрацией в дневнике самоконтроля; 4) для больных с ДН содержание белка в рационе ограничивается до 1–0,7 г/кг массы тела в зависимости от стадии нефропатии; 5) для больных с сопутствующей АГ содержание поваренной соли ограничивается до 3 г/сут.

Больные, получающие традиционную инсулинотерапию (см. ниже), должны соблюдать специальный режим питания, имеющий целью профилактику гипогликемических состояний (три основных приема пищи — завтрак, обед, ужин; три дополнительных приема пищи (перекусы) — через 2–2,5 ч после основных приемов).

Количество ХЕ, необходимых в сутки в зависимости от веса больного и характера ежедневно выполняемого физического труда, можно ориентировочно определить с помощью таблицы, при этом 1 ХЕ соответствует 12 г углеводов (табл. 5.10).

Для более точного учета употребляемого количества ХЕ следует использовать специально разработанную таблицу (табл. 5.11).

Таблица 5.10

**Ориентировочная потребность в хлебных единицах (ХЕ)
в сутки для больных, достигших 18-летнего возраста
и получающих инсулин**
(Дедев И.И., Шестакова М.В., 2009)

Характер выполняемого физического труда	Пациенты с массой тела, близкой к нормальной	Пациенты с избыточной массой тела или ожирением	Пациенты с дефицитом массы тела
Тяжелый физический труд	25–30	20–25	25–30
Среднетяжелый физический труд	20–22	15–17	
Работа «сидячего» типа	16–18	11–16	
Малоподвижный образ жизни	12–15	Не менее 10	

Таблица 5.11

Извлечение из таблицы о содержании хлебных единиц в основных продуктах питания (количество продукта в 1 ХЕ)

1 стакан	Молоко	200 мл
1 кусок	Белый хлеб	20 г
1 кусок	Ржаной хлеб	25 г
1 ст. ложка	Вермишель	15 г
1 ст. ложка	Крупа гречневая	15 г
1 шт. средней величины	Картофель	65 г
1 шт. средней величины	Яблоко	90 г

1 шт. средней величины	Банан	70 г
7 ст. ложек	Смородина	140 г
1 порция	Мороженое	65 г
1/2 стакана	Сок апельсиновый	100 г
2 куска	Сахар кусковой	10 г

Для усвоения 1 ХЕ требуется 1–2 ЕД инсулина в зависимости от индивидуальной чувствительности.

Физические нагрузки. При СД 1-го типа физические нагрузки являются общеукрепляющей процедурой и средством повышения качества жизни больных. Физические упражнения повышают чувствительность к инсулину и снижают уровень гликемии, создавая риск развития гипогликемического состояния, о чем необходимо информировать больного. Риск гипогликемии повышается во время выполнения физической нагрузки, а также в ближайшие 12–40 ч после длительных и тяжелых физических нагрузок. При декомпенсации заболевания, особенно в случае развития кетоацидоза, физические нагрузки противопоказаны, так как могут ухудшить состояние больного.

Для профилактики гипогликемических состояний, связанных с физической нагрузкой, больные должны быть обучены следующим действиям: 1) при легких и умеренных физических нагрузках (продолжительностью не более 1 ч) дополнительно принять углеводы из расчета 15 г легко усваиваемых углеводов на каждые 40 мин занятий спортом; 2) при умеренных физических нагрузках продолжительностью более 1 ч и интенсивном спорте — на 20–50% снизить дозу инсулина, действующего во время физической нагрузки и в последующие 6–12 ч; 3) измерять уровень глюкозы до, во время и после физической нагрузки.

Медикаментозная сахароснижающая терапия. Единственным медикаментозным методом лечения СД 1-го типа является инсулинотерапия, которая имеет заместительный характер. К настоящему времени разработано большое количество препаратов инсулина, обладающих различными характеристиками (табл. 5.12).

В настоящее время в России применяют генно-инженерные инсулины человека или аналоги инсулина человека (табл. 5.13), а препараты животного происхождения и человеческого полусинтетического инсулина запрещены для использования.

Генно-инженерный метод производства инсулина основан на вживлении гена инсулина в геном микроорганизма, обладающего

Таблица 5.12

Характеристика препаратов инсулина

По происхождению	По степени очистки	По реакции (рН)	По продолжительности действия
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Крупного рогатого скота ◆ Свиные ◆ Человеческие (рекомбинантные и полусинтетические) ◆ Генно-инженерные аналоги человеческого инсулина 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Высокоочищенные (монокомпонентные) ◆ Хроматографически очищенные 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Нейтральные ◆ Кислые 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ультракороткого действия ◆ Короткого действия ◆ Средней продолжительности действия ◆ Длительного действия ◆ Миксты

Таблица 5.13

Инсулины, рекомендуемые к применению у больных сахарным диабетом 1-го типа

(Дедев И.И., Шестакова М.В., 2009)

Вид инсулина	Перечень препаратов	Начало действия	Пик действия	Длительность действия
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Хумалог (Лизпро), Новорапид (Аспарт), Апидра (Глулизин)	Через 5–15 мин	Через 1–2 ч	3–5 ч
Короткого действия	Актрапид НМ, Хумулин регуляр, Инсуман рапид и др.	Через 30 мин	Через 1–2 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия	Протафан НМ, Хумулин НПХ, Инсуман базал и др.	Через 2 ч	Через 4–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Лантус (Гларгин) Левемир (Детемир)	Через 1–2 ч	Не выражен	До 24 ч

способностью к быстрому росту и размножению (дрожжевые культуры, кишечная палочка). После быстрого наращивания биомассы полученный генно-инженерный (биосинтетический, рекомбинантный) инсулин выделяется из культуры и очищается. Генно-инженерная технология производства инсулина обладает возможностями синтеза любых количеств препарата в короткие сроки.

Генно-инженерные аналоги инсулина — это препараты, производимые генно-инженерным методом, в которых молекула инсулина изменена с целью придания ей новых свойств. Так были получены и внедрены в лечебную практику инсулины ультракороткого действия — *Лизпро (Хумалог)*, *Аспарт (Новорапид)* и *Глулизин (Апидра)*, а также беспиковые препараты пролонгированного действия — *Детемир (Левемир)* и *Гларгин (Лантус)*.

Все генно-инженерные инсулины человека и аналоги инсулина человека являются высокоочищенными и имеют нейтральную реакцию (за исключением инсулина Гларгин, реакция которого слабокислая).

По продолжительности действия препараты инсулина можно разделить на препараты *ультракороткого*, *короткого* и *пролонгированного* (средней продолжительности и длительного) действия. Препараты инсулина *ультракороткого* и *короткого* действия — это растворы, предназначенные для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения. Они обладают быстрым, выраженным и относительно непродолжительным сахаропонижающим действием. С их помощью создают постпрандиальные пики инсулина в организме для усвоения углеводов, принятых с пищей (болюсный компонент инсулинотерапии), а также используют в экстренных ситуациях, когда необходимо добиться быстрого снижения уровня гликемии (ДКА, кетоацидотическая кома).

Препараты инсулина *пролонгированного* действия обладают продолжительностью сахаропонижающего эффекта от 10 до 24 ч. С их помощью создают базальный уровень инсулина в организме — базальный компонент инсулинотерапии. Инсулины средней продолжительности действия выпускаются в виде суспензий и вводятся только подкожно или внутримышечно. Пролонгация действия инсулина достигается сорбцией молекул гормона на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ-инсулин, или изофан-инсулин), что замедляет резорбцию подкожно инъецированного препарата. Протамин Хагедорна — это белок, который получают из рыбьих молок.

Инсулины длительного действия, рекомендованные для применения в России, являются водными растворами генно-инженерных аналогов инсулина человека. Они поддерживают постоянную концентрацию препарата в крови на протяжении 12–14 ч (Детемир) или 24 ч (Гларгин). Инсулин Гларгин представляет особенный интерес для лечебного процесса, поскольку, будучи беспиковым и длительно действующим, может вводиться однократно в любое фиксированное время суток.

Разработаны и выпускаются смешанные инсулины (миксты) — готовые смеси инсулина короткого (ультракороткого) действия и изофан-инсулина (пролонгированного действия), применяемые преимущественно для лечения СД 2-го типа. При этом доля короткого инсулина в смеси обозначается числом или цифровым индексом. Например, *Микстард 40/60* — смесь, содержащая 40% простого инсулина; *Инсуман 25* содержит 25% короткого инсулина, *Хумулин М3* — 30% инсулина короткого действия.

Успех инсулинотерапии во многом зависит от соблюдения принципов инсулинотерапии (правильный расчет и распределение суточной дозы инсулина, техника введения инсулина), исправности средств введения инсулина, биологической активности вводимого инсулина.

На биологическую активность и фармакокинетику инсулина оказывает влияние срок и условия хранения инсулина, концентрация и доза введенного инсулина, способ доставки инсулина, выбранная область и глубина инъекции.

В ходе инсулинотерапии необходимо соблюдать условия введения инсулина.

1. Вводить только инсулины с действующим сроком годности, хранение которых осуществлялось в условиях, рекомендованных производителем.
2. Вводить растворы инсулинов только комнатной температуры (тепло увеличивает скорость всасывания, холод — уменьшает).
3. Суспензии инсулинов (инсулины пролонгированного действия) перед введением тщательно перемешивать.
4. Инсулины короткого действия (ИКД) вводить за 20–30 мин до приема пищи, при необходимости — за 30–60 мин.
5. Аналоги инсулинов человека (ультракороткого действия) вводить непосредственно перед приемом пищи, при необходимости — во время или сразу после еды.

6. Все инсулины вводить подкожно (ИКД вводить в область живота, инсулины пролонгированного действия — в области бедер или наружного квадранта ягодиц).
7. Не осуществлять инъекции в уплотненные участки кожи.
8. Систематически и упорядоченно осуществлять смену мест инъекций.
9. Соблюдать методику введения инсулина (формировать широкую кожную складку в месте предполагаемой инъекции, вводить иглу в кожу под углом 45°).
10. Вводить иглу в кожу под углом 90°, если толщина клетчатки в складке, получаемой при сжатии кожи, значительно превышает длину иглы.

Суточная потребность в инсулине у больного СД 1-го типа зависит от длительности заболевания и клинической ситуации (табл. 5.14).

Следует учитывать, что потребность в инсулине повышается при стрессе, острых и хронических инфекциях, травмах, оперативных вмешательствах и снижается при развитии хронической почечной недостаточности, при физических нагрузках.

Распределение суточной дозы инсулина осуществляется на основании того, что в физиологических условиях у здорового человека фоновая (базальная) секреция инсулина составляет до 1 ЕД/ч (12–24 ЕД/сут), а стимулированная пищей (болюсная) секреция инсулина составляет от 1 до 2 ЕД на каждые 10–12 г углеводов (1 ХЕ). При этом суммарно за сутки вырабатывается 24–60 ЕД инсулина, что составляет от 0,6 до 1 ЕД/кг массы тела.

Современные принципы инсулинотерапии

1. Максимальная имитация физиологической секреции инсулина (базисно-болюсная инсулинотерапия).
2. Использование режима многократных инъекций инсулина в сочетании с регулярным самоконтролем (интенсифицированная инсулинотерапия).

Таблица 5.14

Ориентировочная суточная потребность в инсулине при сахарном диабете 1-го типа (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2008)

Дебют диабета	«Медовый месяц»	Длительный диабет	Декомпенсация (кетоацидоз)	Препубертат
0,5–0,6 ЕД/кг массы тела	< 0,4 ЕД/кг массы тела	0,7–0,8 ЕД/кг массы тела	1–1,5 ЕД/кг массы тела	0,6–1 ЕД/кг массы тела

3. Индивидуальный выбор режима инсулинотерапии с учетом особенностей пациента.
4. Использование только генно-инженерных инсулинов человека или аналогов инсулина человека.
5. Осуществление коррекции дозы вводимого инсулина только на основе результатов ежедневного контроля/самоконтроля в течение суток.
6. Постепенное достижение состояния компенсации углеводного обмена при отсутствии экстренных ситуаций (общий период адаптации может достигать несколько месяцев).
7. Использование современных средств введения инсулина. Дети, подростки и беременные женщины, нуждающиеся в инсулинотерапии, обеспечиваются инъекторами инсулина (шприц-ручками) в первую очередь.

В настоящее время отработаны два режима инсулинотерапии: *традиционный* и *интенсифицированный*. Наиболее физиологичной и предпочтительной является интенсифицированная инсулинотерапия, которая моделирует секрецию инсулина у здорового человека.

Методика интенсифицированной инсулинотерапии (табл. 5.15). Базальную секрецию инсулина имитируют 1–2-кратным (утро, вечер) введением инсулина пролонгированного действия, суммарная доза которого ориентировочно составляет 12–24 ЕД. Болюсную (пиковую) секрецию имитируют введением инсулина короткого

Таблица 5.15

Рекомендуемые режимы инсулинотерапии у больных сахарным диабетом 1-го типа

(Дедов И.И., Шестакова М.В., 2007)

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
К (А) + П	К (А)	К (А)	П
К (А)	К (А)	К (А)	П
К (А) + П	К (А)	К (А) + П	—
К (А) + П	К (А) + П	К (А)	П
К (А) + Д	К (А)	К (А)	—
К (А)	К (А)	К (А)	Д

Примечание. К — инсулин короткого действия; П — инсулин средней продолжительности действия; А — аналоги инсулина ультракороткого действия: Хумалог, Аспарт, Апидра; Д — аналоги инсулина длительного действия: Лантус, Детемир.

или ультракороткого действия перед каждым основным приемом пищи из расчета 1–2 ЕД инсулина на 1 ХЕ. Назначение интенсифицированной инсулинотерапии требует регулярного ежедневного исследования уровня гликемии перед каждой инъекцией инсулина, его учет и коррекцию. Для этого доза инсулина, рассчитанная на предполагаемое к употреблению количества углеводов (ХЕ), может быть увеличена с учетом того, что 1 ЕД инсулина короткого действия снижает уровень гликемии приблизительно на 2,22 ммоль/л (Дедов И.И., Шестакова М.В., 2003). Адекватность дозы ИКД определяется по уровню гликемии через 2 ч после соответствующего приема пищи. Вечерняя доза пролонгированного инсулина титруется по уровню гликемии натощак и в ночное время (в 3.00 — не ниже 4 ммоль/л), утренняя — по уровню глюкозы в крови перед ужином.

Интенсифицированная инсулинотерапия может быть неосуществима или нецелесообразна у следующих категорий больных, к которым относятся: лица преклонного возраста; больные, нуждающиеся в постороннем уходе; больные с психическими отклонениями; больные, которые не могут самостоятельно делать инъекции инсулина; больные, не имеющие возможности осуществлять самоконтроль гликемии; больные, категорически отказывающиеся от интенсифицированной инсулинотерапии. В указанных ситуациях инсулинотерапию можно осуществлять в соответствии с традиционным режимом, который представляет фиксированное по времени (перед завтраком и ужином) и дозам введение смеси инсулинов короткого и пролонгированного действия в сочетании с фиксированными (по времени и количеству углеводов) приемами пищи. Следует помнить, что традиционная инсулинотерапия не обеспечивает полной компенсации диабета и сохранения хорошего качества жизни.

Методика традиционной инсулинотерапии. Выполняют две инъекции смеси инсулина пролонгированного и короткого действия (перед завтраком и перед ужином). Перед завтраком вводится $\frac{2}{3}$ суточной дозы, а перед ужином — $\frac{1}{3}$ суточной дозы. При этом на долю инсулина пролонгированного действия приходится от $\frac{1}{2}$ до $\frac{2}{3}$ суточной дозы. Вечерняя доза пролонгированного инсулина титруется по натощаковой гликемии, утренняя — по уровню глюкозы в крови перед ужином. Утренняя доза ИКД меняется в зависимости от гликемии через 2 ч после завтрака, вечерняя — в зависимости от гликемии перед сном. Наиболее просто использовать для традиционной инсулинотерапии готовые смеси инсулинов — миксты.

Основным показателем качества компенсации СД является содержание гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} , который рекомендуется исследовать каждые 3 месяца.

Введение инсулина можно осуществлять с помощью одноразовых инсулиновых шприцев, шприц-ручек и дозаторов инсулина.

В настоящее время выпускаются инсулины с концентрацией 100 ЕД/мл и пластиковые инсулиновые шприцы с соответствующей маркировкой U-100. Преимущество шприц-ручки заключается в компактном объединении инсулинового шприца и инсулиновой емкости, что позволяет упростить процедуру инъекции. Кроме того, шприц-ручку удобно носить с собой, а также использовать больными с плохим зрением.

Современные иглы в пластиковых шприцах и в шприц-ручках характеризуются малым диаметром, лазерной технологией заточки, использованием специальных покрытий, снижающих травматизацию кожи при уколе. Все это делает инъекцию инсулина практически безболезненной.

К перспективному направлению относится введение ИКД с помощью программируемых дозаторов — инсулиновых помп. Помпа состоит из резервуара с инсулином, насоса, подающего препарат подкожно или в полость брюшины (в зависимости от типа помпы), а также электронного блока, в котором программируется режим подачи инсулина. Введение инсулина с помощью помпы позволяет улучшить гликемический контроль у больных СД 1-го типа и уменьшить суточную дозу инсулина на 20–25%. Число больных, пользующихся помпами в настоящее время, невелико и не превышает 10%.

Учитывая то обстоятельство, что при СД 1-го типа инсулинотерапия проводится пожизненно, следует помнить о возможных ее осложнениях, к которым относятся гипогликемические состояния, местные и системные аллергические реакции (встречаются крайне редко при введении инсулинов человека), а также липодиспластические процессы (преимущественно гиперпластического характера) в местах инъекций, связанные с нарушением техники введения инсулина. В настоящее время в связи с использованием инсулинов человека и его аналогов липогипертрофии встречаются редко и уменьшаются при прекращении в эту область инъекций.

Наиболее частыми причинами *неэффективности инсулинотерапии* у больных СД 1-го типа являются: 1) недостаточная суточная доза инсулина и неправильный выбор режима инсулинотерапии; 2) хроническая передозировка инсулина; 3) очаги хронической инфекции; 4) острые гнойные процессы; 5) другие интеркуррентные

заболевания; б) длительный стресс. Неправильные расчет суточной дозы и выбор режима инсулинотерапии являются частыми причинами гипергликемии натощак (табл. 5.16).

В большинстве случаев ошибки при лечении больных СД 1-го типа связаны с ошибочными действиями врача, медицинского персонала или пациента, а также с неисправностью систем введения инсулина.

В последние годы на основе современных технологий предпринимаются попытки принципиально нового решения проблемы введения инсулина в организм: вводить его перорально, транскутанно, ректально, интраназально и ингаляционно. Главным препятствием для создания и широкого использования соответствующих лекарственных форм является невозможность точной дозировки инсулина, что имеет первостепенное значение в инсулинотерапии.

Таблица 5.16

Основные причины утренней натощаковой гипергликемии и пути ее устранения

Причины	Необходимые действия
Недостаточная доза вечернего инсулина пролонгированного действия, вводимого вечером или перед сном	Увеличить дозу вечернего инсулина пролонгированного действия, вводимого вечером или перед сном, путем титрации до необходимых значений натощаковой утренней гликемии
Постгипогликемическая гипергликемия (феномен Сомоджи) вследствие хронической передозировки инсулина (в том числе инсулина пролонгированного действия, вводимого вечером или перед сном)	Уменьшить суточную дозу (в том числе инсулина пролонгированного действия, вводимого вечером или перед сном). При этом осуществлять мониторинг гликемии в течение дня и в 3.00 ночи
«Феномен утренней зари», обусловленный индивидуально высокой секрецией контринсулярных гормонов в ранние утренние часы (5–7 ч утра) без предшествующей ночной гипогликемии (уровень гликемии в 3.00 ночи — не менее 4 ммоль/л)	<i>Вариант 1.</i> Перенести вечернюю инъекцию инсулина пролонгированного действия на более позднее время с последующим контролем натощаковой утренней гликемии. <i>Вариант 2.</i> Постепенно увеличить дозу инсулина пролонгированного действия, вводимого вечером или перед сном, контролируя уровень гликемии в 3.00 ночи и утром натощак

Лечение сахарного диабета 2-го типа

Главным направлением при лечении СД 2-го типа является *модификация образа жизни* с помощью рационального питания и расширения физических нагрузок.

Основной причиной нарушений углеводного обмена у 80–90% больных СД 2-го типа является ожирение. Снижение массы тела в большинстве случаев позволяет не только достичь устойчивой компенсации углеводного обмена, но также получить положительный эффект в отношении часто сопутствующих СД артериальной гипертензии и дислипидемии. Достигнуть снижения веса и поддерживать полученный результат можно только путем ограничения калорийности рациона при соблюдении достаточной физической активности.

Диета. Питание больного СД 2-го типа должно отвечать ряду требований:

1. Обеспечивать снижение массы тела для больных с ожирением.
2. Предотвращать постпрандиальную гипергликемию.
3. Иметь профилактический или лечебный эффект в отношении факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемии, артериальной гипертензии).
4. Соответствовать принципам здорового питания, включая правильные соотношения всех необходимых нутриентов, достаточное количество витаминов, минеральных веществ и т.д.

При избыточной массе тела больным назначается низкокалорийная диета (<1800 ккал). Исключаются или резко ограничиваются легкоусвояемые углеводы (сахар и сладости, мед, фруктовые соки), высокоэнергетические продукты, богатые жирами, а также алкоголь. Продукты средней калорийности (содержащие преимущественно белки и крахмалы) рекомендуют употреблять в меньшем количестве (по сравнению с привычным для данного больного). Низкокалорийные продукты, богатые клетчаткой (овощи, зелень), и некалорийные напитки разрешается употреблять без всяких ограничений.

Больным СД 2-го типа следует рекомендовать дробное питание (5–6 раз в день небольшими порциями), которое позволяет избежать сильного чувства голода при уменьшении привычного объема питания, а также препятствует значительному повышению постпрандиальной гликемии и развитию гипогликемий у больных,

получающих медикаментозную сахароснижающую терапию. Больные, выбирающие трехразовое питание, должны избегать переедания в вечернее время.

Предотвращение постпрандиальной гипергликемии достигается не только соблюдением дробного режима питания, но и исключением из диеты легкоусвояемых углеводов, увеличением количества продуктов, богатых растительными волокнами и минимальной кулинарной обработкой продуктов.

Диетические рекомендации для больных СД 2-го типа с нормальной массой тела предусматривают соблюдение эукалорийного питания (с ограничением употребления насыщенных жиров), которое также должно быть направлено на профилактику высокой постпрандиальной гликемии.

Следует ограничить употребление белка до 1–0,7 г/сут в диете больных с ДН и соли до 3 г/сут при АГ.

Больные должны быть информированы о том, что соблюдение диеты позволяет использовать более низкие дозы сахароснижающих препаратов.

Физические нагрузки. Физические упражнения являются важным компонентом комплексной терапии СД 2-го типа. Регулярные физические нагрузки способствуют снижению веса, повышают чувствительность к инсулину, тем самым способствуя нормализации показателей углеводного и липидного обмена.

Необходимо планировать физические нагрузки индивидуально, с учетом возраста больного, имеющихся осложнений СД, сопутствующих ИБС и АГ. Наиболее приемлемой и безопасной тактикой физических занятий (в связи с наличием сопутствующих заболеваний) являются упражнения умеренной интенсивности с начальной продолжительностью 5–10 мин и постепенным увеличением времени до 30–40 мин по крайней мере 2–3 раза в неделю.

Режим нагрузок необходимо отрабатывать под контролем гликемии. При гликемии ниже 5,6 ммоль/л перед началом нагрузки следует дополнительно принять углеводы для предупреждения гипогликемии. Длительные или интенсивные физические нагрузки могут потребовать коррекции дозы инсулина или стимуляторов секреции инсулина.

При гликемии выше 13–15 ммоль/л физические нагрузки не рекомендуются.

Больные не должны быть ограничены в выборе вида физической активности. Однако существуют некоторые виды спорта (планеризм, дайвинг, парашютный спорт), которые в силу большой

опасности противопоказаны пациентам с СД. В каждом отдельном случае важно, чтобы больные знали реакцию своего организма на интенсивную физическую нагрузку и всегда помнили о риске тяжелых гипогликемий.

Медикаментозная сахароснижающая терапия. Согласно современным представлениям, сахароснижающая терапия, которая является наиболее важным направлением в комплексной терапии СД 2-го типа, должна отвечать следующим критериям: иметь патогенетическую направленность, быть обоснованной с позиций доказательной медицины, осуществляться до цели, что предполагает раннюю фармакотерапию, раннюю рациональную комбинацию сахароснижающих препаратов, раннюю инсулинизацию, быть безопасной с точки зрения риска развития гипогликемий и сердечно-сосудистых осложнений. Согласно существующему алгоритму лечения СД 2-го типа, первым этапом лечения является модификация образа жизни с одновременным назначением метформина — препарата, который характеризуется высокой сахароснижающей активностью, значительной доказательной базой, безопасностью, невысокой стоимостью, положительными эффектами на массу тела и липидный профиль. Отсутствие компенсации диабета при изменении больным образа жизни и монотерапии метформином является показанием для интенсификации лечения с использованием препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) или инсулина, а также сахароснижающих препаратов других групп (табл. 5.17).

Таблица 5.17

Характеристика современных сахароснижающих препаратов, рекомендуемых для лечения сахарного диабета 2-го типа

Группа препаратов	Механизм действия	Снижение HbA_{1c} при монотерапии	Примечания
<i>Препараты 1 ряда</i>			
Бигуаниды (Метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани	1–2,0%	Назначаются всем больным с впервые выявленным СД 2-го типа

Группа препаратов	Механизм действия	Снижение HbA_{1c} при монотерапии	Примечания
ПСМ (Глибенкламид, Гликвидон, Гликлазид, Глимепирид, Глюренорм)	Стимуляция секреции инсулина	1–2,0%	Назначаются дополнительно к метформину в случае его неэффективности или при непереносимости метформина
Инсулин (генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги инсулина человека)	Усиление/замещение эффектов эндогенного инсулина	1,5–3,5%	Назначается при неэффективности различных рациональных комбинаций других сахароснижающих препаратов в максимально возможных дозах (HbA _{1c} более 7,0–7,5%), а также при выраженной декомпенсации на момент диагностики заболевания (глюкоза плазмы натощак более 13,9 ммоль/л или более 16,7 ммоль/л при случайном исследовании, или HbA _{1c} более 10%)
<i>Препараты 2 ряда</i>			
Тиазолидиндионы (Пиоглитазон, Росиглитазон)	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани, снижение продукции глюкозы	0,5–1,4%	Назначаются при неэффективности/непереносимости метформина, а также дополнительно к ПСМ или инсулину, что позволяет избежать гипогликемических состояний
Ингибиторы дипептидилпептидазы-IV	Усиливает эффекты инкретинов ГПП-1 и ГИП:	0,5–1,1%	Назначаются с целью улучшения контроля гликемии

Продолжение ↵

Окончание табл. 5.17

Группа препаратов	Механизм действия	Снижение HbA_{1c} при монотерапии	Примечания
(Ситаглиптин, Вилдаглиптин)	восстанавливается первая фаза глюкозостимулированной инсулиновой секреции, подавляется секреция глюкагона и продукция глюкозы печенью, замедляется опорожнение желудка и продлевается ощущение сытости		
Генно-инженерные аналоги инкретинов (Эксенатид, Ликсисенатид)	Усиление секреции инсулина, снижение продукции глюкагона	0,5–1%	Назначаются с целью улучшения контроля гликемии
Глиниды (Репаглинид, атеглинид)	Стимуляция секреции инсулина	0,5–1,5%	Могут быть назначены в случае выраженной гипергликемии после еды
Ингибиторы α -глюкозидазы (Акарбоза)	Снижение всасывания углеводов в кишечнике	0,5–1,5%	СД 2 типа с преобладанием умеренно выраженной гипергликемии после еды

Бигуаниды. Препараты данной группы (*фенформин*, *буформин* и *метформин*) начали использовать в конце 50-х гг. XX в. В настоящее время разрешено применять только *диметилбигуанид метформин* (*Глюкофаж*, *Сиофор*, *Глиформин* и др.), который является «золотым стандартом» в лечении больных СД 2-го типа, что обусловлено высокой эффективностью данного препарата при относительно низком риске развития побочных реакций. Оригинальным препаратом метформина, соответствующим всем принципам доказательной медицины, является Глюкофаж. Глюкофаж® применялся

в качестве исследуемого препарата, в самых значимых исследованиях по СД 2-го типа UKPDS, DPP и многих других.

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

Метформин уменьшает продукцию глюкозы печенью примерно на 30%, что способствует значительному снижению гликемии натощак.

Наряду с антигипергликемическим действием метформин обладает рядом биологических эффектов, тормозящих атерогенез, а также способствует снижению АД. Используемый в составе комбинированной терапии метформин препятствует увеличению массы тела, а при монотерапии способствует ее снижению. Добавление метформина к инсулинотерапии позволяет существенно снизить потребность больных СД 2-го типа в экзогенно вводимом инсулине.

Основным и самым серьезным побочным эффектом при лечении бигуанидами является ЛА. Фармакокинетические и фармакодинамические качества метформина определяют особенности метаболизма молочной кислоты и низкий риск развития ЛА, который может быть полностью исключен при соблюдении предосторожностей и противопоказаний к применению препарата.

Среди других побочных действий метформина следует отметить диарею и диспепсические явления (металлический привкус во рту, тошноту, метеоризм, анорексию, абдоминальный дискомфорт), наблюдаемые в начале терапии почти у 20–30% пациентов. Указанные желудочно-кишечные расстройства связаны с замедлением всасывания глюкозы в тонком кишечнике под влиянием метформина. Накапливаясь в ЖКТ, углеводы вызывают процессы брожения и метеоризм, что может создавать некоторые временные неудобства. Развитие диспепсических нарушений на фоне приема метформина предупреждается назначением минимальных доз препарата (500 мг) сначала перед сном, а потом во время или после приема пищи, запивая стаканом воды, с постепенным увеличением дозы на 1 таблетку в 3 дня до эффективной.

Крайне редкими побочными проявлениями длительного применения больших доз бигуанидов является нарушение всасывания

витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в ЖКТ, что в отдельных случаях может привести к развитию мегалобластной анемии.

С целью преодоления нежелательных явлений со стороны ЖКТ и для повышения приверженности к терапии пациентов с СД 2-го типа, разработана инновационная форма метформина Глюкофаж® Лонг — оригинальный препарат метформина в форме таблеток пролонгированного действия с возможностью применения один раз в день.

Глюкофаж® Лонг создан для преодоления таких побочных действий, как расстройства функции ЖКТ, упрощения схемы приема препарата, для повышения комплаентности и повышения эффективности проводимого лечения. В отличие от аналогов Глюкофаж® Лонг создан на основе уникальной технологии производства, имеющей патентную защиту. Глюкофаж® Лонг отличается лучшей переносимостью: частота гастроинтестинальных побочных эффектов на 50% ниже при применении Глюкофаж® Лонг¹, в т.ч. у пациентов с непереносимостью стандартного метформина². Применение препарата Глюкофаж® Лонг способствует повышению приверженности терапии на 30% (с 62% на обычном метформине до 81% при приеме препарата Глюкофаж® Лонг)³.

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

Препараты сульфонилмочевины — влияют на ключевые звенья патогенеза СД 2-го типа и обладают высокой эффективностью. Основным механизмом действия ПСМ является стимуляция секреции инсулина за счет взаимодействия со специфическими рецепторами плазматической мембраны β-клеток ПЖ. Кроме того, ПСМ обладают «экстрапанкреатическим» эффектом и повышают чувствительность периферических тканей к инсулину за счет увеличения числа инсулиновых рецепторов и их сродства к гормону.

¹ *Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J.* Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2004. — 20(4). — P. 565–72.

² *Feher M.D. Ma'en Al-Mrayat, Brake J., King S.L.* Tolerability of prolonged-release metformin (Glucophage® SR) in individuals intolerant to standard metformin — results from four UK centers // *British Journal of Diabetes & Vascular Disease.* — 2007. — 7. — P. 225–228.

³ *Donnelly L.A., Morris A.D., Pearson E.R.* Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study // *Obesity and Metabolism.* — 2009. — 11. — P. 338–342.

В настоящее время производные сульфонилмочевины первой генерации запрещены для использования в России, так как для оказания сахароснижающего эффекта необходимо создать их высокую концентрацию в крови, что повышает риск побочных эффектов. По сравнению с ними ПСМ второй генерации оказывают более выраженное сахароснижающее действие при более низких концентрациях в крови.

Максимальным сродством к рецепторам плазматической мембраны β -клеток и самым мощным и продолжительным сахароснижающим эффектом среди ПСМ обладает *Глибенкламид (Манинил и др.)*. Его действие сохраняется в течение 24 ч. С помощью нанесения мелкопористой микронизированной пленки на действующую субстанцию препарата были созданы микронизированные формы глибенкламида (Манинил 3,5 и 1,75 мг), которые оказывают эффект значительно быстрее — максимально между 1,5–2,5 ч после приема (т.е. к моменту наибольшего повышения уровня сахара крови после еды) и могут применяться непосредственно перед едой. При этом повышение концентрации препарата в крови идет плавно, что способствует менее резкому выбросу инсулина и снижает риск развития гипогликемических состояний. Это качество препарата особенно ценно для пациентов старше 65 лет, риск развития гипогликемий у которых, как правило, повышен.

Глипизид также обладает активным действием, которое сочетается с низким риском развития гипогликемий. Последнее обстоятельство связано с тем, что в процессе метаболизма глипизида образуются четыре неактивных метаболита, не обладающих гипогликемическим эффектом и быстро выводящихся из организма. В настоящее время широко используется *продолжительная форма глипизида (глипизид GITS)*. Эффективная концентрация глипизида GITS в плазме поддерживается в течение 24 ч при однократном приеме суточной дозы, что является удобным при долговременном лечении.

Сахароснижающий эффект *гликлазида (Диабетон и др.)* и *гликвидона (Глюренорм)* на 10–15% меньше, чем глибенкламида, поэтому при их использовании риск развития гипогликемических состояний меньше. Кроме того, эти препараты обладают рядом дополнительных положительных свойств, позволяющих применять их в определенных клинических ситуациях. Так, гликвидон на 95% метаболизируется в печени и выводится с желчью и лишь 5% — через почки, поэтому он является единственным сахароснижающим

препаратом, назначение которого возможно у лиц с заболеваниями почек. Кроме того, гликвидон обладает умеренным гипотензивным действием и может применяться у лиц с СД 2-го типа в сочетании с мягкой АГ без дополнительного назначения гипотензивной терапии.

Гликлазид, помимо сахароснижающего эффекта, оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза и реологические свойства крови, что является крайне актуальным при СД, осложненном микро- и макроангиопатиями.

Глимепирид (Амарил и др.) является качественно новым ПСМ. Его фармакокинетические и фармакодинамические особенности обеспечивают очень быстрое начало действия при низком риске развития гипогликемии в случаях пропуска приема пищи и выполнения физических нагрузок. Необходимая концентрация препарата достигается однократным употреблением в течение суток, что снижает вероятность пропуска приема лекарства. Широкий спектр доз таблетированных форм глимепирида (от 1 до 4 мг) облегчает подбор необходимой суточной дозы.

Наиболее серьезным побочным эффектом ПСМ являются гипогликемические состояния, которые особенно опасны у пожилых пациентов. Другие побочные реакции при применении ПСМ встречаются реже и обычно развиваются через несколько недель от начала терапии в виде диспепсических расстройств, болей в эпигастрии, ощущения металлического вкуса во рту, аллергических реакций, лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоза, токсических поражений печени и почек, токсикодермии. К нежелательным последствиям терапии ПСМ относится прибавка в массе тела, которая составляет в среднем 2–3 кг.

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

При длительном использовании ПСМ возможно развитие вторичной резистентности к ПСМ, под которой понимают снижение эффекта от их приема через несколько лет после назначения. Данное явление ежегодно регистрируется примерно у 5% пациентов и связано как со снижением числа рецепторов β -клеток к глюко-

зе («истощение» β -клеток), так и с фактором глюкозотоксичности (нарушение секреторного ответа β -клетки при хронической гипергликемии).

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

К *современным направлениям* лечения СД 2-го типа относится применение новых классов ТСП: тиазолидиндионов, прандиальных регуляторов глюкозы (ПРГ), а также ингибиторов дипептидил-пептидазы IV типа (ДПП-IV).

Тиазолидиндионы (глитазоны). Препараты тиазолидиндионного ряда стали использоваться в клинической практике в последние годы. Эти препараты не оказывают влияние на секрецию инсулина, но снижают периферическую инсулинорезистентность. Соединения данного класса выступают в роли агонистов ядерных PPAR- γ рецепторов (*peroxisome proliferator-activated receptor*). PPAR- γ рецепторы обнаружены в печени, жировой и мышечной тканях. Активация этих рецепторов модулирует транскрипцию некоторых генов, связанных с передачей инсулинового сигнала на клетки и участвующих в контроле углеводного и липидного метаболизма. Помимо снижения уровня гликемии, улучшение чувствительности тканей к инсулину благоприятно влияет на липидный профиль (повышается уровень ЛПВП, снижается содержание триглицеридов).

Препараты данного класса могут применяться в сочетании с ПСМ, метформином и инсулином. Гипогликемий они практически не вызывают, но способны повышать частоту гипогликемий в сочетании с ПСМ.

Применение первого поколения препаратов тиазолидиндионов было запрещено в связи с установленным гепатотоксическим действием. Препараты второго поколения — *ниоглитазон (Актос и др.)* и *росиглитазон (Авандия, Роглит)* назначают под контролем функции печени и прекращают их прием при повышении уровня гепатоселективных ферментов в 2 раза и больше.

Тиазолидиндионы способствуют задержке жидкости и прибавке массы тела. Они *противопоказаны* при заболеваниях печени, оте-

ках любого генеза, хронической сердечной недостаточности любого функционального класса, выраженной декомпенсации диабета, беременности и лактации.

Ингибиторы дипептидил-пептидазы-IV (ДПП-IV). В физиологических условиях фермент дипептидил-пептидаза-IV ограничивает активность инкретинов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП) путем их гидролиза до неактивных продуктов. Инкретины являются частью внутренней физиологической системы регуляции гомеостаза глюкозы. При нормальном или повышенном уровне глюкозы крови гормоны семейства инкретинов способствуют увеличению синтеза и секреции инсулина. ГПП-1 также способствует подавлению повышенной продукции глюкагона. В настоящее время созданы генно-инженерные аналоги ГПП-1 (эксенатид, баета, ликсисенатид), с успехом применяемые на практике (см. табл. 5.17). Относительным недостатком аналогов ГПП-1 является тот факт, что препараты применяются парентерально.

Ингибиторы ДПП-IV предотвращают гидролиз инкретинов с последующим увеличением плазменных концентраций активных форм ГПП-1 и ГИП, стимуляцией глюкозозависимой секреции инсулина и снижением секреции глюкагона. Из данной группы лекарственных средств в России зарегистрированы и разрешены для применения препараты *ситаглиптин (Янувия)* и *вилдаглиптин (Галвус)*. Ситаглиптин обладает длительным действием, увеличивает уровень инкретинов в 2–3 раза, при этом плазменные концентрации инсулина и С-пептида нарастают, а концентрация глюкагона и гликемия натощак и после приема пищи снижаются. Ситаглиптин назначают 1 раз в день в дозе 100 мг в любое время, а вилдаглиптин — в дозе 50–100 мг 1–2 раза в день. Оба препарата снижают уровень триглицеридов после приема пищи и препятствуют прибавке массы тела. Их можно назначать как монотерапию, а также использовать в комбинации с метформином, тиазолидиндионами и ПСМ.

Прандиальные регуляторы глюкозы (ПРГ) или меглитиниды. Прандиальные регуляторы глюкозы характеризуются быстрым всасыванием в кишечнике и ранним наступлением пика действия, которое связано со стимуляцией секреции инсулина β -клетками ПЖ. Прандиальные регуляторы глюкозы используются для нормализации постпрандиального уровня гликемии, так как обладают способностью восстанавливать раннюю фазу стимулиро-

ванной глюкозой инсулиновой секреции в сочетании с непродолжительным, но выраженным сахароснижающим эффектом. Представителями группы ПРГ является производное бензойной кислоты — *репаглинид* (*Новонорм*) и производное аминокислоты D-фенилаланина — *натеглинид* (*Старликс*). Назначение ПРГ строго связано с приемом пищи, при этом создается возможность соблюдения более гибкого графика питания, что улучшает качество жизни пациентов с диабетом и особенно важно для лиц, ведущих активный образ жизни.

Противопоказания к назначению ПРГ соответствуют таковым для ПСМ. К побочным эффектам ПРГ относятся легкая гипогликемия, преходящие нарушения зрения, диарея или рвота, транзиторное повышение уровня ферментов печени. Частота и тяжесть побочных эффектов не отличаются от таковых при использовании ПСМ.

Высокая стоимость ПРГ не позволяет рассматривать их в качестве терапии первой линии у большинства больных СД 2-го типа.

Ингибиторы α -глюкозидаз конкурентно ингибируют пищеварительные ферменты, расщепляющие углеводы. *Акарбоза* (*Глюкобай*) представляет собой азотсодержащий псевдотетрасахарид бактериальной природы, замедляющий абсорбцию глюкозы в кишечнике и способствующий снижению постпрандиальной гликемии при отсутствии существенного влияния на уровень глюкозы натощак. Ограничение всасывания углеводов способствует снижению массы тела, что весьма важно для большинства больных СД 2-го типа. При монотерапии акарбозой практически исключен риск развития гипогликемических состояний из-за относительно слабого гипогликемизирующего эффекта.

Использование акарбозы в клинической практике ограничивает высокая частота побочных эффектов: метеоризм, усиление перистальтики и диарея, обусловленные брожением невсосавшихся углеводов в ЖКТ. Указанные диспептические проявления резко усиливаются при увеличении в рационе количества легко всасываемых углеводов (глюкозы, сахарозы, фруктозы, мальтозы и др.), т.е. при нарушении диеты.

Акарбозу можно назначить больным СД 2 типа с сопутствующим ожирением и умеренно выраженной гипергликемией в качестве монотерапии, а также использовать в качестве дополнения к терапии ПСМ, метформином или препаратами инсулина для улучшения показателей постпрандиальной гликемии.

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

Комбинированные сахароснижающие препараты разработаны после того, как были получены данные об ограниченной возможности монотерапии СД в отношении длительного поддержания хорошего гликемического контроля. Другим преимуществом комбинированной терапии является меньший риск побочных эффектов средних дозировок двух препаратов разных классов, чем высокой дозы одного препарата. Вместе с тем комбинированная терапия способствует повышению комплаентности (дисциплинированности) больных в отношении лечения. В современной клинической практике используются следующие готовые комбинации: глибенкламид и метформин (*Глибомет, Глюкованс*), росиглитазон и метформин (*Авандамет*), глимепирид и росиглитазон (*Авандаглим*), вилдаглиптин и метформин (*Галвус Мет*).

В отличие от аналогов в препарате Глюкованс® глибенкламид представлен в виде микронизированной формы. Уникальная система доставки частиц глибенкламида разного размера способствует более быстрому поступлению глибенкламида в кровь после еды. Таким образом, пик концентрации глибенкламида в плазме наступает раньше, что позволяет принимать препарат вместе с едой.

Рекомендуемые дозы и кратность приема ТСП представлены в табл. 5.18.

Общие рекомендации при назначении ТСП

1. Перед назначением ТСП обучить больного приемам и методам самоконтроля, методам предупреждения и устранения гипогликемий.
2. Титровать дозы ТСП (1 раз в 7–10 дней) от минимальных до необходимых по уровню гликемии, определяемой натощак и через 2 ч после основных приемов пищи.
3. Избегать необоснованного назначения максимальных доз ТСП больным старческого возраста.
4. При назначении ТСП учитывать функциональное состояние почек и печени у пациента.

В 2006 г. Американской диабетологической ассоциацией (ADA) и Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета (EASD) разработан алгоритм лечения СД 2-го типа, который был уточнен и дополнен в 2009 г. В соответствии с ним медикаментозная

Таблица 5.18

Рекомендуемые дозы и кратность приема таблетизированных сахаропонижающих препаратов

Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Содержание в 1 таб. (мг)	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/день)	Длительность действия (часы)
Сульфонилмочевина					
Глибенкламид	Манинил Глибенкламида таблетки	5	2,5–20	1–2	16–24
Глибенкламид микронизированный	Манинил Манинил	1,75; 3,5	1,75–14	1–2	16–24
Глимепирид	Амарил	1, 2, 3, 4	1–8	1	24
Гликлазид	Глидиаб Гликлазид-Акос Глюкостабил Диабетон Диабефарм Диатика	80	80–320	1–2	16–18
Гликлазид с модифицированным высвобождением	Глидиаб MB Гликлада Диабетон MB Диабефарм MB	30	30–120	1	24
Глипизид	Глибенез	5	2,5–30	1–2	12–24
Глипизид GITS	Глибенез ретард	5, 10	5–20	1	24
Гликвидон	Глюренорм	30	30–120	1–3	8–12

Продолжение ⇨

Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Содержание в 1 таб. (мг)	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/день)	Длительность действия (часы)
<i>Грандиальные регуляторы глюкозы</i>					
Репаглинид	Новонорм	0,5, 1, 2	0,5–16	3–4	3–4
Нателглинид	Старликс	60, 120, 180	120–480	3–4	3–4
<i>Бигуаниды</i>					
Метформин	Багомет	500, 850;			
	Глиформин	250, 500, 850, 1000;			
	Глюкофаж	500, 850, 1000;			
	Сиофор	500, 850, 1000;			
	Метформамма	500, 850, 1000;			
	Метформин	500;			
	Новоформин	500, 850;			
	Форметин	500, 850, 1000;			
Формин Плива	850, 1000				
<i>Тиазолидиндионы</i>					
Пиоглитазон	Актос	15, 30, 45;	15–45	1	16–24
	Диаб-Норм	15, 30;			
	Пиоглит	15, 30;			
	Астрозон	30			
Росиглитазон	Авандия	1, 2, 4, 8	2–8	1–2	12–24
	Роглит	2, 4, 8			

Ингибиторы ДПП-IV*					
Ситаглиптин	Янвuvia	100	100	1	24
Вилдаглиптин	Галвус	50	50–100	1–2	16–24
Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Содержание в 1 таб. (мг)	Суточная доза (мг)	Кратность приема (раз/день)	Длительность действия (часы)
<i>Ингибиторы α-глюкозидазы</i>					
Акарбоза	Глюкобай	50, 100	150–300	3	6–8
<i>Комбинированные препараты</i>					
Глибенкламид + Метформин	Глибомет Глюкованс	2,5/400; 2,5(5)/400	—	1–2	16–24
Росиглитазон + Метформин	Авандамет	1(2)/ 500, 2(4)/1000	—	1–2	16–24
Глимепирид + Росиглитазон	Авандаглим	4/4(8)	—	1	24
Вилдаглиптин + Метформин	Галвус Мет	50/500(850, 1000)	—	1–2	16–24

* *Примечание.* Возможен прием в любое время дня независимо от времени приема пищи.

терапия метформином назначается с момента диагностики СД 2-го типа как дополнение к изменению образа жизни (диета и физические нагрузки). При недостаточной эффективности метформина следует назначить ПСМ, отдавая предпочтение более безопасным с точки зрения риска развития гипогликемий препаратам (гликлазид, глимепирид, глипизид). Следует отметить, что ПСМ являются препаратами первого выбора при лечении диабета у больных без избыточного веса, при непереносимости метформина или противопоказаниях к его назначению. При неэффективности комбинации ПСМ и метформина больным необходимо заменить ПСМ на базальный инсулин. В дальнейшем при сохранении HbA_{1c} более 7% алгоритм предписывает интенсификацию лечения с помощью базально-болюсного режима инсулинотерапии. В случаях, когда гипогликемия особенно нежелательна вместо ПСМ в комбинации с метформином могут использоваться тиазолидиндионы или инкретиномиметики (см. ниже).

Инкретиномиметики. Препараты из группы инкретиномиметиков являются агонистами рецепторов ГПП-1. В клинической практике используется *эксенатид* (*Баета*), представляющий собой 39-аминокислотный амидопептид. Аминокислотная последовательность препарата частично соответствует последовательности человеческого ГПП-1, в результате чего он связывается с соответствующими рецепторами, активирует их и усиливает эффекты ГПП-1: стимулирует глюкозозависимую секрецию инсулина и восстанавливает ее первую фазу, подавляет секрецию глюкагона и снижает продукцию глюкозы печенью, замедляет опорожнение желудка, вызывает ощущение сытости и уменьшает потребление пищи.

Подавление эксенатидом избыточной секреции глюкагона не сопровождается нарушением нормального глюкагонового ответа на гипогликемию и повышением риска ее развития. Эксенатид назначают для улучшения контроля гликемии только дополнительно к ПСМ, метформину или их комбинациям.

Препарат вводится подкожно с помощью прилагаемой к нему шприц-ручки 2 раза в день. Начальная доза составляет 5 мкг и вводится в любой момент времени в течение 60-минутного периода перед завтраком и ужином. Через 1 мес. дозу можно увеличить до 10 мкг 2 раза в сутки.

Побочные реакции отмечаются редко и преимущественно со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота,

диарея, боли и вздутие живота, отрыжка, запоры, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм. Как правило, эти симптомы выражены слабо, уменьшаются с течением времени и не требуют отмены препарата.

При назначении эксенатида дополнительно к метформину и ПСМ возрастает риск развития гипогликемии, поэтому необходимо предусмотреть предварительное снижение дозы данных ТСП. Использование эксенатида противопоказано при СД 1-го типа, острых осложнениях СД, тяжелых заболеваниях ЖКТ, почечной недостаточности, беременности и лактации, в возрасте до 18 лет и при индивидуальной непереносимости.

В настоящее время также применяется инкретиномиметик ликсисенатид, вводимый подкожно 1 раз в сутки.

Инсулиноterapia при СД 2-го типа. Абсолютными показаниями к инсулинотерапии при СД 2-го типа являются: диабетический кетоацидоз, диабетическая кома, необходимость большого хирургического вмешательства, декомпенсация углеводного обмена на фоне тяжелых инфекций и других острых заболеваний (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения), беременность и лактация. Указанные ситуации в большинстве случаев требуют назначения краткосрочной инсулинотерапии. Перевод больных СД 2-го типа на долгосрочную инсулиноterapia показан при развитии абсолютной инсулиновой недостаточности, резистентности к ПСМ, тяжелых форм поздних осложнений диабета: пролиферативной стадии ДР, ДН на стадии ХПН, вегетативной формы ДНр, СДС.

Применение инсулина при СД 2-го типа должно начинаться без промедления, если другие методы лечения не позволяют поддерживать уровень $HbA_{1c} < 7,5\%$. В противном случае сохраняются условия для быстрого прогрессирования поздних сосудистых осложнений.

Инсулиноterapia при СД 2-го типа проводится теми же препаратами инсулина, что и при СД 1-го типа. Инсулин может быть добавлен дополнительно к ТСП (комбинированная терапия) либо назначаться как монотерапия.

Для проведения комбинированной терапии могут быть назначены комбинации инсулина с ПСМ, метформин, тиазолидиндионами, ПРГ и акарбозой. Наиболее надежной и изученной является комбинация инсулина и ПСМ.

В начале комбинированной терапии инсулин пролонгированного действия назначается 1 раз в день (перед сном) в дозе 0,1 ЕД/кг

массы тела. Под контролем уровня гликемии доза инсулина постепенно увеличивается на 2–4 ЕД каждые 3 дня до нормализации уровня гликемии натощак. Если доза инсулина превышает 20 ЕД, то ее «разбивают» на две инъекции из расчета: $\frac{2}{3}$ суточной дозы вводится перед завтраком и $\frac{1}{3}$ — перед сном. Если доза вводимого инсулина превышает 0,5–0,6 ЕД/кг массы тела, то целесообразно отменить ПСМ и перейти на монотерапию инсулином по одной из описанных ниже схем.

При проведении долговременной монотерапии препаратами инсулина в основном используются следующие режимы: 1) традиционная терапия (введение смесей инсулина короткого и продленного действия перед завтраком и перед ужином); 2) базально-болюсная терапия (введение ИКД перед основными приемами пищи, а инсулина продленного действия перед сном или перед завтраком и перед сном).

Конкретные дозы инсулина у больных СД 2-го типа очень индивидуальны, т.к. на потребность в экзогенном инсулине влияет как остаточная продукция собственного инсулина, так и степень инсулинорезистентности периферических тканей.

Следует помнить, что перевод больного на инсулинотерапию требует дополнительного обучения по специальной программе.

Основные ошибки при лечении СД 2-го типа. При лечении больных СД 2-го типа наиболее часто допускаются следующие ошибки: 1) недооценивается значение диетотерапии и физических упражнений в коррекции углеводного обмена у больных, что приводит к назначению более высоких доз ТСП и их комбинаций; 2) неоправданно назначаются ПСМ больным с избыточной массой тела; 3) используются комбинации ПСМ одной группы, например глибенкламид и гликлазид; 4) недостаточно широко используются рациональные комбинации ТСП с различным механизмом действия; 5) эффективность лечения оценивается только по уровню гликемии натощак без учета показателей глюкозы крови после еды; 6) поздно осуществляется перевод больных с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена на инсулинотерапию.

Основные показания к госпитализации больных СД представлены в табл. 5.19.

Критерии эффективности лечения СД. Критериями эффективности проводимых лечебных мероприятий у больных СД являются: 1) устранение клинических симптомов гипергликемии; 2) восстановление массы тела после ее потери; 3) нормализация общего

Таблица 5.19

Показания к госпитализации при сахарном диабете

СД 1-го типа	СД 2-го типа
Дебют заболевания (назначение и подбор инсулинотерапии, обучение больного)	Изменение характера терапии ТСП (обучение больного и мониторинг лабораторных показателей)
Изменение режима инсулинотерапии (обучение больного и мониторинг лабораторных показателей)	Перевод на инсулинотерапию (при неэффективности диеты и ТСП; при развитии тяжелых проявлений хронических осложнений СД)
	Обучение больного в «школе сахарного диабета» — проводится в соответствии с режимом дневного стационара
Общие показания для СД 1-го типа и СД 2-го типа	
Выраженная декомпенсация углеводного обмена (уточнение причины, коррекция терапии)	
Часто возникающие гипогликемические состояния	
Острые осложнения СД	
Быстрое прогрессирование хронических осложнений СД	
Ургентные состояния (инфекции, интоксикации, травмы) и предстоящее оперативное вмешательство	

самочувствия; 4) восстановление трудоспособности; 5) достижение и поддержание целевых уровней натощаковой и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина, общих липидов и ХС липопротеиновых фракций, АД.

Диспансерное наблюдение больных СД. Мероприятия и их частота при отсутствии у больного осложнений СД представлены в табл. 5.20.

Профилактика СД 1-го типа на сегодняшнее время не разработана.

Профилактика СД 2-го типа проводится в группе лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе. При этом основными профилактическими мероприятиями являются снижение массы тела и увеличение физической активности.

Прогноз. Прогноз у больных СД определяется развитием осложнений заболевания. Продолжительность жизни у больных СД меньше, чем в общей популяции. При СД 1-го типа прогноз нельзя рассматривать как благоприятный. Он зависит от возраста,

**Динамическое наблюдение за больными
(без хронических осложнений СД)**

Мероприятия	Частота и сроки проведения	
	При СД 1-го типа	При СД 2-го типа
Самоконтроль гликемии	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ежедневно натощак, до и через 2 ч после каждого приема пищи, а также перед сном 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ На диете и ТСП в пожилом возрасте — 3–4 раза в неделю в разное время суток ◆ В молодом возрасте и на инсулинотерапии — ежедневно 1–3 раза в течение дня ◆ В дебюте и при декомпенсации ежедневно натощак и через 2 ч после еды, а также перед сном
Гликированный гемоглобин HbA _{1c}	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца
Биохимический анализ крови (общий белок, белковые фракции, ОХС, триглицериды, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, АСТ, АЛТ, били-рубин, мочевины, креатинин, K ⁺ , Na ⁺ , Ca ⁺)	—	—
Общий анализ крови	1 раз в год (при отсутствии изменений)	
Общий анализ мочи	1 раз в год (при отсутствии изменений)	
Микроальбуминурия	1 раз в год через 5 лет от дебюта СД	2 раза в год с момента диагностики СД
Контроль АД	При каждом посещении врача	
ЭКГ	1 раз в год	
ЭКГ с нагрузочными тестами	При наличии показаний	1 раз в год
Консультация кардиолога	При наличии показаний	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача	

Мероприятия	Частота и сроки проведения	
	При СД 1-го типа	При СД 2-го типа
Осмотр офтальмолога (обязательные методы исследования — см. диабетическая ретинопатия)	1 раз в год через 5 лет от дебюта СД	1 раз в год с момента диагностики СД, при наличии показаний — чаще
Осмотр невропатолога	По показаниям	1 раз в год с момента диагностики СД
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год	

в котором дебютировало заболевание: чем меньше этот возраст, тем короче продолжительность жизни. До 50% больных СД 1-го типа погибают от ХПН через 35–40 лет от начала болезни.

Прогноз у больных СД 2-го типа относительно благоприятный при долговременном адекватном метаболическом контроле. Снижение среднего уровня гликозилированного гемоглобина на каждый 1% сопровождается уменьшением общей частоты смертности и осложнений СД на 21%. При этом частота инфаркта миокарда снижается на 14%, а микрососудистых осложнений — на 37%. При плохом контроле риск макро- и микрососудистых осложнений резко возрастает и более 60% больных СД 2-го типа погибают от инфарктов и инсультов.

5.3. Острые осложнения сахарного диабета

Диабетический кетоацидоз и кетоациidotическая кома

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — это клинико-лабораторный синдром, развивающийся при острой декомпенсации СД и проявляющийся резким повышением уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, кетонурией, развитием метаболического ацидоза, выраженной дегидратацией организма с различной степенью нарушения сознания вплоть до комы.

Диабетический кетоацидоз развивается преимущественно при СД 1-го типа и в 15–30% случаев является его первым проявлением. При СД 2-го типа ДКА развивается значительно реже, так как у большинства больных сохраняется остаточная секреция инсулина,

препятствующая кетогенезу. Частота развития ДКА составляет от 5 до 20 случаев на 1000 больных в год.

С практической целью необходимо различать понятия «кетоз» и «кетоацидоз». «Кетоз» подразумевает наличие гиперкетонемии без метаболического ацидоза, когда лечение может осуществляться в условиях специализированного отделения лечебного учреждения. Развитие диабетического кетоацидотического состояния является показанием для экстренной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии.

МКБ-10: E10.1 — Инсулинзависимый сахарный диабет с кетоацидозом, E—11.1 — Инсулиннезависимый сахарный диабет с кетоацидозом.

Этиология. Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома развиваются вследствие абсолютной или выраженной относительной инсулиновой недостаточности.

Основные причины ДКА: 1) несвоевременная диагностика острой манифестации СД; 2) прекращение инъекций инсулина больным с абсолютной инсулиновой недостаточностью; 3) резкое повышение потребности в инсулине у больных диабетом при беременности, острых и хронических инфекциях, травмах, хирургических вмешательствах, стрессе; 4) неправильно проводимые лечебные мероприятия, связанные с неисправностью средств введения инсулина, а также действиями врача, медицинского персонала и пациента (неверный расчет суточной дозы инсулина, несоответствие концентрации инсулина во флаконе с калибровкой шприца, использование инсулинов с истекшим сроком годности и неправильно хранившихся инсулинов, нарушение режима и техники инсулинотерапии, грубое нарушение диеты, недостаточный контроль и самоконтроль гликемии, неадекватное лечение СД 2-го типа при развитии абсолютной инсулиновой недостаточности). Кроме того, развитию ДКА способствует длительное применение лекарственных средств с антагонистическим инсулину действием (глюкокортикоиды, тиазидовые диуретики, половые гормоны).

Патогенез. Абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность приводят к снижению утилизации глюкозы инсулинонезависимыми тканями (мышечной и жировой) и развитию гипергликемии. Энергетический дефицит лежит в основе усиления продукции всех контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, катехоламины, АКТГ, СТГ). Выпадение эффектов инсулина и выраженные контринсулярные влияния стимулируют

распад белков и липолиз, а образующиеся при этом аминокислоты и СЖК служат субстратами глюконеогенеза в печени, что усугубляет гипергликемию. Значительное повышение концентрации СЖК приводит к накоплению продуктов их распада — кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот), которые диссоциируют с образованием ионов водорода и являются причиной развития метаболического ацидоза. Быстрому нарастанию концентрации кетоновых тел способствует снижение их периферической утилизации и экскреции с мочой в связи с дегидратацией и олигурией.

Метаболический ацидоз вызывает компенсаторную респираторную реакцию с развитием гипервентиляции — дыхание Куссмауля. При этом выдыхаемый воздух в типичных случаях имеет фруктовый запах, а затем более резкий запах ацетона.

Следствием высокой гипергликемии является осмотический диурез и дегидратация с потерей жидкости до 5–12 л. Дополнительная потеря жидкости происходит через легкие при гипервентиляции. Развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения, гипоперфузия и тканевая гипоксия не только периферических тканей, но и ЦНС, почек, других органов. При выраженной дегидратации снижается СКФ, развивается олигурия, в плазме крови нарастает уровень креатинина. Последнему способствует выраженный катаболизм белка.

Компенсаторное увеличение секреции катехоламинов и альдостерона ведет к задержке натрия и выведению калия с мочой, однако гипернатриемия при ДКА развивается редко, поскольку натрий выводится из организма в виде солей кетокилот. Гипокалиемия — важный компонент метаболических нарушений. Она обусловлена не только потерей калия с мочой, но и ацидозом, при котором внутри клеток происходит обмен ионов калия на ионы водорода. При снижении почечной перфузии может иметь место нормо- или гиперкалиемия вследствие уменьшения выведения калия с мочой.

Дегидратация способствует гиперкоагуляции и нарушению микроциркуляции с накоплением кислых продуктов (лактат и др.). Периферическая гипоперфузия обуславливает низкую эффективность подкожно введенного инсулина, его депонирование и последующее «рикошетное» всасывание при восстановлении микроциркуляции. Поэтому при лечении больных с ДКА, особенно на начальных этапах, лекарственные препараты вводятся внутривенно.

Из-за нарушений в системе свертывания крови могут развиваться ДВС-синдром, инфаркт миокарда или паренхиматозных органов, инсульт, периферические тромбозы и т. д.

Гипергликемия и дегидратация ведут к увеличению осмолярности плазмы, которая часто превышает нормальные значения, но обычно не достигает уровня, характерного для гиперосмолярного состояния.

При отсутствии своевременной адекватной терапии ДКА нарастают дегидратация, гипоксия, ацидоз ЦНС и развивается нарушение сознания вплоть до комы.

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

Клиническая картина. Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома развиваются в течение нескольких дней, реже — в более сжатые сроки (при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний). Усиливаются клинические симптомы декомпенсации СД: нарастают сухость слизистых и кожных покровов, жажда, снижение аппетита, потеря массы тела, слабость, головная боль, сонливость. В выдыхаемом воздухе появляется запах ацетона. Выраженная полиурия в последующем сменяется олигурией и анурией. При дальнейшем усугублении метаболических нарушений описанные выше клинические признаки дополняются неспецифическими симптомами интоксикации и ацидоза — тошнотой, рвотой, гипервентиляцией (респираторная компенсация, шумное и глубокое дыхание Куссмауля).

Более чем у половины больных развивается диабетический псевдоперитонит — ложный «острый живот». Боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, в ряде случаев симптомы раздражения брюшины, уменьшение кишечной перистальтики, рвота, нередко типа «кофейной гущи» и наблюдаемый при кетоацидозе лейкоцитоз являются причиной диагностических ошибок и хирургических вмешательств, недопустимых в данном состоянии и часто заканчивающихся летально. Причинами абдоминальной симптоматики являются мелкоточечные кровоизлияния в брюшине, ее дегидратация, значительные электролитные нарушения, раздражающее действие кетоновых тел на слизистую оболочку ЖКТ, ухудшение кровоснабжения и парез кишечника.

Рвота часто сопровождается ДКА, усиливая потерю жидкости и электролитный дисбаланс. Выраженной дегидратации организма и гиповолемии практически всегда сопутствует олигурия, а нередко и анурия. Снижение почечной перфузии способствует дальнейшему росту азотемии, обусловленной повышенным распадом белков, а также уменьшению связывания и выделения ионов водорода, снижению синтеза бикарбоната почками, что резко утяжеляет кетоацидоз и нарушения водно-электролитного обмена.

При объективном осмотре больного отмечаются выраженные признаки обезвоживания организма. Тургор тканей резко снижается, глазные яблоки становятся мягкими, а кожные покровы и видимые слизистые — сухими. Язык часто обложен густым коричневым налетом. Мышечный тонус, сухожильные рефлексы и АД часто снижены. Определяется частый пульс слабого наполнения и напряжения. Температура тела нормальна или снижена, что не исключает инфекции. Наличие лихорадки чаще всего является признаком инфекционного процесса, который может являться причиной декомпенсации СД. Дыхание Куссмауля сопровождается резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе.

Нарушение сознания развивается постепенно: сонливость, оглушенность, сопор (прекома) и кома со снижением или выпадением сухожильных, периостальных и кожных рефлексов.

Диагностика. На догоспитальном этапе или в приемном отделении по тест-полоскам определяют содержание глюкозы в крови, наличие кетоновых тел в моче.

Необходимые лабораторные и инструментальные исследования, которые проводят в отделении реанимации и интенсивной терапии представлены ниже (табл. 5.21).

Дифференциальная диагностика. В случае развития абдоминального синдрома возникает необходимость проведения дифференциальной диагностики ДКА с острой хирургической патологией (табл. 5.22).

Следует помнить, что коматозное состояние при СД может развиваться вследствие многих причин. К основным причинам нарушения сознания относятся:

1. Первичная церебральная патология (черепно-мозговая травма; ишемический и геморрагический инсульт; субарахноидальное кровоизлияние; нейроинфекции — менингит, энцефалит, абсцесс мозга; первичные новообразования мозга и метастатические очаги; эпилептический статус).

Диагностика диабетического кетоацидоза

Лабораторные исследования		Инструментальные исследования	
Исследование	Изменения	Исследование	Изменения
Определение глюкозы крови 1 раз в час до снижения гликемии ≤ 13 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч	Гипергликемия (обычно более 14–17 ммоль/л)	Почасовой контроль диуреза через мочевого катетера	Чаще полиурия (более 3 л/сут), возможны олигурия (менее 50 мл/ч), анурия
Анализ мочи на ацетон (содержание кетоновых тел в сыворотке) 2 раза в сутки первые 2 дня	Различная степень кетонурии, повышение кетоновых тел в сыворотке до 4–12 ммоль/л	При необходимости мониторинг ЦВД с помощью постоянного венозного катетера	Изменения, соответствующие состоянию сердечно-сосудистой системы
Общий анализ крови исходно, затем 1 раз в двое суток	Возможны лейкоцитоз, повышение СОЭ	Контроль ЧСС, АД, частота дыхательных движений	Изменения, соответствующие состоянию сердечно-сосудистой и дыхательной систем
Общий анализ мочи исходно, затем 1 раз в двое суток	Глюкозурия, кетонурия, возможны протеинурия, цилиндрурия	Контроль ЭКГ	Возможны изменения, соответствующие состоянию миокарда и проводящей системы сердца
Натрий в плазме крови — каждые 2 ч до разрешения ДКА, минимум 2 раза в сутки	Исходный уровень натрия чаще нормальный, может быть снижен, реже — повышен	Термометрия	Возможна фебрильная (субфебрильная) температура тела
Калий в плазме крови — минимум 2 раза	Исходный уровень калия чаще нормальный, реже —	Рентгенография легких	Возможны изменения, соответствующие характеру

<p>в сутки, при необходимости каждые 2 ч до разрешения ДКА</p>	<p>снижен; у больных с почечной недостаточностью уровень калия может быть повышен</p>		<p>патологического процесса в легких</p>
<p>Остаточный азот, мочевина, креатинин сыворотки крови исходно, затем 1 раз в 3 дня</p>	<p>Возможно повышение</p>	<p>Бактериологическое исследование крови, мочи или других биологических материалов — при необходимости</p>	<p>Результаты зависят от наличия или отсутствия возбудителя</p>
<p>Определение газов и pH артериальной крови, гематокрита 1–2 раза в сутки до нормализации КОС</p>	<p>Декомпенсированный метаболический ацидоз (pH крови ниже 7,34, может понижаться до 6,8; снижение pCO_2 до 15–20 мм рт. ст.; снижение бикарбоната плазмы до 5–15 ммоль/л), повышение гематокрита</p>		

Таблица 5.22

Дифференциально-диагностические критерии диабетического псевдоперитонита и истинного «острого живота»

Критерии	Абдоминальный синдром при ДКА	Истинный «острый живот»
Начало заболевания	Более постепенное	Острое
Возраст	Чаще юношеский или средний	Любой
Сухость во рту и жажда	Выраженные	Умеренные
Сознание	Ступор, сопор, кома	Ясное, реже — сопор
Кожные покровы	Рубеоз, реже — цианоз; на ощупь — сухая, холодная	Бледность; на ощупь кожа влажная, при лихорадке — горячая
Дыхание	Компенсаторная гипервентиляция — ацидотическое дыхание Куссмауля (шумное, глубокое, частое)	Возможно учащение дыхательных движений
Запах ацетона изо рта	Выражен	Нетипичен
Тонус глазных яблок	Снижен	В норме
АД	Чаще снижено	В норме
Частота сердечных сокращений	Тахикардия	Брадикардия, при лихорадке — тахикардия
Вздутие живота	Часто, преимущественно в эпигастральной области	Редко, только при динамической кишечной непроходимости
Боль в животе	Без четкой локализации	Четко локализованная
Напряжение мышц живота	Непостоянное, больше выражено на высоте вдоха	Рефлекторное, стойкое
Ректальное исследование	Безболезненное	Болезненное

Перитонеальные симптомы	Сомнительные или слабо выраженные, без четкой локализации	Резко положительные, четко локализованные
Температура тела	Нормальная или пониженная	Чаще повышенная
Гликемия	Резко повышена	Чаще в норме
Лейкоцитоз	Может быть выражен	Чаще имеется
Диурез	Полиурия, в терминальной стадии возможны олиго- или анурия	В норме, редко — олигурия
Кетонурия	Резко выражена	Обычно отсутствует
Изменения в общем анализе мочи	Протеинурия, цилиндрурия	Не типичны
Состояние кислотно-щелочного обмена	Метаболический ацидоз	В норме
Результаты лапароскопии	Точечные кровоизлияния на брюшине	Воспалительные изменения брюшины, отложения фибрина, выпот

2. Токсические факторы (экзогенные интоксикации — алкоголем, наркотиками, седативными и психотропными средствами, тяжелыми металлами, угарным газом; эндогенные интоксикации — уремическая кома, печеночная кома, гиперкапния при тяжелой дыхательной недостаточности, гипоксическое повреждение при тяжелой сердечной недостаточности).
3. Метаболические нарушения (гиперосмолярная кома, лактацидотическая кома, гипогликемическая кома, острая надпочечниковая недостаточность, тиреотоксический криз, гипотиреоидная кома, несахарный диабет, гиперкальциемический криз, гипокальциемический криз, тяжелая гипонатриемия).
4. Сердечно-сосудистые факторы (шок: кардиогенный, токсический, инфекционный и др.; нарушения сердечного ритма и проводимости с приступами Морганьи—Адамса—Стокса).

Клинические и лабораторные дифференциально-диагностические критерии коматозных состояний при СД представлены в табл. 5.23 и 5.24.

В ряде ситуаций возникает необходимость дифференцирования ДКА и «голодного кетоза». Последний случай характеризуется отсутствием гипергликемии и ацидоза.

Следует помнить о возможности развития алкогольного кетоацидоза у больных СД при употреблении значительного количества алкоголя, особенно на фоне недостаточного приема углеводов или при наличии гепатоза. При этом уровень гликемии, как правило, не превышает 16 ммоль/л.

Примеры формулировки диагноза

- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, средней степени тяжести, фаза декомпенсации. Диабетический кетоацидоз (от 12.03.2007).
- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Диабетическая кетоацидотическая кома (от 10.05.2006).
- ◆ Сахарный диабет 2-го типа с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Диабетический кетоацидоз. Прекома (от 07.11.2007).

Лечение. Диабетический кетоацидоз — состояние, требующее немедленной медицинской помощи. Несвоевременная госпитализация и поздно начатая терапия значительно снижают его эф-

**Клинические дифференциально-диагностические критерии коматозных состояний
при сахарном диабете**

Критерий	Разновидность комы				гипогликемическая
	кетозацидотическая	гиперосмолярная	лактацидотическая	люболю	
Возраст	Любой, чаще молодой	Чаще пожилой	Пожилой	Любой	
Анамнез	Впервые выявленный СД, лабильное течение СД 1-го типа, прекращение введения инсулина, нарушение режима инсулинотерапии и техники введения инсулина, любые интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства, травмы, беременность	Длительно не диагностированный СД 2-го типа. Обезвоживание в результате рвоты, поноса, ожогов, кровотечения, приема диуретиков, нарушения питьевого режима; систематический прием глюкокортикоидов, половых гормонов; нарушение экскреторной функции почек	СД 2-го типа в сочетании с заболеваниями, сопровождающимися гипоксемией (сердечно-легочная недостаточность, анемия); заболевания печени с нарушением ее функции; прием высоких доз бигуанидов при наличии противопоказаний	СД 1-го типа и СД 2-го типа, чаще при нарушении режима сахаропонижающей терапии и питания, после незапланированной физической нагрузки, после употребления алкоголя	
Предвестники	Слабость, рвота, сухость во рту, жажда, полиурия	Жажда, полиурия, слабость, вялость, нарушение речи, судороги	Слабость, миалгии	Ощущение голода, дрожь, потливость, сердцебиение (не всегда)	
Скорость развития	Постепенное (3–7 дней), возможно	Постепенное (10–14 дней)	Чаще быстрое (часы)	Быстрое (минуты)	

Продолжение →

Критерий	Разновидность комы				гипогликемическая
	кетозидотическая	гиперосмолярная	лактацидотическая		
Состояние кожных покровов	Сухость, снижение тургора, рубез	Сухость, снижение тургора резко выражено	Сухие, бледные, иногда с цианотическим оттенком	Кожа влажная	
Дегидратация	Выражена	Резко выражена	Выражена незначительно	Отсутствует	
Язык	Сухой	Сухой	Без особенностей	Влажный	
АД	Понижено или значительно понижено	Значительно понижено, коллапс	Значительно понижено, коллапс	Чаще в норме, может быть повышено	
Пульс	Учащенный	Учащенный, мягкий	Учащенный, мягкий	Учащенный	
Тонус глазных яблок	Понижен	Резко понижен	Слегка понижен или в норме	В норме	
Мышечный тонус	Снижен	Повышен, судороги	Без особенностей	Повышен, тремор	
Рефлексы	Ослаблены	Ослаблены	Без особенностей	Сначала ослаблены, затем повышены	
Характер дыхания	Дыхание Куссмауля	Частое, поверхностное	Дыхание Куссмауля	Нормальное или слегка учащенное	
Запах ацетона изо рта	Резко выражен	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует	
Суточный диурез	Полиурия, впоследствии — олигурия	Полиурия, переходящая в анурию	Олигурия, анурия	В норме	

Лабораторные дифференциально-диагностические критерии коматозных состояний при сахарном диабете

Критерий	Разновидность комы			гипогликемическая
	кетоацидотическая	гиперосмолярная	лактацидотическая	
Уровень глюкозы в крови	Повышен (чаще 14–30 ммоль/л)	Резко повышен (более 30 ммоль/л)	Умеренно повышен или в норме	Понижен
Кетоз	Выраженный	Отсутствует или легкий	Отсутствует или легкий	Отсутствует или незначительный
Показатели КОС в целом	Декомпенсированный метаболический ацидоз	В норме или компенсированный метаболический ацидоз	Декомпенсированный метаболический ацидоз	В норме
pH крови	Снижена	В норме	Снижена	В норме
pCO ₂ крови	Может быть повышено	В норме	Часто повышено	В норме
Уровень действительного бикарбоната (AB)	Снижен	В норме или незначительно снижен	Снижен	В норме
Уровень стандартного бикарбоната (SB)	Снижен	В норме или незначительно снижен	Снижен	В норме
Сдвиг буферных оснований (BE)	Негативный	В норме или слабо негативный	Негативный	В норме
Уровень натрия в крови	В норме или умеренно повышен	Резко повышен	В норме	В норме

Продолжение ↗

Критерий	Разновидность комы			гипогликемическая
	кетоацидотическая	гиперосмолярная	лактацидотическая	
Креатинин и мочеви- на плазмы крови	Повышены или в норме	Повышены	Повышены в различ- ной степени	В норме
Осмоляльность плаз- мы крови	Повышена	Резко повышена (более 350 мосм/л)	Может быть повы- шена в различной степени	В норме
Лактат крови	Умеренно повышен	В норме или повышен	Резко повышен (более 5–8 ммоль/л)	В норме

фективность и предрасполагают к развитию различных осложнений (табл. 5.25). Лечение ДКА требует постоянного наблюдения за больным, неоднократного систематического исследования крови и мочи, постоянного мониторингирования основных гемодинамических показателей и ЭКГ, контроля диуреза.

Таблица 5.25

**Основные ошибки при лечении диабетического кетоацидоза
и их последствия**

Ошибки	Последствия
Быстрое снижение гликемии: ♦ вследствие одномоментного введения больших доз (> 20 ЕД) инсулина ♦ вследствие быстрой инфузии инсулина ♦ вследствие быстрой инфузии жидкости	Отек мозга
Введение большого объема жидкости без учета возраста больного, сопутствующей кардиальной патологии и ЦВД	Отек легких
Необоснованное либо избыточное введение бикарбоната натрия	Отек мозга Усугубление гипокалиемии Угнетение дыхательного центра
Введение препаратов калия больным с олиго- или анурией	Гиперкалиемия
Введение гипотонического раствора на начальных этапах лечения ДКА	Отек мозга
Применение форсированного диуреза вместо регидратации (при появлении неврологической симптоматики)	Резкое обезвоживание, ухудшение состояния больного
Назначение инсулина подкожно дробно	Прогрессирование кетоацидоза, утяжеление состояния больного
Неназначение при ДКА инсулина больным, которые не в состоянии самостоятельно принимать пищу	Прогрессирование кетоацидоза, утяжеление состояния больного
Лечение ДКА с помощью любых диетических мероприятий	Прогрессирование кетоацидоза, утяжеление состояния больного
Отсутствие постановки назогастрального зонда при рвоте и развившейся коме	Аспирация рвотных масс

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

Принципы лечения на госпитальном этапе

1. *Проведение немедленных лечебных мероприятий* в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии: катетеризация центральной вены для проведения массивной регидратационной терапии и контроля ЦВД; постановка мочевого катетера с целью почасового контроля диуреза; постановка назогастрального зонда для профилактики аспирации и асфиксии в случае неукротимой рвоты, а также при риске возникновения желудочно-кишечного кровотечения; интубация трахеи и ИВЛ при угнетении дыхательного центра и наличии признаков отека легких.
2. *Ликвидация инсулиновой недостаточности, нормализация углеводного обмена и угнетение образования кетоновых тел.* Подкожное и внутримышечное введение инсулина при ДКА малоэффективно вследствие нарушения микроциркуляции и ухудшения всасывания. В основе современной тактики лечения ДКА лежит длительная внутривенная инфузия ИКД, что позволяет поддерживать оптимальный уровень инсулина в сыворотке, достаточный для подавления не только липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза, но и кетогенеза. При этом легче осуществлять регуляцию содержания глюкозы и калия в крови, что уменьшает риск развития отека мозга, поздней гипогликемии, гипокалиемической фибрилляции желудочков сердца и паралитической непроходимости кишечника.

Наиболее предпочтительным является введение инсулина с помощью инфузомата. Вначале внутривенно одномоментно вводят 8–10 ЕД ИКД (иногда до 20 ЕД). В дальнейшем осуществляется непрерывное внутривенное введение приготовленной инфузионной смеси с концентрацией инсулина 1 ЕД/1 мл (50 ЕД ИКД + 2 мл 20% раствора альбумина или 1 мл крови пациента + 0,9% раствор хлорида натрия до общего объема 50 мл) со скоростью 0,1 ЕД/кг в час (6–10 ЕД/ч). Добавление альбумина или крови пациента предотвращает сорбцию инсулина на пластике системы введения, которая может достигать 50%. При отсутствии инфузомата готовят раствор с концентрацией инсулина 1 ЕД/10 мл, который вводится внутривенно капельно с помощью обычной инфузионной системы. При этом на каж-

дые 100 мл вводимой смеси добавляют 4 мл 20% раствора или 2 мл крови пациента.

Скорость инфузии регулируют в зависимости от динамики содержания глюкозы в сыворотке крови, которую определяют каждый час. Скорость снижения гликемии не должна превышать 4 ммоль/ч (или 10% от уровня предыдущей гликемии в час). Быстрое снижение гликемии представляет опасность развития отека мозга. В первые сутки лечения уровень гликемии не следует снижать менее 13 ммоль/л. Если через 2–3 ч после начала инсулинотерапии уровень гликемии не снизился, дозу инсулина в последующий час необходимо увеличить до 0,2 ЕД/кг/ч. После снижения уровня гликемии ниже 14 ммоль/л переходят на инфузию 5–10% раствора глюкозы, а скорость введения инсулина снижают вдвое (2–4 ЕД/ч), поддерживая гликемию в пределах 8–11 ммоль/л до нормализации рН крови. Своевременно начатое введение глюкозы предотвращает резкое падение осмолярности плазмы, развитие гипогликемии и является необходимым для восстановления запасов гликогена в организме. При стабильных указанных значениях гликемии, восстановлении сознания, стабилизации АД, нормализации рН, возобновления самостоятельного приема большим пищи и жидкости переходят на дробное подкожное введение ИКД за 30–40 мин до прекращения внутривенной инфузии: ИКД вводят по 6–12 ЕД каждые 4 ч (перед приемами пищи и в 22.00), корректируя дозу в зависимости от уровня гликемии. В первый же день перехода на подкожное введение инсулина можно добавить базисный компонент инсулинотерапии — инсулин пролонгированного действия 1–2 раза в сутки (12–24 ЕД/сут). Умеренная кетонурия может сохраняться еще 2–3 дня при хороших показателях гликемии.

3. *Оптимально быстрая регидратация организма.* Целью регидратации в первые сутки является восполнение не менее половины дефицита жидкости. В большинстве случаев регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl. Однако массивная инфузия больших объемов данного раствора может вызвать гипернатриемию и повышение осмотического давления плазмы. Для оценки возможности нарастания гиперосмолярности плазмы, имеющей место в начальном периоде кетоацидотической комы, следует рассчитать осмолярность плазмы и скорректированный Na^+ по формулам:

$$\begin{aligned} & \text{Осмолярность плазмы (мосм/л)} = \\ & = 2 [\text{Na} + \text{K (ммоль/л)}] + \text{глюкоза крови (ммоль/л)} \end{aligned}$$

Нормальное значение осмолярности
составляет 285–295 мосм/л.

$$\begin{aligned} & \text{Скорректированный } \text{Na}^+ = \\ & = \text{измеренный } \text{Na}^+ + 1,6 \text{ Ч (глюкоза-5,5)} / 5,5 \end{aligned}$$

При концентрации скорректированного $\text{Na}^+ < 150$ ммоль/л регидратацию проводят 0,9% раствором NaCl, при осмолярности плазмы > 300 мосм/л и/или $\text{Na}^+ \geq 150$ ммоль/л регидратацию начинают с 0,45% раствора NaCl. При гликемии < 14 ммоль/л вводят 5–10% раствор глюкозы. При снижении АД менее 80 мм рт. ст. и/или ЦВД ниже 4 см водн. ст. показано введение коллоидных плазмозаменителей.

Оптимальная скорость регидратации составляет в 1-й час — 1000 мл, во 2-й и 3-й часы — по 500 мл, в 4-й, 5-й и 6-й часы — по 300 мл. Скорость регидратации корректируют в зависимости от показателей ЦВД. Общий объем инфузии в первые 12 ч терапии не должен превышать 10% массы тела. Суммарная продолжительность регидратации у взрослых составляет около 48 ч. В течение всего периода регидратации необходимо осуществлять контроль АД, ЦВД (особенно у пожилых больных и при наличии сопутствующей кардиальной патологии), диуреза и функции почек. Инфузионную терапию прекращают при полном восстановлении сознания, отсутствии тошноты, рвоты и возможности приема больным жидкости *per os*. Слишком быстрая регидратация может стать причиной развития левожелудочковой недостаточности и отека легких, а также чрезмерно быстрого снижения уровня гликемии и отека мозга.

4. *Коррекция электролитных нарушений.* Несмотря на то что при ДКА исходно имеется дефицит внутриклеточного K^+ , его исходная концентрация в плазме до начала лечения практически никогда не бывает пониженной. На фоне инсулинотерапии, регидратации, снижения гликемии и уменьшения ацидоза ионы K^+ в больших количествах начинают поступать в клетку и некоторое время продолжают выводиться с мочой, что создает риск развития гипокалиемии через 3–4 ч от начала терапии.

Следствием гипокалиемии могут явиться тяжелые аритмии, слабость или паралич межреберных мышц с асфиксией, атония желудка и кишечника вплоть до паралитического иле-

уса. Поэтому при отсутствии анурии уже с самого начала инсулинотерапии начинают непрерывную инфузию хлорида калия, ориентируясь на уровень калия плазмы (целевой уровень калия плазмы — 4–5 ммоль/л). При уровне калия плазмы менее 3 ммоль/л скорость введения хлорида калия составляет 3 г/ч; при уровне 3–3,9 ммоль/л — 2 г/ч; при уровне 4–4,9 ммоль/л — 1,5 г/ч; при уровне 5–5,9 ммоль/л — 1 г/ч. Уровень плазменного калия более 6 ммоль/л является противопоказанием для введения растворов калия. Если уровень калия неизвестен, внутривенную инфузию хлорида калия начинают не позднее чем через 2 ч после начала инсулинотерапии со скоростью 1,5 г/ч под контролем ЭКГ и диуреза. ЭКГ-мониторинг позволяет выявить признаки как гиперкалиемии (прогрессирующее увеличение амплитуды зубца *T*), так и гипокалиемии (депрессия сегмента *ST*, появление зубца *U*). За сутки не следует вводить более 15–20 г хлорида калия.

После выведения из ДКА на 5–7 дней целесообразно назначить пероральный прием препаратов калия.

5. *Устранение ацидоза.* Этиологическим методом коррекции ацидоза является инсулинотерапия, которая подавляет липолиз, кетогенез и устраняет кетоацидоз. В настоящее время показания к введению бикарбоната натрия при ДКА ограничены, так как инфузия его растворов способствует усугублению гипокалиемии и развитию метаболического алкалоза, гипоксии тканей, угнетению ЦНС (в т.ч. дыхательного центра) и отеку мозга вследствие парадоксального снижения рН цереброспинальной жидкости. Необходимость введения бикарбоната натрия возникает при снижении рН менее 6,9–7. Без определения рН его введение противопоказано.

Бикарбонат натрия следует вводить в дозе 2,5 мл 4% раствора на 1 кг массы тела, внутривенно очень медленно (не более 4 г/ч) под постоянным контролем рН крови.

6. *Восстановление запасов глюкозы (гликогена) в организме.* Осуществляется путем внутривенной инфузии 5–10% раствора глюкозы, которую проводят со скоростью 500 мл в течение 4–5 ч после того, как содержание глюкозы в крови понизилось до 14 ммоль/л и менее. Таким образом, за сутки больной получает 100–300 г глюкозы. Комплексное введение глюкозы и инсулина позволяет поддерживать стабильную концентрацию глюкозы в крови на уровне 9–10 ммоль/л в течение длительного времени.

7. *Неспецифические лечебные мероприятия.* Направлены на устранение причины развития ДКА (лечение инфекции и др.), восстановление и поддержание функций внутренних органов (лечение отека мозга, отека легких, шока, почечной недостаточности), профилактику тромбоза у больных старческого возраста при выраженной дегидратации и осмолярности плазмы более 380 мосм/л.

При подозрении на наличие инфекционного процесса (лихорадка и др.) необходимо назначить антибиотики широкого спектра действия, не дожидаясь верификации очага инфекции. Больным с постоянным мочевым катетером антибактериальную терапию назначают профилактически.

8. *Питание больных.* Пероральный прием пищи возобновляется при восстановлении сознания, способности самостоятельно принимать пищу и отсутствии тошноты и рвоты. Назначается дробное щадящее питание с достаточным количеством углеводов, умеренным количеством белка (каши, картофельное пюре, хлеб, бульон, омлет, разведенные соки без добавления сахара) на фоне действия предварительно введенного подкожно ИКД в дозе 6–12 ЕД на прием пищи. Через 1–2 дня при отсутствии заболеваний ЖКТ больной может быть переведен на обычное питание (стол № 9).

Прогноз при развившейся кетоацидотической коме зависит от своевременности и эффективности проводимых лечебных мероприятий. Смертность от кетоацидотической комы составляет 2–7% и более, у пациентов старше 65 лет — 20%.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние и гиперосмолярная кома

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) — это клинико-лабораторный синдром, развивающийся вследствие острой декомпенсации СД и характеризующийся значительной гипергликемией (более 35 ммоль/л), гиперосмолярностью плазмы крови (более 350 мосм/л) и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза.

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние встречается примерно в 6–10 раз реже, чем ДКА и развивается чаще у больных СД 2-го типа. В 10–30% случаев ГГС сопровождается развитием комы.

МКБ-10: E10.0 — Инсулинзависимый сахарный диабет с комой, E11.0 — Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой.

Этиология. Основная причина развития ГГС — относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с обезвоживанием. ГГС развивается чаще в пожилом возрасте на фоне лечения диетой и/или ТСП. При этом в большинстве случаев имеет место неадекватно компенсированный или длительно не диагностированный СД 2-го типа. Пациенты нередко одиноки, живут без ухода, пренебрегают своим состоянием и самоконтролем, принимают недостаточно жидкости.

К провоцирующим ГГС факторам относятся:

1. Состояния, вызывающие дегидратацию: рвота, диарея (часто при инфекционных заболеваниях, остром панкреатите), применение диуретиков, нарушение концентрационной функции почек, кровотечения, ожоги, сопутствующий несахарный диабет, неправильные медицинские рекомендации (запрещение достаточного потребления жидкости при жажде).
2. Состояния, усиливающие инсулиновую недостаточность: интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства и травмы, эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, гиперкортицизм), хроническая терапия антагонистами инсулина (глюкокортикоидами, половыми гормонами и др.), терапия аналогами соматостатина (октреотид).
3. Пожилой возраст (ввиду низкой комплаентности и ослабления чувства жажды у больных с сенильной деменцией).

Патогенез ГГС и гиперосмолярной комы связан с гиперосмолярностью плазмы, которая обусловлена повышением содержания осмотически высокоактивных веществ — глюкозы и натрия. Основными звеньями патогенеза являются:

1. Гипергликемия и осмотический диурез с развитием выраженной дегидратации.
2. Гиперосмолярность плазмы как результат гипергликемии, дегидратации и компенсаторной гиперпродукции альдостерона с развитием гипернатриемии.
3. Увеличение в цереброспинальной жидкости содержания натрия, поступающего из клеток головного мозга в обмен на калий, и нарушение трансмембранного потенциала нервных клеток.
4. Повреждающее действие на ЦНС сорбитола, образующегося в нейронах в больших количествах при высокой ги-

пергликемии, что усугубляет неврологические проявления, которые проявляются клинически прогрессирующим помрачением сознания в сочетании с очаговой симптоматикой, судорожным синдромом.

При ГГС и ДКА имеются общие патогенетические механизмы — гипергликемия и осмотический диурез. Но дегидратация и сердечно-сосудистые нарушения при ГГС выражены значительно сильнее ввиду дополнительного, как правило, долговременного предшествующего влияния пусковых факторов. Ситуацию существенно усугубляет наличие у большинства больных СД 2-го типа сопутствующей кардиальной патологии и сердечной недостаточности различной степени. Нередко предшествующая ГГС патология почек способствует более частому и быстрому развитию олигурии и азотемии у больных с гиперосмолярной комой. Высокая степень дегидратации и резкое снижение тканевого кровотока обуславливает и большую склонность к различным гемокоагуляционным нарушениям (особенно к ДВС-синдрому), к развитию тромбозов и тромбоэмболий.

Следствием внутриклеточной дегидратации, гипоксии и изменения трансмембранного потенциала нейронов является развитие выраженной неврологической симптоматики, поэтому гиперосмолярная кома может быть неправильно оценена как мозговой инсульт.

Для ГГС характерно отсутствие кетоацидоза. Это связано с наличием остаточной секреции инсулина, достаточной для подавления липолиза и кетогенеза, но не для ликвидации гипергликемии. Кроме того, менее выраженные контринсулярные эффекты обуславливают более высокую чувствительность периферических тканей к инсулину при ГГС, чем при ДКА.

Клиническая картина. Симптоматика при ГГС развивается медленнее, чем при ДКА: несколько дней или недель. Доминируют симптомы крайней степени дегидратации вследствие выраженной полиурии (значительная сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, сильная жажда). Практически всегда выражены симптомы недостаточности кровообращения (гипотония, тахикардия) вплоть до гиповолемического шока с развитием олигоанурии. При ГГС отсутствуют дыхание Куссмауля и запах ацетона в выдыхаемом воздухе, поскольку отсутствует кетоацидоз.

Особенность ГГС — наличие полиморфной психоневрологической симптоматики (фокальные и генерализованные судороги,

нарушения речи, парезы и параличи, патологические рефлексy, ригидность затылочных мышц в результате раздражения мозговых оболочек, психомоторное возбуждение, реже галлюцинаторно-бредовая симптоматика и т.д.). Эти симптомы не укладываются в какой-либо четкий синдром, изменчивы и исчезают после устранения гиперосмолярности. В большинстве случаев выражено нарушение сознания (сонливость — у 50%, сопор — у 27–54%, собственно кома — у 10% больных), степень которого непосредственно зависит от величины осмолярности плазмы.

При развитии коагулопатии возможно появление соответствующей клинической картины тромбоза или тромбоэмболии.

ГГС может сопровождаться высокой лихорадкой центрального генеза, но чаще обусловленной инфекцией, ожогами или обширными травмами.

Диагностика. Для диагностики ГГС определяют такие же основные показатели, как при ДКА, включая обязательный расчет осмолярности плазмы и скорректированного Na^+ , так как от его значения зависит выбор раствора для инфузии.

Ввиду высокого риска развития коагулопатий следует определить протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время.

Желательно исследовать концентрацию лактата в крови, так как гиповолемическая недостаточность кровообращения и выраженная тканевая гипоксия могут осложниться ЛА, что резко ухудшает прогноз.

Для ГГС характерны следующие лабораторные данные: выраженная гипергликемия (как правило выше 35 ммоль/л), массивная глюкозурия, отсутствие кетонемии и кетонурии, нормальные показатели КОС, гипернатриемия. Уровень натрия в сыворотке крови может колебаться от 150 до 280 ммоль/л. Осмолярность сыворотки обычно превышает 350 мосм/л.

Инструментальные исследования проводятся в том же порядке, как и при ДКА. Дополнительно к ним следует назначить КТ головного мозга, если после устранения гиперосмолярности неврологические симптомы не регрессируют.

Ошибки при диагностике ГГС в большинстве случаев связаны с неправильной трактовкой неврологической симптоматики как проявлений сосудистой внутричерепной катастрофы или отека мозга, что определяет неправильный подход к лечению.

Дифференциальная диагностика. Проводится как при ДКА. Осмолярность плазмы меньшая 320 мосм/л указывает на наличие другой причины нарушения сознания.

Пример формулировки диагноза

- ◆ Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Гиперосмолярное гипергликемическое состояние. Прекома от 01.10.2008.

Лечение. В задачи лечения ГГС входят регидратация, снижение гиперосмолярности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии, устранение гиповолемической недостаточности кровообращения и гипоксии, лечение сопутствующих заболеваний, ставших причиной ГГС. Лечение проводится в соответствии с общими принципами лечения ДКА, но имеет некоторые особенности.

1. На догоспитальном этапе обеспечивается проходимость дыхательных путей и начинается инфузия 0,9% раствора натрия хлорида.
2. На госпитальном этапе в отделении реанимации и интенсивной терапии в первую очередь проводятся неотложные лечебные мероприятия (см. «Диабетический кетоацидоз»).
3. Основу терапии составляет регидратация, которая проводится под контролем АД, ЦВД, диуреза и функции почек. Начальный объем регидратации больше, чем при ДКА. Оптимальная скорость регидратации составляет в 1-й час — 1000–1500 мл, во 2-й и 3-й часы — по 500–1000 мл, в последующие часы — по 250–500 мл.

При концентрации скорректированного $\text{Na}^+ > 165$ ммоль/л введение солевых растворов противопоказано и регидратацию начинают с 2% раствора глюкозы (5% раствор глюкозы разбавляют стерильной водой для инъекций). При уровне скорректированного Na^+ в диапазоне 145–165 ммоль/л следует вводить гипотонический 0,45% раствор хлорида натрия (0,9% раствор хлорида натрия разбавляют вдвое стерильной водой для инъекций). При снижении скорректированного Na^+ натрия до уровня < 145 ммоль/л регидратацию продолжают 0,9% раствором хлорида натрия. Оптимальная скорость снижения осмолярности — 3–5 мосм/ч. Скорость регидратации регулируют в зависимости от показателей ЦВД или объема диуреза: объем вводимой за час жидкости может превышать часовой диурез не более чем на 500–1000 мл. При ЦВД менее 4 см водн. ст. скорость введения жидкости не должна быть выше

- 1 л/ч, при 5–12 см водн. ст. — 500 мл/ч, более 12 см водн. ст. — 250–300 мл/ч.
4. Особенности инсулинотерапии обусловлены тем, что адекватная регидратация при ГГС самостоятельно ведет к снижению гликемии, поэтому в первые 3–4 ч инфузионной терапии ИКД не вводят, а в последующем используют в очень малых дозах (до 2 ЕД/ч). Если через 4–5 ч от начала регидратации уровень натрия в крови понизился, но сохраняется выраженная гипергликемия, то переходят на режим инсулинотерапии, рекомендованный для ДКА. Необходимо иметь в виду, что при одновременном начале регидратации гипотоническими растворами и ошибочном введении более высоких доз инсулина (6–8 ЕД/ч и более) возможно быстрое снижение осмолярности, создание обратного осмотического градиента и развитие отека легких и отека мозга.
 5. Восстановление дефицита калия проводится по тем же принципам, что и при ДКА, но в большем объеме. Введение бикарбоната не показано ввиду отсутствия ацидоза. Остальные мероприятия проводятся аналогично лечению ДКА.

С учетом возможности сочетанного развития ДКА и ГГС, лабораторный контроль проводится одинаково, а расчет осмолярности плазмы в каждом случае осуществляется индивидуально.

Прогноз. При своевременной и адекватной терапии ГГС летальность составляет 12–15%, при позднем начале лечебных мероприятий — 58–60%.

Лактат-ацидоз и лактацидотическая кома

Лактат-ацидоз (ЛА) — это патологическое состояние, не являющееся специфическим для СД, развивающееся при увеличении продукции и/или снижении клиренса лактата, проявляющееся выраженным метаболическим ацидозом и тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. Лактат-ацидоз представляет собой неотложное состояние, которое диагностируется и лечится сложнее всего. В настоящее время развитие ЛА у больных СД представляет собой редкую ситуацию. Частота развития ЛА на фоне приема препаратов метформина составляет от 0,24 до 0,84 на 1000 больных в год.

Код по МКБ-10

В зависимости от особенностей клинической ситуации могут быть использованы следующие извлечения: E10.0 — Инсулинза-

висимый сахарный диабет с комой, E11.0 — Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой.

Классификация лактат-ацидоза

- ◆ лактат-ацидоз типа А (гипоксический): шок (кардиогенный, эндотоксический, гиповолемический); хроническая сердечная недостаточность; асфиксия; отравление окисью углерода;
- ◆ лактат-ацидоз типа В (связан с усиленным образованием и снижением утилизации лактата):
 - тип В₁ (почечная или печеночная недостаточность, тяжелая анемия, алкогольный кетоацидоз, онкологические заболевания и гемобластозы, тяжелые инфекции, декомпенсированный СД, судорожные синдромы, тепловой удар, панкреатит, феохромоцитомы, синдром мальабсорбции);
 - тип В₂ (бигуаниды, нуклеозидные аналоги, β-адреномиметики, кокаин, диэтилэфир, галотан, пропофол, изониазид, стрихнин, сульфасалазин; избыточное парентеральное введение фруктозы, ксилита или сорбита; отравление парацетамолом, салицилатами, спиртами, гликолями, цианогенами);
 - тип В₃ (гликогенозы I-го типа, болезнь Гирке; метилмалоновая ацидемия).

Особенности лактат-ацидоза при сахарном диабете. При СД развивается ЛА смешанной этиологии. Наиболее типичны ситуации, в которых на фоне исходной тканевой гипоксии вследствие плохой компенсации СД дополнительно действуют провоцирующие ЛА-факторы, которые способствуют: 1) повышенному образованию лактата (прием бигуанидов, ДКА, ацидоз другого генеза); 2) снижению клиренса лактата (поражение паренхимы печени, злоупотребление алкоголем); 3) усугублению тканевой гипоксии (хроническая сердечная недостаточность, облитерирующие заболевания периферических артерий, анемии, почечная недостаточность).

Патогенез ЛА при СД чаще всего связан с декомпенсацией СД (исходная тканевая гипоксия) у больных с выраженной хронической сердечной недостаточностью (усугубляет гипоксию) или ДН (снижение почечной экскреции лактата), а в ряде случаев — с приемом бигуанидов (повышают образование лактата).

При развитии ЛА на фоне лечения бигуанидами необходимо оценить их роль в возникшем патологическом процессе. Для этого следует дифференцировать бигуанид-индуцированный и бигу-

анид-ассоциированный ЛА. Под последним понимают ЛА, в патогенезе которого прием бигуанидов играет не главную, а второстепенную роль. В подавляющем большинстве случаев бигуанид-индуцированный ЛА развивается у пациентов, получающих бигуанид, несмотря на наличие противопоказаний к его назначению.

При выраженной тканевой гипоксии в результате усиления анаэробного гликолиза образование молочной кислоты значительно превалирует над процессами ее утилизации в печени. При рН менее 7,2 распад лактата в печени и почках полностью подавляется и формируется порочный круг, в итоге приводящий к развитию коматозного состояния.

Гиперлактатемия и ацидоз снижают реакцию миокарда на катехоламины и его сократимость, уменьшают порог фибрилляции и пресорные реакции катехоламинов с развитием тяжелых аритмий, острой сердечной недостаточности и периферической вазодилатации, следствием которых являются гипотония, коллапс и остановка сердца.

Клиническая картина ЛА неспецифична и в самом начале его развития представлена диспептическими симптомами (тошнота, рвота, диарея, боли в животе, слабость), которые могут быть неправильно оценены как проявления декомпенсации СД или побочное действие принимаемых бигуанидов. Относительно специфичным симптомом являются стойкие миалгии, вызванные накоплением молочной кислоты. Они могут возникать задолго до ухудшения общего состояния и не купируются приемом анальгетиков.

Нарастающий ацидоз ЦНС лежит в основе психоневрологических расстройств, которые разнообразны по форме и глубине нарушения сознания (галлюцинации, делирий, сопор, глубокая кома) и сопровождаются яркими неврологическими симптомами (афазия, мышечные судороги, гемипарез, патологические сухожильные рефлексы, симптомы нарушения функций черепных нервов, гемианопсия, нистагм).

В развернутой клинической картине ЛА доминирует сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония, шок). Кожные покровы бледные, иногда с цианотичным оттенком. Однако выраженная дегидратация не характерна, так как не успевает развиться по причине быстрого прогрессирования патологического процесса. Вследствие ацидоза у больных развивается гипервентиляция, впоследствии — дыхание Куссмауля.

Диагностика основана на определении содержания лактата и бикарбоната в сыворотке крови, показателей КОС (рН, уровня действительного бикарбоната АВ, уровня стандартного бикарбо-

ната SB, сдвига буферных оснований BE). Другими необходимыми исследованиями являются: анализ глюкозы крови, анализ мочи на ацетон, общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови (включая электролиты, мочевины, креатинин). При наличии возможности следует определить содержание кетоновых тел в сыворотке крови.

Диагноз ЛА считается подтвержденным при концентрации лактата более 4 ммоль/л и вероятным — при концентрации 2,2–4 ммоль/л в сочетании с рН артериальной крови менее 7,25.

Дифференциальная диагностика. Необходимо исключить другие виды ацидоза, в первую очередь — гипергликемический, алкогольный и уремический. Особенности дифференциальной диагностики лактацидотической комы отражены в таблицах 5.23. и 5.24.

Пример формулировки диагноза

- ◆ Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Лактат-ацидоз смешанного типа на фоне декомпенсации СД, приема метформина, хронической сердечной недостаточности III функционального класса. Прекома от 12.01.2005.

Лечение. Проводится в отделении реанимации и интенсивной терапии и направлено на уменьшение продукции лактата, удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись), борьбу с шоком, восстановление КОС, устранение провоцирующих факторов.

1. Снижение продукции лактата достигается уменьшением гипоксии с помощью ингаляции кислорода или ИВЛ, а также компенсацией метаболических процессов внутривенной инфузией ИКД со скоростью 2–5 ЕД/ч и 5% раствора глюкозы по 100–250 мл/ч.
2. Единственным эффективным мероприятием по удалению избытка лактата и бигуанидов является проведение гемодиализа с использованием безлактатного буфера, который эффективен у 60% больных с ЛА.
3. Для восстановления КОС применяют ИВЛ в режиме гипервентиляции и инфузию бикарбоната натрия. Искусственная гипервентиляция способствует устранению избытка CO_2 , при этом восстанавливается внутриклеточный рН, что улучшает метаболизм лактата и способствует снижению его концентрации.

Использование бикарбоната натрия при ЛА сопряжено с опасностью парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата. Его вводят крайне осторожно однократно в малых дозах при рН менее 7,0 (не более 100 мл

- 4% раствора или 50 мл 8,5% раствора бикарбоната натрия внутривенно капельно, очень медленно).
4. Борьба с коллапсом и гиповолемией проводится по общим принципам интенсивной терапии с использованием коллоидных плазмозаменителей и вазопрессоров в условиях постоянного кардиомониторинга из-за высокой вероятности развития тяжелых аритмий.

Прогноз. Летальность зависит от продолжительности и степени гиперлактатемии. При нормализации лактата под влиянием терапии в течение первых 2 суток летальность составляет 25%, в более поздние сроки — 60–85%. При содержании лактата в крови более 4 ммоль/л летальность повышается до 90–98%. При бигуанид-индуцированном лактацидозе летальность — около 33%.

Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома

Гипогликемия — это клиническое состояние, характеризующееся снижением концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими признаками активации симпатической нервной системы и/или дисфункции ЦНС или менее 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптоматики.

Гипогликемия — наиболее часто встречаемое острое состояние при СД, которое относят к осложнениям сахароснижающей терапии. Тяжелые гипогликемические состояния являются причиной смерти 2–4% больных СД. Частота тяжелых гипогликемий при СД типа 1-го составляет 80–130, а при СД типа 2-го — около 40 случаев на 1000 больных в год.

МКБ-10: E10.0 — Инсулинзависимый сахарный диабет с комой, E11.0 — Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой.

Классификация

- ◆ Легкая гипогликемия
- ◆ Тяжелая гипогликемия

Независимо от наличия субъективных симптомов, легкой считается гипогликемия, которую пациент способен купировать самостоятельно приемом углеводов, а тяжелой — гипогликемия, сопровождающаяся нарушением сознания и/или необходимостью в помощи другого лица.

Этиология. Основная причина гипогликемии — избыток инсулина по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенного источника (печень). Факторы, провоцирующие

развитие гипогликемии у больных СД, чаще всего непосредственно связаны с медикаментозной сахароснижающей терапией и питанием. К ним относятся: 1) передозировка инсулина или ПСМ из-за ошибочных действий врача (слишком низкий целевой уровень гликемии, высокие дозы сахароснижающего препарата) или больного (неправильный набор дозы, отсутствие самоконтроля), неисправность средств введения инсулина или глюкометра, передозировка инсулина с суицидальными целями; 2) изменение фармакокинетики инсулина или ТСП при нарушении функции печени и почек; 3) повышение чувствительности к инсулину вследствие длительной или незапланированной физической нагрузки без дополнительного приема углеводов; 4) пропуск своевременного приема пищи или недостаточный прием углеводов; 5) прием алкоголя; 6) замедленное опорожнение желудка вследствие автономной нейропатии и нарушение процесса всасывания при синдроме мальабсорбции.

Риск развития тяжелой гипогликемии повышается, если пациент не имеет при себе легкоусвояемые углеводы для купирования легкой гипогликемии, имеет в анамнезе повторные тяжелые гипогликемические состояния, большую длительность СД, вегетативную автономную нейропатию с утратой способности ощущать симптомы гипогликемии.

Патогенез гипогликемического состояния связан с высокой чувствительностью нервных клеток к энергетическому дефициту, компенсаторной активацией вегетативной нервной системы и контринсулярных механизмов. Глюкоза является преобладающим энергетическим субстратом для ЦНС, а клетки серого вещества коры головного мозга характеризуются низкой способностью адаптироваться к условиям гипогликемии. Это обстоятельство объясняет наличие симптомов нейрогликопении при гипогликемических состояниях любой степени тяжести, так как они появляются при концентрации глюкозы 2,8 ммоль/л. При редких, своевременно купируемых гипогликемиях неврологические нарушения имеют преходящий характер. Часто повторяющиеся или тяжелые гипогликемии рано или поздно приводят к необратимому поражению нейронов коры головного мозга, что клинически проявляется в церебрастении и снижении интеллекта. Результатом длительного энергетического дефицита клеток коры головного мозга является их отек и развитие гипогликемической комы.

Снижение поступления глюкозы в мозг является опасным для жизни состоянием, в связи с чем происходит активация вегетативной нервной системы и контринсулярных влияний. Данная реак-

ция представляет собой выработанный и закрепленный в процессе эволюции защитный механизм, включающийся при снижении уровня глюкозы менее 3,3 ммоль/л и направленный на поддержание ее гомеостаза. Вследствие стимуляции секреции глюкагона, кортизола, катехоламинов, гормона роста, АКТГ усиливаются гликогенолиз, глюконеогенез, протеолиз, липолиз и снижается утилизация глюкозы периферическими тканями. Активация вегетативной нервной системы проявляется нейрогенными симптомами, в первую очередь адренергическими, обусловленными гиперкатехоламинемией. При большой продолжительности СД катехоламинергическая реакция на гипогликемию может быть отсрочена и/или недостаточна, что связано с развившейся диабетической автономной нейропатией. Такие пациенты особенно склонны к тяжелым гипогликемическим состояниям.

Клиническая картина. Индивидуальный характер реакции организма на гипогликемию лежит в основе значительной variability клинических проявлений по набору и степени выраженности. Выделяют две группы симптомов: *нейрогенные* (адренергические и холинергические), связанные с компенсаторной реакцией вегетативной нервной системы, и *нейрогликопенические*, являющиеся результатом энергетического дефицита и дисфункции ЦНС.

К адренергическим симптомам относятся тахикардия, повышение АД, чувство голода, бледность кожных покровов, тремор, повышенное потоотделение, мидриаз, беспокойство, агрессивность. В ряде случаев могут возникать холинергические симптомы: гиперсаливация, тошнота, рвота, диарея, парестезии.

Нейрогликопенические симптомы представлены снижением концентрации внимания, головной болью, головокружением, дезориентацией, слуховыми и зрительными галлюцинациями, речевыми и поведенческими нарушениями, судорогами, нарушением сознания.

Гипогликемические состояния обычно развиваются внезапно на фоне удовлетворительного состояния пациента. Выраженность и последовательность развития симптомов не имеет четкой закономерности. Могут возникать только адренергические или нейрогликопенические симптомы. При быстром снижении уровня гликемии все группы симптомов могут появиться практически одновременно.

Следует иметь в виду, что быстрое снижение гликемии при длительно декомпенсированном СД может сопровождаться симптомами гипогликемии при более высоких значениях глюкозы в крови

(5–7 ммоль/л). Такая «ложная» гипогликемия связана с прекращением пассивной (не опосредованной инсулином) диффузии глюкозы в ткани. Пассивная диффузия глюкозы усилена при гипергликемии и прекращается при резком снижении уровня глюкозы в крови, поскольку клеточные мембраны адаптированы к более высокому ее содержанию. Кроме того, дополнительным препятствием для пассивной диффузии глюкозы при значительном падении ее градиента является гликозилирование белков клеточных мембран и мембранных каналов в условиях хронической гипергликемии. Для профилактики таких ситуаций необходимо постепенное (в течение нескольких недель) снижение гликемии до запланированного уровня с целью адаптации организма к нормальному содержанию глюкозы.

Гипогликемии, возникающие в ночное время, обычно протекают бессимптомно. Их эквивалентами могут быть ночная потливость, кошмарные сновидения, плохой сон, утренние головные боли. Наиболее частой причиной ночных гипогликемий является введение вечером высокой дозы инсулина пролонгированного действия.

У больных с вегетативной нейропатией адренергические симптомы гипогликемии могут отсутствовать, при этом потеря сознания развивается внезапно. Необходимо помнить, что прием кардионеселективных β -адреноблокаторов может полностью блокировать адренергические проявления гипогликемии, поэтому назначать их больным СД следует с большой осторожностью.

Неспецифичность и вариабельность симптоматики гипогликемических состояний требует лабораторного подтверждения диагноза, который основывается на определении уровня гликемии. Гипогликемическое состояние диагностируется при снижении уровня глюкозы в капиллярной крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клинической симптоматикой или менее 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптоматики.

Дифференциальная диагностика. В первую очередь дифференциальная диагностика гипогликемической комы должна проводиться с другими вариантами комы вследствие острых осложнений СД, а также с внутричерепными сосудистыми катастрофами, черепно-мозговой травмой, кардиогенным шоком при инфаркте миокарда, нарушениями ритма и проводимости, алкогольным опьянением и передозировкой наркотиков.

К особенностям алкогольной гипогликемии у больных СД относятся сходство симптомов гипогликемии и опьянения, отсро-

ченное возникновение, возможность повторной гипогликемии. Два последних признака характерны также для гипогликемии, вызванной продолжительной физической нагрузкой.

Всегда необходимо помнить о возможности искусственной гипогликемии, связанной с намеренной передозировкой гипогликемических средств самим больным. Эта форма чаще наблюдается у детей и подростков, однако встречается и у взрослых лиц.

При подозрении на наличие гипогликемий в ночное время следует исследовать уровень гликемии между 2.00 и 4.00 часами ночи. Следствием ночных гипогликемий является высокий уровень глюкозы утром натощак.

Пример формулировки диагноза

- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Гипогликемическая кома от 25.05.2007.

Лечение. Больной СД, получающий медикаментозную сахаропонижающую терапию, должен постоянно иметь при себе быстро всасывающиеся углеводы (5–6 кусков сахара рафинада). Легкую гипогликемию купируют приемом легкоусвояемых (простых) углеводов в количестве 1–2 ХЕ (сахар, мед, варенье, фруктовый сок, лимонад). Если гипогликемия вызвана инсулином продленного действия, то дополнительно необходимо съесть 1–2 ХЕ медленно усвояемых углеводов (1 кусок хлеба, 2 ст. ложки каши и т.д.). В среднем 1 ХЕ повышает уровень глюкозы в крови на 2,22 ммоль/л.

При тяжелой гипогликемии до приезда врача необходимо уложить потерявшего сознание пациента на бок. Нельзя вливать в полость рта сладкие растворы из-за опасности асфиксии. Внутривенно струйно вводят 40% раствор глюкозы в количестве от 20 до 100 мл. Если сознание не восстановилось, начинают внутривенное капельное введение 5–10% раствора глюкозы и доставляют больного в отделение реанимации и интенсивной терапии. Внутривенную инфузию 5–10% раствора глюкозы продолжают до восстановления сознания, поддерживая нормальные значения гликемии. Во избежание перегрузки жидкостью необходимо периодически вводить 40% раствор глюкозы. При затянувшейся гипогликемической коме и угрозе отека мозга вводят внутривенно струйно однократно 4–8 мг дексаметазона или 30–60 мг преднизолона.

Альтернативным методом устранения гипогликемического состояния является подкожное или внутримышечное введение 1 мл глюкагона (может быть осуществлено родственником больного). После введения глюкагона сознание обычно восстанавливается че-

рез 5–10 мин. Если этого не происходит, лечение повторяют. Глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии и массивной (как правило, преднамеренной) передозировке сахароснижающих препаратов.

В случаях, когда причину коматозного состояния у больного СД сразу установить не удастся, необходимо ввести внутривенно глюкозу и налоксон.

Прогноз зависит от своевременной диагностики и адекватности терапии гипогликемического состояния. Тяжелые гипогликемии являются причиной смерти 3–4% больных СД.

5.4. Поздние осложнения сахарного диабета

Диабетическая макроангиопатия

К диабетическим макроангиопатиям относятся:

1. Ишемическая болезнь сердца (атеросклеротическое поражение сосудов сердца).
2. Цереброваскулярные заболевания (поражение сосудов мозга).
3. Периферические ангиопатии.

В подавляющем большинстве случаев в основе развития макроангиопатии при СД лежит атеросклероз. Значительно реже причинами поражения крупных сосудов у больных СД являются кальцифицирующий склероз Менкеберга и диффузный фиброз интимы, которые развиваются при длительном течении диабета. Атеросклеротическое поражение сосудов не является специфичным для данного заболевания, но имеет определенные особенности, которые проявляются ранним возникновением и быстрым прогрессированием атеросклеротического процесса, дистальным типом его локализации, диффузным характером распространения, недостаточным развитием коллатералей, формированием «нестабильных» атеросклеротических бляшек.

Особенности патогенеза атеросклероза у больных сахарным диабетом. Факторами риска развития атеросклероза в общей популяции являются гиперлипидемия, АГ, курение, гиподинамия, ожирение, высококалорийное питание и генетическая предрасположенность. Дополнительно к перечисленному у больных СД присутствуют специфические факторы риска: гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. Влияние специфици-

ческих факторов связано с их участием в процессах формирования липидных нарушений, изменения архитектоники и поражения сосудистой стенки, нарушения тромбоцитарного звена гемостаза и снижения фибринолитических свойств крови. Действие специфических факторов максимально выражено при СД 2-го типа.

Нарушения липидного обмена при СД 1-го типа обусловлены преимущественно хронической гипергликемией и ДН и проявляются преимущественно гипертриглицеридемией. При СД 2-го типа до 70% больных имеют характерные количественные и качественные изменения липидного спектра крови, сохраняющиеся и после коррекции гипергликемии, которые получили название «диабетическая дислипидемия». Эти изменения оказывают специфическое атерогенное влияние независимо от содержания ОХС и общей фракции ХС атерогенных ЛПНП.

Количественные изменения характеризуются повышением уровней липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), триглицеридов и уменьшением ЛПВП. Качественные изменения включают изменение структуры белковой части липопротеинов в результате гликозилирования, увеличение содержания триглицеридов в ЛПВП, а также увеличение процентного содержания мелких плотных и очень атерогенных частиц ЛПНП. Малые плотные ЛПНП легко подвергаются различным модификациям, особенно перекисному окислению и неферментативному гликозилированию, которые усиливаются при хронической гипергликемии. Модифицированные ЛПНП плохо связываются с клеточными рецепторами, что затрудняет их элиминацию, но легко проникают в сосудистую стенку и обладают высоким сродством к рецепторам макрофагов. Мигрируя в места локализации модифицированных ЛПНП, макрофаги активно их поглощают и превращаются в обогащенные ХС «пенистые» клетки — компоненты атеросклеротической бляшки. В дальнейшем окисленные ЛПНП активируют процессы апоптоза в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, их содержание в атероме уменьшается, что усиливает ее предрасположенность к распаду и изъязвлению.

Вклад гипергликемии в атерогенез реализуется через формирование генерализованной дисфункции эндотелия сосудов. Усиление процессов неферментативного гликозилирования приводит к структурным изменениям сосудистой стенки, а сопутствующий хронической гипергликемии окислительный стресс усиливает поражение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД). При ЭД происходит нарушение выработки эндотелием факторов,

регулирующих тонус сосудов: повышается образование сосудосуживающих факторов (эндотелин-1, ангиотензин II, простагландины) и факторов адгезии, но снижается продукция вазодилатирующих факторов (оксид азота, простациклин, брадикинин). Подавление синтеза простациклина, который является физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов, в сочетании с образованием эндотелиальных факторов адгезии способствует тромбообразованию.

Воздействие гиперинсулинемии на развитие атеросклероза обусловлено влиянием на процессы свертывания крови. Под воздействием гиперинсулинемии повышается синтез тромбксана, концентрация прокоагулянтов (фибриноген, фактор Виллебранда), а также активность тромбина. При этом содержание антитромботических факторов (антитромбин III) и эндогенного гепарина понижены. Также снижается и фибринолитическая способность крови: уменьшается активность тканевого активатора плазминогена, повышается синтез ингибитора активатора плазминогена-1.

Течение макроангиопатий во многом определяется типом атеросклеротических бляшек. Особенности атерогенеза при СД лежат в основе формирования нестабильной атеросклеротической бляшки с уменьшенным содержанием гладкомышечных клеток в сосудистой интиме и тонкой рыхлой фиброзной капсулы. Бляшка такого типа имеет высокую склонность к разрыву. Уже на ранних этапах ее роста, когда еще отсутствует выраженная облитерация коронарных сосудов, может произойти разрыв и кровоизлияние в бляшку с образованием тромбоза, провоцирующего внезапную смерть или развитие острого коронарного синдрома. Подобные разрывы при СД 2-го типа встречаются почти в 3 раза чаще, чем у лиц без диабета. Нестабильность атеросклеротических бляшек объясняет клинические особенности течения ИБС и тенденцию к развитию ее ранних и тяжелых осложнений у больных СД.

Ишемическая болезнь сердца при сахарном диабете. Частота развития ИБС у больных СД в 2–3 раза больше, чем в общей популяции. Атеросклеротическое поражение коронарных сосудов у мужчин и женщин, больных диабетом, развивается одинаково часто, но риск развития инфаркта миокарда у мужчин повышен на 50%, а у женщин — на 150%.

Особенности клинической картины. При СД отмечается высокая частота развития безболевых (немых) приступов стенокардии

и безболевых форм инфаркта миокарда, постинфарктных осложнений (кардиогенный шок, застойная сердечная недостаточность, нарушения сердечного ритма и проводимости) и ранней постинфарктной смертности. Безболевые формы ИБС связаны с ДНр и нарушением восприятия ишемических болей. При этом ухудшение кровоснабжения миокарда может проявляться такими неспецифическими эквивалентами, как внезапная слабость, удушье, аритмии.

Диагностика. С целью своевременной диагностики ИБС всем больным СД необходимо ежегодно проводить ЭКГ (выявление ишемических и постинфарктных рубцовых изменений), ЭхоКГ (позволяет уточнить размеры сердца и кинетику миокарда). При наличии показаний следует назначить суточное мониторирование ЭКГ, нагрузочные тесты с регистрацией ЭКГ, стресс-эхокардиографию, коронарную ангиографию, сцинтиграфию миокарда. Диагностика и лечение ИБС осуществляется совместно с кардиологом.

Лечение. Цели лечения ИБС при СД: компенсация углеводного обмена, улучшение кровоснабжения миокарда и уменьшение его потребности в кислороде, борьба с прогрессированием атеросклероза коронарных сосудов, стабилизация склонных к разрывам атеросклеротических бляшек, предотвращение внутрисосудистого тромбообразования, оптимизация функционального состояния ишемизированного миокарда. Для лечения ИБС используют антиангинальные препараты (нитраты и нитроподобные средства, кардиоселективные β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты кальция), антиагреганты (ацетилсалициловую кислоту 75–100–300 мг/сут), гиполипидемические препараты, а также хирургические методы реваскуляризации (аортокоронарное шунтирование и чрескожную интервенционную пластику сосудов).

Назначение ацетилсалициловой кислоты не только входит в стандарты лечения ИБС, но и показано при наличии двух и более факторов риска у больных СД старше 20 лет.

При осложненном течении ИБС у больных СД 2-го типа предпочтительнее применять ПСМ, оказывающие наименьший эффект на метаболическую адаптацию миокарда к ишемии (гликлазид, глимепирид).

Профилактика ИБС при СД предусматривает изменение образа жизни (контроль питания, достаточную физическую активность,

снижение веса, отказ от курения), максимально возможную компенсацию углеводного обмена, коррекцию дислипидемии и АГ.

Особенности клинической картины и диагностика атеросклероза сосудов нижних конечностей (**периферической ангиопатии**) подробно рассмотрены в разделе «Синдром диабетической стопы».

Цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) при СД связаны с нарушением кровоснабжения головного мозга вследствие повреждения сосудов головного мозга, прежде всего в бассейне сонных и вертебральных артерий. В структуре ЦВЗ выделяют острые нарушения мозгового кровообращения (ишемический или геморрагический инсульт), преходящие нарушения (транзиторные ишемические атаки) и хронические нарушения мозгового кровообращения (хроническая ишемия мозга, прогрессирующая сосудистая энцефалопатия, сосудистая деменция).

Диагностика и лечение ЦВЗ проводится совместно с неврологом, а профилактика осуществляется эндокринологом-диабетологом. Профилактические мероприятия направлены на устранение факторов риска и заключаются в компенсации метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии), коррекции АД, регулярном приеме аспирина в дозе 100–300 мг/день, а при наличии мерцательной аритмии — варфарина.

При наличии любых проявлений периферической макроангиопатии у больных СД 2-го типа при выборе ТСП предпочтение следует отдать гликлазиду (диабетон, диабетон МВ), который оказывает положительное влияние на микроциркуляцию, систему гемостаза и реологические свойства крови.

При лечении острых осложнений макроангиопатии (инфаркты, инсульты) больным СД 2-го типа, получающим ТСП, необходимо временно назначить инсулинотерапию.

Диабетические микроангиопатии (ретинопатия, нефропатия)

Диабетическая ретинопатия (ДР) — позднее микрососудистое осложнение СД, представляющее собой специфическое поражение сосудов сетчатки и проявляющееся прогрессирующим снижением зрения вплоть до слепоты. Диабетическая ретинопатия представляет серьезную угрозу зрению и является ведущей причиной слепоты, которая наступает у больных СД в 25 раз чаще, чем в общей популяции.

Частота развития ДР определяется типом диабета и длительностью течения заболевания. При анамнезе заболевания до двух лет ретинопатия крайне редко выявляется у больных СД 1-го типа, но имеется у 20% пациентов с СД 2-го типа. Спустя 15 лет после диагностики СД различные стадии ДР выявляются примерно у $\frac{3}{4}$ больных.

Помимо ретинопатии диабетические осложнения со стороны глаз могут включать развитие катаракты, глаукомы, экстраокулярного паралича черепно-мозговых нервов, окклюзию центральной вены сетчатки и ретинально-венозную окклюзию.

МКБ-10: E10.3 — Инсулинзависимый сахарный диабет с поражением глаз, E11.3 — Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением глаз.

Классификация диабетической ретинопатии. Наиболее удобна для практического использования и выбора лечебной тактики классификация E. Kochner и M. Porta (1992), в которой четко определена стадийность патологического процесса при ДР. В соответствии с данной классификацией выделяют три основные стадии ДР:

- ◆ непролиферативная стадия;
- ◆ препролиферативная стадия;
- ◆ пролиферативная стадия.

Патогенез диабетической ретинопатии. Главной причиной развития ДР является хроническая гипергликемия. Поражение сосудов сетчатки на ранних стадиях ДР связано с активацией метаболизма глюкозы по полиоловому пути в условиях гипергликемии. Накопление сорбитола в сосудистой стенке приводит к изменению ее гистологической структуры с утолщением базальной мембраны, нарушению функции эндотелиальных клеток с последующими дегенеративными изменениям всех клеточных элементов сетчатки.

Основными патологическими процессами при ДР являются: 1) формирование микроаневризм капилляров сетчатки; 2) повышение проницаемости сосудов сетчатки; 3) окклюзия артериол; 4) пролиферация сосудов и фиброзной ткани; 5) сокращение фиброваскулярной ткани и стекловидного тела. При этом наблюдается определенная последовательность изменений. Начальные проявления, характеризующиеся повышенной проницаемостью капилляров (*непролиферативная ретинопатия*), постепенно достигают стадии окклюзии сосудов (*препролиферативная ретинопатия*), а в наиболее тяжелых случаях — *пролиферативной стадии*

с разрастанием новообразованных сосудов и глиальной (фиброзной) ткани.

Микроаневризмы представляют собой цилиндрические выпячивания и расширения капиллярных стенок и являются характерным офтальмоскопическим проявлением ДР. Микроаневризмы могут наблюдаться и при гипертонической болезни, но при этом располагаются на периферии сетчатки, являются более массивными и способны к регрессу, чего не наблюдается у больных СД.

По мере прогрессирования патологического процесса наряду с расширением сосудов и микроаневризмами выявляются различной величины кровоизлияния и плотные экссудаты, возникающие в результате повышения сосудистой проницаемости и отложения липидов. В дальнейшем развивается облитерация капилляров, которая связана с усилением агрегации тромбоцитов, активацией факторов коагуляции и развитием микротромбов. Возникают микроинфаркты с экссудацией и появлением мягких экссудатов. Гемореологические нарушения являются следствием влияния на сосудистый эндотелий не только хронической гипергликемии, но и продуктов перекисного окисления липидов, усиливающегося при декомпенсации диабета. Результатом перечисленных нарушений является формирование неперфузируемых зон и ишемии сетчатки. Условия ишемии стимулируют выброс вазопротрофиеративного фактора, образование фактора роста фибробластов и инсулиноподобного фактора, что сопровождается новообразованием сосудов и разрастанием фиброзной ткани. Новообразованные сосуды из-за структурных особенностей в большей степени, чем нормальные, склонны к спонтанным разрывам и кровоизлияниям.

Клиническая картина диабетической ретинопатии. Для стадии *непролиферативной ретинопатии* характерны следующие изменения сетчатки: микроаневризмы, кровоизлияния в виде небольших точек или округлых пятен, экссудативные очаги в парамакулярной зоне и отек сетчатки, который располагается в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов. Зрение на этой стадии ДР, как правило, не нарушено.

На стадии *препролиферативной ретинопатии* наблюдаются более серьезные изменения в виде множественных ретинальных геморрагий, твердых и мягких экссудативных очагов, венозных

аномалий (выраженное расширение вен, неравномерность их калибра — четкообразность венул, извитость, сосудистые петли). Вследствие ишемии появляется большое количество мягких экссудатов («ватных» пятен). Изменения захватывают парамакулярную и макулярную области сетчатки, что сопровождается снижением остроты зрения.

В случае *пролиферативной ретинопатии* нарушается кровоснабжение целых сегментов сетчатки, а патологические изменения характеризуются наличием двух видов сосудистой пролиферации — неоваскуляризации и глиоза. Прролиферации формируются в области диска зрительного нерва (центральная форма), реже — в других участках глазного дна (периферическая форма). Новообразованные сосуды врастают в стекловидное тело. Хрупкость стенок новообразованных сосудов способствует возникновению не только преретинальных геморрагий, но и кровоизлияний в стекловидное тело. При кровоизлиянии в стекловидное тело может развиться его задняя отслойка. Разрастание и сокращение фиброваскулярной ткани между стекловидным телом и сетчаткой является причиной ее тракционной отслойки и массивных гемофтальмов. В результате прогрессирования вазопрролиферативных процессов возможно возникновение рубеоза (новообразование сосудов в радужной оболочке). Подобные изменения способствуют нарушению оттока внутриглазной жидкости с последующим развитием вторичной глаукомы.

Диагностика диабетической ретинопатии. Основными офтальмологическими методами диагностики ДР являются визометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия переднего отрезка глаза, прямая или обратная офтальмоскопия. При необходимости используют специальные методы исследования, к которым относятся: УЗИ глазного яблока, флуоресцентная ангиография, фотографирование глазного дна с архивацией данных, а также электрофизиологические методы исследования зрительного анализатора: электрретинография, паттернретинография и электроокулография др.

Примеры формулировки диагноза

Препролиферативная и пролиферативная стадии ДР соответствуют тяжелой форме СД.

- ♦ Сахарный диабет 1-го типа, средней степени тяжести, фаза компенсации. Непролиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз.

- ◆ Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, фаза субкомпенсации. Проллиферативная диабетическая ретинопатия обоих глаз.

Лечение диабетической ретинопатии

1. Строгая компенсация СД является основным принципом лечения ДР и подразумевает не только компенсацию углеводного обмена, но и коррекцию независимых факторов риска (дислипидемии, АГ), а также отказ от табакокурения. Целевым уровнем следует считать $HbA_{1c} \leq 6,5\%$. При уровне HbA_{1c} выше 10% риск развития ДР увеличивается в 2 раза.
2. Консервативное медикаментозное лечение. Его возможности ограничены, так как в настоящее время доказано, что использование ангиопротекторов (трентал, кавинтон, винпоцетин) для лечения ДР малоэффективно.
3. Лазерная коагуляция сетчатки является эффективным специальным методом в лечении ДР. Своевременно проведенная лазерная коагуляция останавливает прогрессирование ДР и позволяет сохранить зрение в 70% случаев.

Лазеркоагуляция при ДР направлена на выключение зон ретиальной ишемии, подавление неоваскуляризации, облитерацию сосудов с повышенной проницаемостью, а также на образование хориоретинальных сращений, которые снижают риск тракционной отслойки сетчатки.

В настоящее время используются два основных метода лазеркоагуляции:

- фокальная лазеркоагуляция сетчатки применяется в тех случаях, когда патологический процесс ограничен отдельными участками и проводится в их пределах;
 - панретиальная лазеркоагуляция сетчатки проводится при более обширных изменениях и выраженной пролиферации.
4. Хирургическое лечение. Эффективным хирургическим методом лечения пролиферативной стадии ДР является *витрэктомия*. На этой стадии стекловидное тело претерпевает грубые деструктивные и пролиферативные изменения, что приводит к рецидивирующим кровоизлияниям, образованию мощных мембран, тяжелей и тракционной отслойке сетчатки. К показаниям для витрэктомии относятся: массивный, длительно не рассасывающийся гемофтальм, отслойка сетчатки. При кровоизлиянии на единственно видящем гла-

зу, развитии двустороннего гемофтальма показано срочное проведение витрэктомии.

Осложнения диабетической ретинопатии. К осложнениям ДР относятся гемофтальм, тракционная и тотальная пролиферативно-экссудативная отслойка сетчатки, вторичная рубцовая глаукома, субатрофия глазного яблока.

Динамическое наблюдение. Наблюдение проводится офтальмологом. Осмотр окулиста необходим сразу же после установления диагноза СД. При отсутствии патологических изменений дальнейшие осмотры проводятся не менее одного раза в год. После установления диагноза ретинопатии осмотр должен проводиться не реже одного раза в 6 месяцев. Осмотр окулиста необходим перед началом интенсифицированной инсулинотерапии при наличии сопутствующих диабету АГ и заболеваний почек.

Необходимо помнить, что при внезапном снижении остроты зрения обследование должно быть проведено немедленно.

Прогноз. Прогноз благоприятен при своевременной диагностике и квалифицированном лечении, которые позволяют сохранить зрение у 60–70% больных в течение 10–12 лет даже на поздних стадиях ДР. При развитии осложнений пролиферативной стадии прогноз в отношении сохранения зрения сомнителен.

Диабетическая нефропатия (ДН) — поражение почек при СД, в основе которого лежат специфические изменения сосудов и клубочков с формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, а также дегенеративные изменения канальцевого аппарата почек.

Диабетическая нефропатия развивается у 40–45% больных СД и является лидирующей причиной ХПН во многих странах. При СД 1-го типа в первые 3–5 лет от начала заболевания ДН развивается крайне редко, но через 20 лет ее выявляют у 30% больных. При СД 2-го типа оценка распространенности ДН затруднена, так как диабету нередко предшествует исходная патология почек. При продолжительности СД 2-го типа, составляющей 5 лет, ДН диагностируется в 23% случаев, после 10 лет болезни ДН встречается более чем у 23,4% больных, а после 25 лет болезни — в 30–50% случаев. В отличие от СД 1-го типа на момент диагностики СД 2-го типа от 15 до 30% больных могут иметь лабораторные и/или клинические проявления ДН.

МКБ-10: E10.2 — Инсулинзависимый сахарный диабет с поражением почек, E11.2 — Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек.

Классификация. В 1983 г. С.Е. Mogensen была разработана классификация ДН (табл. 5.26), которая ориентирована на выявление ранних стадий ДН, не проявляющихся клинически, но способных претерпевать обратное развитие в результате своевременного адекватного лечения.

С 2001 г. для формулировки диагноза в России принято следующее выделение стадий ДН:

- ◆ стадия микроальбуминурии;
- ◆ стадия протеинурии с сохраненной азотовыделительной функцией почек;
- ◆ стадия ХПН.

Таблица 5.26

Классификация диабетической нефропатии
(Mogensen С.Е., 1983)

Стадии ДН	Основные характеристики	Время появления от начала СД
<i>Доклинические</i>		
I стадия гиперфункции	Гиперфилтрация Гиперперфузия Гипертрофия почек Нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	Дебют СД
II стадия начальных структурных изменений	Утолщение базальной мембраны клубочков Экспансия клубочкового мезангиума Гиперфилтрация Нормоальбуминурия (менее 30 мг/сут)	Через 2–5 лет
III стадия начинающейся ДН	Микроальбуминурия Нормальная или умеренно повышенная СКФ (от 30 до 300 мг/сут)	Через 5 лет
<i>Клинические</i>		
IV стадия выраженной ДН	Протеинурия АГ Снижение СКФ Склероз 50–75% клубочков	Через 10–15 лет
V стадия уремии	Снижение СКФ менее 10 мл/мин Тотальный гломерулосклероз	Через 15–20 лет

Патогенез. Основной причиной поражения клубочков почек является прогрессирующая микроангиопатия. Патологические изменения почечных клубочков чаще представлены диффузным гломерулосклерозом, для которого характерно более благоприятное течение. Узелковая форма гломерулосклероза описана в 1936 г. Р. Kimmelstiel и С. Wilson (синдром Киммелстила—Уилсона). Она регистрируется у 25—35% больных диабетом и протекает злокачественно с быстрым развитием ХПН.

При СД развивается поражение всех структур гломерулярного фильтра под влиянием метаболических (гипергликемия, гиперлипидемия), гемодинамических (внутриклубочковая и системная АГ) и генетических факторов.

Основным метаболическим фактором, индуцирующим развитие ДН, является гипергликемия. Ее влияние на состояние гломерулярного фильтра связано: 1) с неферментативным гликозилированием белков клубочковой базальной мембраны (КБМ); 2) с нарушением целостности КБМ; 3) с нарушением синтеза гепарансульфата, который является компонентом КБМ и обеспечивает ее зарядоселективность, препятствуя фильтрации белка; 4) с дополнительным повреждением КБМ свободными радикалами; 5) с дисфункцией сосудистого эндотелия, при которой усилено образование простагландинов, брадикинина, эндогенного оксида азота, предсердного натрийуретического пептида (способствуют дилатации приносящих артериол клубочков) и тромбоксана A_2 (вызывает сужение отводящих артериол).

Другим мощным нефротоксическим фактором является гиперлипидемия, которая при СД 1-го типа связана в большей степени с длительной декомпенсацией углеводного обмена, а при СД 2-го типа — с инсулинорезистентностью. При этом липиды откладываются в мезангиуме клубочков, стимулируя процессы нефросклероза.

Ведущая роль в прогрессировании ДН принадлежит внутриклубочковой гипертензии, обусловленной дисбалансом в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол и нарушением внутривисцеральной гемодинамики. Активация почечной РААС и усиление образования биологически активных веществ, оказывающих влияние на тонус почечных сосудов, непосредственно связана с гипергликемией. Недостаточный тонус приносящей артериолы при исходной системной АГ способствует дополнительному повышению внутриклубочкового давления.

Внутриклубочковая гипертензия оказывает механическое воздействие на все структуры почки, активирует выработку ростовых факторов эндотелиальными и мезангиальными клетками, способствует дальнейшему изменению структуры и повышению проницаемости КБМ.

Повышение внутриклубочкового давления на фоне структурных изменений гломерулярного фильтра приводит к увеличению СКФ и развитию микроальбуминурии. Появление микроальбуминурии сопровождается снижением плазменного онкотического давления, которое в свою очередь усиливает гиперфильтрацию. Развитие протеинурии свидетельствует о необратимых изменениях структуры гломерулярного фильтра, при которых в мезангиуме интенсивно откладываются белки и липиды с последующей пролиферацией и развитием склероза. Утолщение КБМ и пролиферация мезангиума сопровождаются снижением СКФ. В исходе патологического процесса выявляется окклюзия клубочков.

Наряду с изменениями клубочков в патологический процесс может вовлекаться и тубулоинтерстициальный аппарат с развитием функциональных нарушений канальцев почек. Эти повреждения связаны с гипергликемией, осмотическим диурезом, повышением гликозилирования белков и нарушением биохимических процессов в мембранах. Первоначально они обратимы, но в дальнейшем ведут к органическим изменениям клеток эпителия канальцев и интерстиция, что способствует прогрессированию ДН.

Несмотря на наличие метаболических нарушений различной степени у всех больных диабетом, ДН развивается лишь у $1/3-1/2$ больных. Это указывает на существование генетических особенностей, определяющих степень чувствительности нефрона к патологическому воздействию метаболических и гемодинамических факторов. В настоящее время поиск генетического дефекта ведется в направлении выявления ассоциации между вариантом гена АПФ и ДН.

Клиническая картина. Диабетическое поражение почек развивается медленно и постепенно, поэтому долгое время остается незамеченным. На доклинических стадиях симптомы ДН отсутствуют, однако только на этих стадиях заболевания патологические изменения в почках обратимы при своевременном начале адекватного лечения.

Для стадии протеинурии с сохраненной азотовыделительной функцией почек характерно появление и нарастание отеков стоп,

голеней, иногда бедер, лица, а также формирование стойкой артериальной гипертензии.

На стадии ХПН появляются слабость, сонливость, быстрая утомляемость, тошнота, рвота без облегчения состояния, иногда кожный зуд. Нарастает задержка жидкости, появляются стойкие отеки и стабильно высокое АД. При прогрессировании ХПН потребность в экзогенно вводимом инсулине у больных на инсулинотерапии снижается (феномен Заброда) вследствие замедления его деградации. Определенную роль в этом играет снижение при ХПН мышечной массы, а соответственно и мест связывания инсулина. Клиническими проявлениями такой ситуации являются гипогликемические состояния, появляющиеся на фоне обычных для больного доз и режима инсулинотерапии и привычного уровня физической активности.

Диагностика. *Подробный сбор анамнеза и тщательное физикальное исследование* проводят у всех больных. В случае развернутой клинической картины следует выделить: синдром АГ, отечный синдром, нефротический синдром и мочевого синдром.

Нефротический синдром развивается у 30% больных с ДН и характеризуется массивными отеками (даже при умеренной гипоальбуминемии) и резистентностью к терапии мочегонными препаратами.

Лабораторные методы исследования крайне важны для своевременной диагностики ДН. Ранними маркерами ДН являются наличие микроальбуминурии и снижение СКФ. Своевременной считается диагностика ДН на стадии микроальбуминурии. При наличии белка в общеклиническом анализе мочи и отсутствии протеинурии в моче, собранной за сутки, необходимо исследовать микроальбуминурию. В случае положительного результата проводят три повторных исследования каждые последующие 2 месяца. Диагноз подтверждается в случае получения двух положительных результатов.

К наиболее простым методам выявления микроальбуминурии относятся определение экскреции альбумина с мочой за сутки или расчет скорости экскреции альбумина (мкг/мин) по объему мочи, собранной за определенный промежуток времени (чаще за ночь). Для исключения погрешности сбора мочи можно диагностировать микроальбуминурию по величине соотношения альбумин/креатинин.

В норме с мочой экскретируется не более 30 мг альбумина в сутки, а скорость экскреции не превышает 20 мкг/мин. Стадия

микроальбуминурии устанавливается при экскреции альбумина в диапазоне 20–199 мкг/мин или 30–299 мг за сутки, а также при соотношении альбумин/креатинин мочи 2,5–25,0 (для мужчин) и 3,5–25,0 (для женщин).

Экскреция альбумина в утренней порции мочи > 200 мкг/мин или за сутки > 300 мг, а также соотношение альбумин/креатинин мочи > 25,0 свидетельствуют о протеинурической стадии ДН. Диагноз протеинурической стадии ДН устанавливается после трехкратно подтвержденных положительных результатов в течение 1 месяца.

Более качественное исследование микроальбуминурии достигается использованием специальных тест-систем (тест-полоски и др.) и специальных приборов (DCA-2000).

Следует помнить, что положительные результаты исследования на микроальбуминурию могут быть обусловлены декомпенсацией углеводного обмена, высоким содержанием белка в диете, тяжелыми физическими нагрузками, лихорадкой, неконтролируемой АГ, инфекцией мочевыводящих путей и сердечной недостаточностью. К факторам, уменьшающим экскрецию альбумина с мочой, относятся прием ингибиторов АПФ и НПВС, а также низкобелковая диета.

Другим ранним маркером ДН является повышение СКФ более 140 мл/мин в результате гиперфилтрации. На ранних стадиях СКФ возрастает в 2–3 раза. Выраженные стадии ДН характеризуются снижением СКФ. При появлении протеинурии СКФ начинает снижаться со скоростью 1 мл/мин/мес., приводя к развитию ХПН через 10–12 лет от момента появления протеинурии.

Для расчета СКФ используют формулу Кокрофта-Голта:

$$\text{СКФ} = K \times [(140 - \text{возраст (годы)}) \times \text{масса тела (кг)}] / \text{креатинин крови (мкмоль/л)},$$

где K — коэффициент 1,23 (для мужчин), 1,05 (для женщин), а также формулу MDRD:

$$\text{СКФ} = 186 \times (\text{Scr})^{1,154} \times (\text{Вз})^{-0,203} \times 0,742\text{ж},$$

где Scr — креатинин сыворотки, мг%; Вз — возраст, г; ж — женщины.

Нормальные значения СКФ для мужчин 100–150 мл/мин; для женщин — 85–130 мл/мин.

К другим лабораторным методам диагностики ДН относятся определение креатинина, мочевины, общих липидов и ХС липопротеиновых фракций, калия, кальция, фосфора, железа, сыворотки, гемоглобина, гематокрита, исследование осадка мочи.

Лабораторные изменения при нефротическом синдроме представлены массивной протеинурией ($> 3,5$ г/сут), гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, гипертриглицеридемией. На стадии ХПН выявляют повышение мочевины и креатинина, гиперкалиемию, гиперфосфатемию, анемию.

К *обязательным методам инструментальной диагностики* относятся измерение АД, проведение ЭКГ, ЭхоКГ.

На поздних стадиях ДН проводят *исследование глазного дна, неврологического статуса, денситометрию*.

В случае подозрения на какое-либо альтернативное заболевание почек показана *консультация нефролога*. При необходимости проводят *нефробиопсию*.

Дифференциальная диагностика. При появлении протеинурии у больного СД с длительным анамнезом заболевания, с выраженной ДР и другими проявлениями сосудистых осложнений, диагноз ДН не вызывает сомнений. При наличии нетипичных для ДН проявлений следует исключить альтернативное заболевание почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит, ишемическую нефропатию, инфекцию мочевых путей, папиллярный некроз, токсическую нефропатию).

К клинико-лабораторным признакам, нехарактерным для ДН, относят: поражение почек в раннем детском возрасте (возраст менее 10 лет); протеинурию, возникшую менее чем через 5 лет от начала СД 1-го типа; быстрое нарастание протеинурии и быстрое снижение СКФ; внезапное развитие нефротического синдрома; появление гематурии, лейкоцитурии, цилиндрурии; сморщенные почки на стадии ХПН; асимметричное поражение почек; отсутствие других микроангиопатий.

Примеры формулировки диагноза. Стадии протеинурии и ХПН соответствуют тяжелой форме СД.

- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии.
- ◆ Сахарный диабет 2-го типа, средней степени тяжести, фаза субкомпенсации. Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии.

В настоящее время также рекомендуется указывать в диагнозе стадию хронической болезни почек, которая определяется по степени снижения СКФ.

Лечение. Лечение ДН направлено на устранение основных факторов патогенеза (гипергликемии, внутриклубочковой гипер-

тензии, системной гипертензии) и имеет целью предупреждение развития и прогрессирования патологических изменений в почках. Проводимая терапия должна быть комплексной и включать немедикаментозные методы и медикаментозные средства.

1. *Немедикаментозные методы лечения.* Назначают диету с ограничением поваренной соли (до 3–5 г/сут) и животного белка (в зависимости от стадии ДН). Изменение образа жизни является важной частью немедикаментозного лечения и включает увеличение физической активности, достижение и поддержание оптимальной массы тела, ограничение приема алкоголя, отказ от курения, уменьшение содержания насыщенных жиров в диете.
2. *Патогенетическая медикаментозная терапия.* В ее основе лежит использование сахаропонижающих, антигипертензивных препаратов и гликозаминогликанов.

Устранение гипергликемии достигается оптимизацией предшествующей сахаропонижающей терапии: коррекция дозы и/или режима инсулинотерапии у больных СД 1-го типа и перевод на комбинацию ТСП с инсулином или на монотерапию инсулином больных СД 2-го типа с микроальбуминурией (в случае неэффективности только ТСП). При условии сохранения хорошего метаболического контроля при ДН на стадии протеинурии для лечения СД 2-го типа допускается применение гликвидона и гликлазида как наименее нефротоксичных. На стадии ХПН (креатинин сыворотки крови более 250 мкмоль/л) перевод на инсулинотерапию показан всем больным СД 2-го типа.

Следует помнить, что по мере прогрессирования ХПН потребность в экзогенном инсулине у больных, его получающих, снижается. Это обстоятельство также требует соответствующей коррекции проводимой инсулинотерапии.

Антигипертензивные средства, используемые для лечения ДН, представлены ингибиторами АПФ (эналаприл, рамиприл, лизиноприл) и БРА II (блокаторами рецепторов ангиотензина II — лозартаном, валсартаном, телмисартаном, кандесартаном). Препараты указанных групп не только эффективно понижают системное АД, но и оказывают нефропротективное действие независимо от гипотензивного эффекта за счет снижения внутриклубочкового давления и улучшения внутривисцеральной гемодинамики, что сопровождается нормализацией фильтрационной способности почек. Кроме того, они обладают кардиопротективным действием, а при

длительном назначении не оказывают отрицательного влияния на углеводный, липидный обмен и на течение других осложнений диабета. Ингибиторы АПФ противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий, поэтому назначать их больным с распространенным атеросклерозом следует с осторожностью. Следует иметь в виду, что эффекты ингибиторов АПФ проявляются максимально только при ограниченном потреблении соли (не более 5 г/сут).

В настоящее время ингибиторы АПФ рассматривают как препараты выбора в лечении больных СД 1-го типа с микроальбуминурией. В лечении больных СД 2-го типа с микроальбуминурией подобную роль отводят БРА II.

Наряду с коррекцией метаболических и гемодинамических нарушений используют еще один вариант патогенетической терапии ДН — препарат сулодексид, который содержит гликозаминогликаны. Сулодексид восстанавливает отрицательный заряд базальных мембран клубочков почек, предотвращает избыточную пролиферацию мезангиума, блокирует гиперпродукцию белков внеклеточного матрикса, участвующих в развитии гломерулосклероза, оказывает антитромботические и гиполипидемические эффекты.

Независимо от стадии ДН используют немедикаментозные методы лечения, осуществляют коррекцию гликемии и лечение дислипидемии (если есть). Гиполипидемические препараты следует назначить при любом несоответствии показателей липидограммы целевым уровням липидов.

Совокупность других лечебных мероприятий в отношении конкретного пациента определяется стадией ДН. На стадии микроальбуминурии ограничивают белок в диете до 1 г/кг массы тела, назначают ингибиторы АПФ (при СД 1-го типа и СД 2-го типа) или БРА II (при СД 2-го типа) в субпрессорных дозах (при нормальном АД) и в средних терапевтических дозах (при повышении АД более 130/80 мм рт. ст.).

На стадии протеинурии потребление белка ограничивается до 0,8 г/кг массы тела с частичной заменой животного белка растительным. При необходимости проводится коррекция антигипертензивной терапии.

На консервативной стадии ХПН к основным лечебным мероприятиям добавляется коррекция гиперкалиемии, фосфорно-кальциевого обмена и лечение почечной анемии с использованием генно-инженерных аналогов эритропоэтина.

3. *Гемодиализ или перитонеальный диализ* применяют при повышении уровня креатинина крови до 1000–1200 мкмоль/л и снижении СКФ ниже 20 мл/мин (терминальная стадия ХПН).
4. *Трансплантация почки* возможна в случае повышения креатинина сыворотки крови до 600–700 мкмоль/л и снижении СКФ ниже 25 мл/мин.

Динамическое наблюдение. Для выявления ДН на ранних стадиях все больные СД 2-го типа и больные СД 1-го типа, заболевшие в пубертатном возрасте, подвергаются ежегодному однократному обследованию с момента постановки диагноза. Больные СД 1-го типа, заболевшие в раннем детском или постпубертатном возрасте, проходят ежегодное обследование через 5 лет после дебюта СД. Больные с диагностированной ДН проходят обследование в соответствии с клинической или лечебной необходимостью.

Прогноз. При стабилизации патологического процесса на стадии микроальбуминурии прогноз относительно благоприятный. На стадии протеинурии и консервативной стадии ХПН прогноз определяется своевременностью начала патогенетической терапии и, как правило, неблагоприятный. Трудоспособность обычно сохранена на стадии микроальбуминурии и ограничена на стадии протеинурии и ХПН.

Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия — поражение периферической и/или вегетативной нервной системы, которое развивается у больных СД и не может быть объяснено какими-либо другими заболеваниями и патологическими состояниями.

Частота диабетической нейропатии (ДНр) у больных СД составляет около 30%. Риск развития ДНр зависит от продолжительности СД и степени его компенсации. Распространенность ДНр среди лиц с СД 1-го типа составляет менее 1% в дебюте диабета и более 50% — через 25 лет от начала болезни. У лиц с впервые выявленным СД 2-го типа ДНр выявляется в 7,5% случаев, а средний период от начала заболевания до появления симптомов ДНр составляет около 9 лет.

Код по МКБ-10

В зависимости от клинической ситуации используются следующие извлечения: E10.4 — Инсулинзависимый СД с неврологиче-

скими осложнениями, E10.6 — Инсулинзависимый СД с другими уточненными осложнениями, E10.7 — Инсулинзависимый СД с множественными осложнениями, E11.4 — Инсулиннезависимый СД с неврологическими осложнениями, E11.6 — Инсулиннезависимый СД с другими уточненными осложнениями, E11.7 — Инсулиннезависимый СД с множественными осложнениями.

Классификация диабетической нейропатии основана на выделении клинических форм (Apfel S.C., 1999).

I. Диффузная нейропатия

1. Дистальная симметричная нейропатия:

- с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма);
- с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма);
- с комбинированным поражением (сенсомоторная форма).

2. Вегетативная (автономная) нейропатия:

- кардиоваскулярная форма;
- гастроинтестинальная форма;
- урогенитальная форма;
- нарушение способности распознать гипогликемию;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функций потовых желез.

II. Фокальная или полифокальная нейропатия (проксимальная моторная, краниальная мононейропатия, радикулопатия/плексопатия, компрессионные нейропатии).

Патогенез. Многие аспекты патогенеза ДНр до настоящего времени остаются мало изученными, чем объясняются ограниченные возможности медикаментозного лечения данного осложнения на современном этапе.

ДНр характеризуется прогрессирующей утратой нервных волокон. Морфологически при ДНр наблюдается аксональная дегенерация, демиелинизация и уменьшение количества аксонов. Патологический процесс, как правило, носит диффузный характер и захватывает моторные, сенсорные и вегетативные нейроны, функция которых может нарушаться на любом анатомическом уровне.

В патогенезе ДНр принимают участие метаболические и сосудистые факторы. Основным патогенетическим фактором развития ДНр является гипергликемия. При хронической гипергликемии

(ХГ) концентрация глюкозы внутри нерва значительно увеличивается по инсулиннезависимому механизму. В процессе метаболизма избыточного количества глюкозы образуется большое количество промежуточного продукта — сорбитола (полиоловый шунт), дальнейшее превращение которого в конечный продукт (фруктозу) лимитировано определенной активностью фермента перехода (сорбитолдегидрогеназы). Повышение концентрации осмотически активного сорбитола внутри аксонов приводит не только к их отеку, но и к нарушению процессов энергообразования и передачи нервного импульса.

Следствием ХГ и причиной структурных изменений и демиелинизации нервных волокон являются процессы неферментативного гликозилирования и прямое цитотоксическое действие свободных радикалов, образующихся вследствие окислительного стресса и угнетения антиоксидантной системы.

Хроническая гипергликемия лежит в основе эндоневральной микроангиопатии, при которой поражаются сосуды, питающие нейроны (*vasa nervorum*). Неэнзиматическое гликирование белковых компонентов базальной мембраны капилляров приводит к нарушению структуры сосудистой стенки, замедлению капиллярного кровотока и гипоксии аксонов. В дальнейшем возникают микрогеморрагии, усиливающие метаболические нарушения.

Определенный вклад в развитие эндоневральной микроангиопатии вносят активация ХГ процессов перекисного окисления липидов, образование свободных радикалов, подавление синтеза простаглицлина, который обладает сосудорасширяющими свойствами и является физиологическим ингибитором агрегации тромбоцитов. Кроме того, гипергликемия ведет к снижению внутриклеточного образования NO — нейронального мессенджера в ЦНС и релаксирующего фактора, опосредующего вазодилатацию. Ухудшение эндоневрального кровотока приводит к состоянию хронической ишемии нерва, а уменьшение уровня NO внутри нейрона способствует снижению скорости проведения возбуждения по нервным волокнам.

Клиническая картина. В зависимости от особенностей клинической картины выделяют следующие стадии ДНр:

стадия 0 — любые признаки нейропатии отсутствуют;

стадия 1 — стадия субклинических изменений, при этом нет клинических симптомов, но выявляются нарушения по данным неврологических тестов;

стадия 2 — стадия клинических проявлений, имеются клинические симптомы и нарушения по данным неврологических тестов;

стадия 3 — стадия выраженных нарушений функции нервов с развитием осложнений нейропатии.

На субклинической стадии ДНр клинические признаки отсутствуют, но нейропатию можно выявить с помощью специальных методов исследования (см. ниже). Клиническая стадия ДНр имеет особенности, связанные с развитием той или иной клинической формы.

Дистальная симметричная полинейропатия — наиболее часто встречаемый тип ДНр, при котором наблюдается диффузное повреждение чувствительных и вегетативных волокон, а в тяжелых случаях — и моторных нервов. В первую очередь нарушается функция наиболее длинных нервов нижних конечностей, и симптомы первоначально появляются в пальцах стоп, но впоследствии постепенно захватывают более проксимальные участки нижних конечностей.

При дистальной симметричной полинейропатии поражаются нервные волокна как мелкого, так и крупного диаметра. Патологический процесс, как правило, начинается с повреждения тонких волокон, что приводит к потере болевой и температурной чувствительности и предрасполагает к травмам и образованию язв на стопах. Наиболее типичными признаками дистальной симметричной полинейропатии являются ощущение онемения, покалывания и чувство сжатия дистальных участков нижних конечностей в сочетании с симметричным снижением болевой, температурной и тактильной чувствительности по типу «носков» (табл. 5.27). Появление клинически значимых моторных нарушений (мышечная слабость, атрофия и др.) свидетельствует о тяжелой степени ДНр.

Дегенерация тонких миелиновых и безмиелиновых нервов сопровождается появлением специфических нейропатических болей различного характера, которые наблюдаются примерно у 10% больных с дистальной симметричной полинейропатии. Характерны жгучие, колющие, стреляющие или дергающие боли, в более редких случаях возможна интенсивная тупая боль. Могут наблюдаться явления кожной гиперестезии (аллодиния), синдром «беспокойных ног».

Дегенерация сенсорных волокон крупного диаметра приводит к снижению вибрационной и проприоцептивной чувствительности

Таблица 5.27

**Сенсорные и двигательные расстройства
при диабетической нейропатии**

Тонкие сенсорные волокна	Толстые сенсорные волокна	Моторные волокна
Жгучая боль	Потеря вибрационной чувствительности	Ночные судороги в мышцах
Колющая боль	Потеря проприоцептивной чувствительности	Мышечная слабость
Кожная гиперестезия	Потеря рефлексов	Атрофия мышц
Парестезия	Замедление скорости проведения нервного импульса	
Потеря болевой и температурной чувствительности		
Потеря висцеральной чувствительности		
Образование язв на стопе		

с потерей суставного чувства и ослаблением глубоких сухожильных рефлексов, а в более тяжелых случаях — с развитием сенсорной атаксии.

Одним из вариантов сенсомоторной нейропатии является *острая болевая нейропатия*, которая может парадоксально возникнуть при любой продолжительности СД и спонтанно разрешиться в срок от 6 до 18 мес. Острая болевая нейропатия характеризуется острым появлением упорных интенсивных жгучих или стреляющих болей в нижних конечностях, которые усиливаются в ночное время и в состоянии покоя. Характерным является кожная гиперестезия, когда легкое прикосновение (простыня, одежда) к коже вызывает острый дискомфорт. Постоянная выраженная боль приводит к депрессии, бессоннице, анорексии и похуданию.

Мононейропатии характеризуются поражением отдельных нервов и встречаются достаточно редко (менее чем у 1% пациентов), преимущественно у больных СД 2-го типа среднего и пожилого возраста при плохом гликемическом контроле. При нормализации углеводного обмена в большинстве случаев наблюдается обратное развитие нарушений.

Краниальная нейропатия проявляется поражением черепных нервов. Чаще всего нарушается функция глазодвигательного нерва (III пара). Поражаться может любая из глазодвигательных мышц,

иннервируемых III парой за исключением мышцы, суживающей зрачок. Парез глазодвигательного нерва у $1/2$ больных начинается с появления внезапной интенсивной боли в лобной области или в глазнице и развитием через 1–7 дней диплопии, офтальмоплегии, птоза при отсутствии мидриаза (расширение зрачка свидетельствует о вторичном нарушении функции нерва вследствие компрессии аневризмой или опухолью). Также может нарушаться функция отводящего нерва (VI пара), иннервирующего боковую прямую мышцу глаза, что сопровождается диплопией, нарушением отведения глазного яблока в сторону и сходящимся косоглазием. Вовлечение в патологический процесс блоковидного нерва (IV пара), иннервирующего верхнюю косую мышцу глаза, наблюдается достаточно редко и проявляется диплопией при взгляде вниз (при спуске по лестнице).

Проксимальная моторная нейропатия (диабетическая амиотрофия, феморальная нейропатия, синдром Брунс—Гарланда и др.) характеризуется возникновением острой интенсивной колющей боли в бедре и быстрым развитием гипотрофии четырехглавой мышцы бедра.

Торакоабдоминальная нейропатия (острая грудная сенсорная радикулопатия, диабетический псевдовисцеральный синдром) встречается редко. Проявляется внезапно или постепенно возникшей одно- или двусторонней острой жгучей болью в грудной клетке, спине или животе с потерей чувствительности в соответствующем дерматоме, что свидетельствует о корешковом синдроме. Иногда такие боли могут требовать проведения дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда или острой хирургической патологией.

Фокальные расстройства могут развиваться при сдавлении нерва в физиологически узких пространствах — *компрессионная или туннельная нейропатия*. Наиболее характерны повреждения срединного, локтевого (синдром карпального канала) и большеберцового нервов.

Диабетическая вегетативная (автономная) нейропатия. Поражение вегетативной нервной системы выявляется примерно у $1/3$ пациентов с СД 2-го типа и у $1/4$ больных СД 1-го типа и проявляется различными висцеральными и нейроэндокринными нарушениями.

Признаками диабетической вегетативной нейропатии сердечно-сосудистой системы являются ортостатическая гипотензия, та-

хикардия покоя, безболевыe формы ишемии и инфаркта миокарда, внезапная смерть, удлинение интервала QT.

Для диабетической вегетативной нейропатии ЖКТ характерны дисфагия (нарушена моторика желудка), чувство переполнения желудка и тошнота (вследствие гастропареза и нарушения эвакуации пищи), диарея (проявление диабетической энтеропатии), запоры (вследствие нарушения перистальтики кишечника), снижение сократимости желчного пузыря (диабетическая холецистопатия), недержание кала (аноректальная дисфункция).

Диабетическая вегетативная нейропатия мочеполовой системы проявляется атонией и нарушением опорожнения мочевого пузыря, импотенцией и эректильной дисфункцией у мужчин, уплощением вагинальных складок и диспареунией у женщин.

Проявлениями диабетической вегетативной нейропатии могут быть также нарушение зрачкового рефлекса, нарушение потоотделения, бессимптомные гипогликемии.

Диагностика. Так как ДНр длительное время не имеет отчетливых клинических проявлений, диагностика данного осложнения часто является поздней и осуществляется на стадии формирования таких тяжелых нарушений, как язвенное поражение и гангрена нижних конечностей, импотенция, ортостатическая гипотензия, гастропарез и т.д.

Диагностика ДНр состоит из трех этапов: 1) оценка жалоб (необходим целенаправленный опрос больного); 2) проведение неврологического осмотра с применением простых и доступных методов исследования; 3) уточнение (при необходимости) диагноза с помощью более сложных инструментальных и морфологических методов исследований.

Оценка жалоб. Правильный сбор жалоб и анамнеза позволяет не только выявить признаки ДНр, но и определить характер (моторные, сенсорные или вегетативные) нарушений. Учитывая, что ДНр может иметь стертую симптоматику, при опросе больного врачу рекомендуется активно и целенаправленно выяснять жалобы пациента.

Для сенсорной нейропатии характерны: чувство онемения, покалывания, жжения в дистальных участках нижних конечностей; ощущение «ползания мурашек» в пальцах стоп; ощущение «холодных ног»; боль (тупая, острая колющая, жгучая, от прикосновения) в нижних конечностях; трудности в распознавании предметов на ощупь; шаткость походки. Следует помнить, что общая мышечная

слабость, утомляемость и диффузные нарушения чувствительности не характерны для ДНр и требуют исключения других причин (системные заболевания, неопластический процесс и т.д.).

При моторной нейропатии больных беспокоят судороги в мышцах, «слабость в ногах» при ходьбе и подъеме по лестнице, трудности при вставании со стула, при поднятии предметов и удержании их в руках. Выраженные, а также асимметричные моторные нарушения не характерны для ДНр и требуют уточнения диагноза.

Проявлениями *вегетативной нейропатии* являются головокружения или обмороки при вставании, затруднения при мочеиспускании (дифференцировать с дизурией при заболеваниях мочеполовой системы), потливость во время еды, ослабление и уменьшение длительности эрекции, нарушения стула (наклонность к послаблениям или запорам). Наличие ортостатической гипотонии практически всегда свидетельствует о тяжелом поражении вегетативной нервной системы.

Неврологический осмотр с использованием простых и доступных методик должен периодически проводиться эндокринологом всем больным СД, так как отсутствие субъективной симптоматики не позволяет исключить наличие субклинической формы ДНр. К физикальным признакам нейропатии относятся: 1) сухая, с шелушением и трещинами кожа на дистальных участках ног; 2) снижение тактильной чувствительности кожи стоп (определяется с помощью монофиламентов *Semmes-Weinstein*); 3) снижение температурной чувствительности кожи стоп (определяется с помощью прибора *Tip-Therm*); 4) снижение болевой чувствительности (легкие уколы наносят притупленной иглой); 5) снижение порога вибрационной чувствительности (определяется с помощью градуированного камертона *Riedel-Seifert* с частотой 128 Гц на кончиках больших пальцев стоп трехкратно с вычислением среднего значения, которое в норме превышает 6 условных единиц из 8); 6) ослабление или потеря «суставного чувства» при пассивном сгибании в пястно-фаланговых или голеностопном суставах; 7) ослабление ахиллового рефлекса (определяется с помощью неврологического молоточка); 8) атрофия мышц при моторных нарушениях; 9) при нейропатической форме диабетической стопы могут выявляться «натоптыши», гиперкератоз, трофические язвы стоп, деформации костей стоп и др.; 10) тахикардия в покое, ортостатическая гипотония и другие признаки диабетической вегетативной нейропатии.

Специальные методы диагностики используются в более сложных клинических ситуациях, тогда как для большинства больных

достаточно проведения вышеперечисленных диагностических методов. Электронейромиография позволяет определить характер и степень нарушения функции отдельно взятых периферических нервов. Несмотря на высокую точность исследования, метод не нашел применения в широкой клинической практике в связи с его сложностью и сравнительно высокой стоимостью. Еще реже проводится биопсия кожи с фрагментами нерва.

Для выявления диабетической вегетативной нейропатии используется ряд стандартных функциональных тестов.

Проба Вальсальвы со снятием ЭКГ. Больной, находясь в горизонтальном положении, зажав нос, дует в трубку, соединенную с манометром против давления 40 мм рт. ст. в течение 15 с с регистрацией ЭКГ во время и в течение 10–15 с после пробы. Пробу повторяют 2 раза с интервалом в 1 мин. По ЭКГ определяют минимальные и максимальные значения интервалов $R-R$ и вычисляют отношение $R-R_{\max}/R-R_{\min}$. В норме при повышении внутрилегочного давления (натуживании) ЧСС увеличивается. При нарушении парасимпатической регуляции ЧСС этот феномен исчезает. Снижение $R-R_{\max}/R-R_{\min}$ менее 1,2 свидетельствует о наличии у больного вегетативной нейропатии с поражением парасимпатического отдела нервной системы.

Проба с глубоким дыханием. Больной совершает 6 глубоких вдохов и выдохов за 1 мин с одновременной регистрацией ЭКГ. Для расчета определяют $R-R_{\max}$ и $R-R_{\min}$ на вдохе и выдохе, вычисляют ЧСС_{max} и ЧСС_{min} по формуле ЧСС = 60/ $R-R$ (с), рассчитывают среднюю ЧСС на вдохе, выдохе и разницу между ними. В норме разница между ЧСС на вдохе и выдохе более 10 в минуту. Проба позволяет выявить дисфункцию парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ортоstaticкая проба. У больного после 5-минутного отдыха в горизонтальном положении измеряется уровень АД, после чего пациент без резких движений встает, и уровень АД измеряется каждую минуту на протяжении 5–10 мин после перехода больного в вертикальное положение. Снижение систолического давления на 30 мм рт. ст. и более свидетельствует о поражении симпатического отдела вегетативной нервной системы.

Дифференциальная диагностика. ДНр необходимо дифференцировать с нейропатиями другого генеза, в том числе с алкогольной нейропатией, нейропатией вследствие приема нейротоксичных лекарственных средств (цитостатики, барбитураты) или влияния химических средств (тяжелые металлы, инсектициды) и др.

Торакоабдоминальную форму необходимо дифференцировать с заболеваниями сердца и брюшной полости.

Пример формулировки диагноза. Наличие вегетативной формы ДНр соответствует тяжелой форме СД.

- ◆ Сахарный диабет 1 типа, тяжелое течение, состояние декомпенсации. Диабетическая полинейропатия, дистальный тип, сенсомоторная форма. Кардиоваскулярная форма автономной нейропатии.

Лечение. В настоящее время не существует фармакологических препаратов, эффективно излечивающих или надежно предупреждающих развитие ДНр. Вместе с тем ряд лечебных мероприятий может существенно снизить риск развития ДНр и ее вторичных осложнений (язвенное поражение стоп, остеоартропатия).

1. *Строгая компенсация углеводного обмена* предупреждает прогрессирование необратимых форм ДНр и способствует восстановлению функций периферической нервной системы при обратимых формах ДНр. Следует помнить, что достижение адекватного гликемического контроля является залогом успешного применения других патогенетических и симптоматических средств лечения ДНр.
2. *Патогенетическая терапия* ДНр включает назначение препаратов α -липоевой кислоты и жирорастворимых форм витаминов группы В.

α -липоевая или тиоктовая кислота (эспа-липон, тиоктацид, тиогамма, берлитион) оказывает антиоксидантное действие, повышает усвоение глюкозы нервной тканью, улучшает эндоневральный кровоток и уменьшает дефицит энергии в нейронах, восстанавливая уровень АТФ. При этом усиливается выделение факторов роста нерва и снижается гликозилирование белков, что приводит к существенному улучшению нарушенных функций периферических сенсорных моторных и вегетативных нервов. Лечение начинают с внутривенного капельного введения препарата в дозе 600 мг, разведенного в 50–200 мл физиологического раствора, на протяжении 2–3 недель. В дальнейшем переходят на пероральный прием препарата по 600–1800 мг/сут в течение 2–3 мес.

Положительное действие на течение ДНр (улучшение чувствительности, уменьшение болевых ощущений и др.) оказывают витамины группы В. В настоящее время широко используются жирорастворимые формы витаминов группы В, биодоступность которых выше, чем у водорастворимых форм (бенфогамма, миль-

гамма). Бенфогамма (бенфотиамин) назначается по 150 мг (1 драже) 1–2 раза в день в течение 1–2 мес. Мильгамма является комбинированным препаратом витаминов группы В, который выпускается в виде драже и раствора для инъекций. Лечение начинают с инъекционной формы мильгаммы, а через 1–2 недели переходят на пероральный прием в дозе по 1 драже 3 раза в день на протяжении 4–6 недель и более.

3. *Симптоматическая терапия* назначается при развитии болевых форм нейропатии и диабетической вегетативной нейропатии. С целью обезболивания используются препараты разных фармакологических групп.

Анальгетики (анальгин, баралгин, темпалгин и др.) обычно малоэффективны и применяются редко. Нестероидные противовоспалительные средства (диклофенак, ибупрофен, индометацин, аспирин и др.) могут быть назначены на короткий период времени, но не рекомендуется их длительное использование из-за возможного у больных СД нефротоксического действия. В ряде случаев положительный эффект достигается назначением местных анестетиков (лидокаин, гель) и раздражающих средств (капсаицин, мазь/крем).

При выраженном и стойком болевом синдроме назначают трициклические антидепрессанты (амитриптилин, дезипрамин, нортриптилин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина (флуоксетин, пароксетин) и противосудорожные препараты (карбамазепин, вальпроат натрия, габапентин).

Симптоматическая терапия больных с диабетической вегетативной нейропатией определяется характером и выраженностью тех или иных висцеральных нарушений.

При ортостатической гипотензии назначают диету с повышенным содержанием поваренной соли и увеличением потребления жидкости (кроме лиц с сердечной недостаточностью и нарушением функции почек). С целью ограничения депонирования крови в нижних конечностях рекомендуется поднятие головного конца кровати на 20–30 см и ношение специальных эластичных чулок. Из медикаментозных средств назначается минералокортикоид флудрокортизон (кортинеф) по 0,1–0,5 мг в день 2–3 раза в неделю в сочетании с препаратами калия (профилактика гипокалиемии).

При нейропатическом гастропарезе показано назначение церукала или мотилиума по 10–20 мг 3–4 раза в день и цизаприда — по 10 мг 3 раза в день. Хороший эффект оказывает прием антибиотика

эритромицина по 250 мг 3 раза в день в течение 7–10 дней, воздействующего на рецепторы мотилина — специфического белка, стимулирующего перистальтику ЖКТ.

При нейропатической энтеропатии (диарее) назначается тетрациклин по 250 мг 2–4 раза в день или эритромицин по 250 мг 3–4 раза в день (курс 5–7 дней). При недостаточном эффекте используется имодиум (лоперамид) по 2 мг 3–4 раза в день.

У больных с *эректильной дисфункцией* при необходимости активного лечения перед половым актом рекомендуется прием или интракавернозное введение папаверина или препаратов простагландина Е (каверджект, альпростадил), использование вакуумного эректора или жестких протезов, имплантируемых во время операции.

При синдроме нейрогенного мочевого пузыря проводится мануальный надлобковый тренинг по Креде в сочетании (при необходимости) с приемом антихолинэстеразных препаратов (прозерина, калимина). В некоторых случаях положительный эффект оказывает α_1 -адреноблокатор празозин, уменьшающий внутриуретральное сопротивление току мочи, особенно у лиц с сопутствующей гиперплазией предстательной железы. Празозин должен назначаться с осторожностью в связи с риском развития или усиления ортостатической гипотензии. При малой эффективности указанных мероприятий прибегают к периодической (2–3 раза в день) катеризации мочевого пузыря, выполняемой врачом, а после обучения — самим пациентом.

Уменьшить значительную потливость во время еды можно с помощью холинолитиков (пробантин), принимаемых за 30 мин до еды.

У больных с туннельными синдромами в ряде случаев приходится прибегать к хирургическому лечению с целью декомпрессии нерва.

Прогноз. Диабетическая нейропатия лежит в основе формирования СДС, что в значительной мере ухудшает прогноз в отношении трудоспособности. Кроме того, нарушение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы в четыре раза повышает риск развития желудочковых аритмий и внезапной смерти.

Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) — патологическое состояние, которое возникает у больных СД на фоне поражения периферических нервов, сосудов артериального и микроциркулятор-

ного русла и характеризуется изменениями кожи, мягких тканей, костей и суставов. Синдром диабетической стопы представляет непосредственную угрозу развития либо проявляется острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями, гнойно-некротическими процессами и гангреной стопы. СДС встречается у 4–10% больных СД, его частота возрастает с увеличением длительности заболевания. Нейропатическая форма составляет до 70% случаев СДС, ишемическая форма — до 10% случаев, нейро-ишемическая — до 20% случаев. Частота развития язвенных дефектов и форма СДС не зависят от типа диабета.

Синдром диабетической стопы является основной причиной нетравматических ампутаций нижних конечностей и определяет раннюю инвалидизацию и уровень смертности больных диабетом. Каждые 5 из 6 ампутаций нижних конечностей, не связанных с травмой, производят у больных диабетом. Ежегодно на лечение пациентов с СДС тратятся колоссальные бюджетные средства.

Код по МКБ-10

В зависимости от клинической ситуации используются следующие извлечения: E10.4 — Инсулинзависимый СД с неврологическими осложнениями, E10.5 — Инсулинзависимый СД с нарушением периферического кровоснабжения, E10.6 — Инсулинзависимый СД с другими уточненными осложнениями, E10.7 — Инсулинзависимый СД с множественными осложнениями, E11.4 — Инсулиннезависимый СД с неврологическими осложнениями, E11.5 — Инсулиннезависимый СД с нарушением периферического кровоснабжения, E11.6 — Инсулиннезависимый СД с другими уточненными осложнениями, E11.7 — Инсулиннезависимый СД с множественными осложнениями.

Классификация СДС (I Международный симпозиум по диабетической стопе в Нидерландах, 1991 г.) основана на выделении характера патологического процесса, что помогает при выборе методов лечения. Выделяются следующие формы СДС.

1. Нейропатическая форма:
 - трофическая язва стопы;
 - диабетическая остеоартропатия — «стопа Шарко».
2. Ишемическая форма.
3. Нейро-ишемическая форма.

Патогенез. Основными факторами патогенеза СДС являются ДНр, распространенный атеросклероз магистральных артерий — макроангиопатия, а также специфические для диабета изменения

микроциркуляторного русла — диабетическая микроангиопатия. При этом создаются условия (дистрофические изменения тканей стопы), в которых действие внешних повреждающих факторов (механическая травма, термический ожог, длительное избыточное давление на определенный участок стопы) приводят к появлению длительно не заживающего язвенного дефекта, обладающего выраженной склонностью к инфицированию.

Основные механизмы развития *нейропатической формы* СДС связаны с сенсорной, моторной и вегетативной (автономной) нейропатией. Длительно протекающая сенсомоторная нейропатия приводит к нарушению баланса между сгибаемыми и разгибаемыми группами мышц с характерной деформацией стопы, препятствующей ее нормальному положению при ходьбе и стоянии. При деформации плюснефаланговых, межплюсневых и предплюсне-плюсневых суставов и выстоянии головок плюсневых костей на подошвенной поверхности стопы образуются участки, испытывающие избыточное нагрузочное давление, на которых появляется гиперкератоз (специфическая омололелость). Развитию гиперкератоза способствует длительное трение и сдавление межпальцевых промежутков при постоянном ношении тесной обуви. Постоянное давление приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей и к формированию язвенного дефекта. Пациент может не замечать происходящего из-за снижения или полного отсутствия болевой чувствительности.

Следствием вегетативной нейропатии является уменьшение или полное прекращение потоотделения (ангидроз), истончение и сухость кожи, которая легко травмируется. Денервация сосудов (аутосимпатэктомия) обуславливает открытие артериовенозных шунтов и изменение кровообращения со сбросом артериальной крови в венозное русло, минуя капиллярную сеть. При расширении поверхностных сосудов и усилении кровотока температура кожи стоп повышена, появляется склонность к их отечности, поверхностные вены хорошо контурируются. Отек тканей способствует вторичному сдавливанию артериальных стволов с быстрым развитием ишемических изменений дистальных отделов стопы. Гипоперфузионные нарушения способствуют трофическим изменениям, замедлению репаративных процессов и задерживают заживление язвенного дефекта. Так как в условиях хронической гипергликемии всегда имеется снижение местного иммунитета, то в большинстве случаев происходит инфицирование язвы с тенденцией к быстрому

распространению инфекции. Инфекция может распространиться на костную ткань с развитием остеомиелита, принять гнойно-некротический или септический характер, угрожающий жизни больного.

Одним из проявлений нейропатической формы СДС является *диабетическая остеоартропатия* (ДО), которая характеризуется невоспалительными деструктивно-литическими изменениями костных структур, суставов и связочного аппарата преимущественно на стопе. Очень часто этот симптомокомплекс называется «стопой Шарко».

При формировании нейропатической остеоартропатии развиваются такие патологические процессы, как остеопороз, гиперостоз, остеолиз, собственно сустав Шарко, патологические переломы и спонтанные вывихи. Выделяют следующие стадии ДО:

- 1-я стадия (острая) — отек стопы, наличие гиперемии и гипертермии;
- 2-я стадия (подострая) — начало деформации стопы; рентгенологически определяются костные изменения в виде остеопороза, костной деструкции, фрагментации костных структур;
- 3-я стадия (хроническая) — выраженная деформация стопы, спонтанные переломы и вывихи;
- 4-я стадия (осложнений) — образование язвенных дефектов; при их инфицировании возможны флегмона стопы, остеомиелит, гангрена.

Переломы стопы могут развиваться при самых незначительных травмах. При пальпации области стопы отмечается местная болезненность, гипертермия и отек в области перелома при отсутствии данных признаков на контралатеральной стопе.

Сенсорная нейропатия может маскировать спонтанные переломы костей стопы, и они диагностируются лишь при рентгенологическом обследовании. Следует иметь в виду, что в течение нескольких дней после перелома на рентгенограмме стопы может быть нормальная картина и выявить его удастся только при радиоизотопном сканировании костей.

Ишемическая форма СДС обусловлена облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей. При СД 2-го типа уже на стадии нарушения толерантности к глюкозе атерогенез значительно ускорен, что связано с влиянием инсулинорезистентности и наличием диабетической дислипидемии. Поэтому ко времени ус-

тановления диагноза СД у многих больных уже имеются выраженные макрососудистые изменения. Для макроангиопатии при СД характерны протяженные и обширные поражения магистральных артерий с захватом дистальных участков артериального русла, что делает трудновыполнимым или невозможным выполнение реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей.

Для *нейро-ишемической формы* СДС характерно сочетание признаков нейропатической и ишемической форм. Возможно превалирование одной из них, что усложняет диагностический процесс. Так, резкое снижение чувствительности вследствие ДНр маскирует признаки перемежающейся хромоты и не позволяет правильно оценить функциональные возможности конечности.

При любой форме СДС могут развиваться различные варианты инфекционно-некротического процесса. Очаги хирургической инфекции и гангренозно-некротические изменения стопы при СД возникают в 20 раз чаще, чем у лиц без диабета. Наличие любой раны в значительной степени повышает потребность тканей в кислороде. При исходной гипоперфузии вследствие нарушения макро- и/или микроциркуляции даже небольшое оперативное вмешательство или ссадина на стопе у больных СД могут закончиться развитием состояния относительной ишемии и резким ухудшением заживления раневого процесса.

Местные изменения со стороны стоп у больных СД классифицируют в зависимости от степени поражения и учитывают при формулировке клинического диагноза (табл. 5.28).

Для инфицированной язвы при СД характерны следующие особенности, которые достаточно хорошо объясняются особенностями патогенеза этого заболевания: отсутствие признаков воспаления, атипические микроорганизмы, атипичная симптоматика.

Клиническая картина. Жалобы, предъявляемые больными, в большинстве случаев дают возможность предположить наличие определенной формы СДС.

Жалобы, обусловленные диабетической полинейропатией: боль в нижних конечностях; онемение, жжение в пальцах и стопах; парестезии, гиперестезия, гипералгезия; аллодиния (восприятие неболевого раздражителя как болевого); слабость и утомляемость в ногах; судороги в икроножных мышцах; отеки голеней и стоп.

Жалобы, обусловленные хронической ишемией нижних конечностей: боли в одной или в обеих нижних конечностях, возникающие при ходьбе, проходящие при остановке (перемежающаяся хромота-

Таблица 5.28

**Классификация раневых дефектов
в зависимости от степени поражения**
(Wagner F.M., 1979)

Степень	Проявления
0	Язвенный дефект отсутствует, но есть признаки высокого риска развития СДС (участки гиперкератоза, сухость кожи в области стоп, снижение чувствительности, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии, снижение/отсутствие пульсации на стопе)
1	Поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования
2	Глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения в процесс костной ткани
3	Глубокая язва с вовлечением в процесс сухожилий и костной ткани, с наличием признаков остеомиелита
4	Ограниченная гангрена (пальца или части стопы)
5	Гангрена всей стопы

та); возможны интенсивные боли в покое, устраняемые опусканием ног (ишемическая боль покоя); чувство постоянно «мерзнущих» стоп.

Жалобы, обусловленные диабетической остеоартропатией: наличие деформации стоп и голеностопных суставов; боли в голеностопных суставах.

Жалобы, обусловленные наличием язвы и раневой инфекции: наличие язвенного или травматического дефекта; жалобы, отражающие системные (повышение температуры тела, общая слабость, вялость, снижение аппетита) и местные проявления раневой инфекции (при острых ранах — отек, боль, отделяемое гнойного характера, при хронических язвах или ранах — болезненность в области язвы/раны и окружающих тканей, неприятный запах из раны, быстрое пропитывание перевязочных материалов отделяемым, замедленное заживление и увеличение размеров дефекта).

Также возможны жалобы, обусловленные декомпенсацией углеводного обмена: сухость во рту, полидипсия, полиурия.

При сборе анамнеза часто выявляются: длительный анамнез СД; многолетний неудовлетворительный контроль гликемии (редкое посещение эндокринолога, отсутствие средств самоконтроля,

отсутствие первичного или повторного обучения по программе «школы больного сахарным диабетом»); наличие других осложнений СД — диабетической полинейропатии, поздних стадий ДН, ретинопатии; наличие сопутствующих заболеваний, влияющих на развитие СДС; данные о язвенных дефектах стоп и голеней, ампутациях в прошлом; значительное ослабление зрения или слепота; наличие вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем); неудовлетворительные материально-бытовые условия жизни; отсутствие посторонней помощи (проживание больного отдельно от родных и знакомых).

При *физикальном обследовании* выявляются следующие группы симптомов.

Симптомы, обусловленные диабетической полинейропатией: сухая истонченная кожа стоп; наличие участков гиперкератоза; атрофия мышц голени; наличие деформаций (молотообразные, крючкообразные пальцы, *hallux valgus*, *hallux varus*, выступающие головки метатарзальных костей стопы); возможны двусторонние отеки.

Симптомы, обусловленные хронической ишемией нижних конечностей: бледная (цианотичная) холодная кожа стоп; отсутствие оволосения на нижних конечностях; снижение или отсутствие пульсации на артериях; возможен систолический шум на крупных артериях. Следует помнить, что пальпируемость хотя бы одной из двух артерий стопы исключает выраженную ишемию, при этом дальнейшее ангиологическое обследование пациента должно осуществляться в полном объеме.

Симптомы, обусловленные диабетической остеоартропатией: выраженная деформация вплоть до коллапса свода стопы; возможны гиперемия, отечность, гипертермия; изменения имеют асимметричный характер.

Симптомы, обусловленные наличием язвы и раневой инфекции: определяемый визуально язвенный или травматический дефект; повышение температуры тела по данным термометрии; болезненность в области язвы (раны) и окружающих тканей; кровоточивость грануляционной ткани; атипичный цвет грануляционной ткани; неприятный запах из раны; обильная экссудация; образование полостей на дне раны.

Прочие симптомы: атрофия ногтей; искривление и изменение окраски ногтевой пластинки вследствие грибкового поражения.

Диагностика. Правильная диагностика формы СДС имеет принципиальное значение для назначения эффективной терапии. Для

своевременной диагностики СДС выделяют группы риска его развития. Высокую степень риска развития СДС имеют следующие категории больных: 1) пациенты с длительным анамнезом и плохой компенсацией; 2) больные с ДНр; 3) пациенты с заболеваниями периферических сосудов любого генеза; 4) больные с любыми деформациями стоп, с предшествующими язвами и ампутациями стопы или нижней конечности; 5) слепые и слабовидящие; 6) больные с ДН на стадии ХПН, с сопутствующей гипертонией и гиперхолестеринемией; 7) одинокие и пожилые пациенты; 8) больные, злоупотребляющие алкоголем и курильщиками.

Обследование, которое назначается пациентам с клиническими проявлениями СДС и больным из группы риска, проводится как в амбулаторных условиях, так и в стационаре. На основании полученных данных необходимо определить клиническую форму СДС, степень выраженности нейропатии и/или ишемии, оценить состояние костных структур, определить глубину язвенного поражения при его наличии, выявить патогенную микрофлору и определить ее чувствительность к антибиотикам.

Обязательные методы исследования

1. Сбор жалоб и анамнеза (см. выше). При наличии признаков ишемии их оценивают и относят к соответствующей стадии по классификации Фонтейна—Покровского:
 - стадия I — боль в конечности возникает после длительной ходьбы (более 1 км);
 - стадия II-а — дистанция безболевого ходьбы более 200 м (со средней скоростью 3,2 км/ч);
 - стадия II-б — дистанция безболевого ходьбы менее 200 м;
 - стадия III-а — появление болей в покое;
 - стадия III-б — отек голени и стопы;
 - стадия IV-а — некрозы в пальцах стопы;
 - стадия IV-б — гангрена стопы или голени.
2. Осмотр и пальпация нижних конечностей. Осмотр ног — наиболее простой и эффективный метод выявления поражения стоп. Важно обратить внимание на наличие костно-суставных деформаций и отеков, участков гиперкератозов и их расположение, на наличие язвенных дефектов, особенно в межпальцевых промежутках, остающихся незамеченными самими пациентами. Также следует оценить пульсацию артерий нижних конечностей (в т.ч. и стопы), используя методику пальпации.

3. При наличии язвенного или раневого дефекта — определение его размеров и глубины путем ревизии. Ревизию осуществляют с помощью пуговчатого зонда после удаления участков гиперкератоза, некроза и отложений фибрина.
4. Оценка неврологического статуса (см. «Диабетическая нейропатия»).
5. Оценка состояния артериального кровотока. Для оценки артериального кровотока в магистральных артериях используют дуплексное и триплексное ультразвуковое сканирование артерий нижних конечностей. Обязательной процедурой является измерение АД на нижних конечностях и в плечевой артерии и расчет лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ):

$$\text{ЛПИ} = \frac{\text{АД}_{\text{сист.}} (\text{артерия нижней конечности})}{\text{АД}_{\text{сист.}} (\text{плечевая артерия})}.$$

Нормальные значения ЛПИ составляют 0,9–1,2. При нейропатической форме СДС ЛПИ не изменяется; ЛПИ менее 0,9 свидетельствует о стенозирующем поражении артерий.

Для оценки тканевого кровотока определяют чрескожное парциальное напряжение кислорода (TcPO_2) с помощью транскутанной оксиметрии. Нормальные значения TcPO_2 превышают 45 мм рт. ст. Значения TcPO_2 менее 30 свидетельствуют об ишемии тканей.

6. Рентгенография стоп и голеностопных суставов в двух проекциях. Исследование проводится всем больным с минимальными клиническими признаками СДС и позволяет выявить признаки ДО, диагностировать спонтанные переломы и остеомиелит.
7. Бактериологическое исследование раневого экссудата при наличии язвы (раны) проводится для определения микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам. Перед забором экссудата необходимо удалить участки некроза.
8. Общий клинический и биохимический анализы крови.

Дополнительные методы исследования назначаются по мере необходимости. При сомнительных результатах рентгенологического исследования подтвердить поражение костных структур нижних

конечностей можно с помощью ультразвуковой денситометрии, КТ или МРТ, остеосцинтиграфии.

«Золотым» стандартом диагностики остеомиелита является патоморфологическое и микробиологическое исследование биоптата костной ткани.

Для уточнения состояния микроциркуляции на нижних конечностях дополнительно проводят лазерную доплеровскую флоуметрию и компьютерную капилляроскопию. Степень окклюзии магистральных сосудов и состояние коллатералей оценивают с помощью рентгеноконтрастной ангиографии.

При наличии признаков ишемии сосудистый хирург оценивает возможность выполнения реконструктивной операции на сосудах или эндоваскулярного протезирования сосудов нижних конечностей.

Лицам из группы риска, у которых на основании результатов обследования диагноз СДС не подтвердился, при наличии возможности проводится подография для уточнения характера распределения давления на стопу и определения участков наибольшей нагрузки для подбора ортопедической обуви и супинаторов.

Дифференциальный диагноз. Важнейшим критерием дифференциального диагноза различных форм диабетической стопы является оценка характера болей. Для макроангиопатии (облитерирующего атеросклероза) характерна перемежающаяся хромота. Ишемические боли покоя несколько ослабевают при свешивании ног с края постели. Болевой синдром, обусловленный нейропатией, усиливается в ночное время и проходит при ходьбе. Другие критерии дифференциальной диагностики представлены ниже (табл. 5.29).

Примеры формулировки диагноза. При выявлении СДС диагностируется тяжелая форма сахарного диабета.

- ◆ Сахарный диабет 1-го типа, тяжелое течение, фаза декомпенсации. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Инфицированная язва подошвы левой стопы 2-й степени.
- ◆ Сахарный диабет 2-го типа, тяжелое течение, фаза субкомпенсации. Синдром диабетической стопы, нейро-ишемическая форма с преобладанием ишемического компонента. Ишемия IV стадии (по Фонтейну). Язвенный дефект подошвы правой стопы 2-й степени, сухая гангрена пяточной области левой стопы.

Лечение. Лечение должно быть комплексным и проводиться с участием эндокринолога, подиатра (специалист по уходу за ногами),

Дифференциальная диагностика клинических форм синдрома диабетической стопы

Признаки	Нейропатическая форма	Нейро-ишемическая форма
Средний возраст	До 40 лет	Старше 55 лет
Факторы риска	Сахарный диабет 1-го типа (90% язв нейропатические), молодой возраст, злоупотребление алкоголем	Пожилой возраст, гиперлипидемии, острое нарушение мозгового кровообращения, ИБС, курение
Длительность СД	Более 5 лет	1–3 года
Другие поздние осложнения СД	Встречаются часто	Могут быть не выражены
Сердечно-сосудистые заболевания	Макроангиопатии может не быть	АГ, гиперхолестеринемия, ИБС
Язвы стоп в анамнезе	Часто	Редко
Состояние ног	Кожа розовая, теплая, сухая, возможны трещины; пульсация на артериях сохранена; вены полнокровны; по ночам могут беспокоить сильные боли и парестезии (синдром «беспокойных ног»)	Кожа бледная или цианотичная, холодная, влажная; пульсация на артериях снижена или отсутствует; перемежающаяся хромота или боли в покое, устраняемые опусканием ног
Болезненность раны (язвы)	Нехарактерна (болезненность появляется при активной раневой инфекции)	Болезненный сухой некроз в виде струпа
Локализация язв	Зоны повышенной механической нагрузки (проекции головок плюсневых костей на подошвенную область, пальцы, межпальцевые промежутки)	Зоны наихудшего кровоснабжения (акральные): пальцы, пятка, боковая поверхность I и V плюснефаланговых суставов, лодыжки
Дно язвы	Обнажено или покрыто мягким фибринозным налетом	Обычно покрыто черным или коричневым струпом
Количество экссудата	Значительное	Минимальное (сухой некроз кожи) — при отсутствии инфекции

Продолжение ↗

Окончание табл. 5.29

Признаки	Нейропатическая форма	Нейро-ишемическая форма
Окружающая кожа	Часто — гиперкератоз	Атрофичная, истонченная; гиперкератоз не характерен (ввиду недостаточного кровоснабжения); возможно отложение фибрина вокруг язвы в виде ореола
Чувствительность	Определяется нарушение вибрационной, болевой и температурной чувствительности по типу «носков» и «перчаток», а также ослабление коленного и пяточного рефлексов, атрофия мышц	Выраженное нарушение чувствительности чаще отсутствует
Костные изменения	Часто возникают деформации стопы и остеоартропатия	Костные изменения развиваются редко
Данные рентгенографии	Остеопения, остеолиз, спонтанные фрактуры суставов стопы, нарушение структуры свода стопы	Медиасклероз сосудов голени и стопы (кальцификация <i>tunica media</i> сосудов)

хирурга, ортопеда и подготовленного среднего медперсонала. Своевременная и адекватная терапия позволяет избежать оперативного вмешательства в 95% случаев.

Лечение может осуществляться как амбулаторно, так и в стационаре. Госпитализация необходима при невозможности адекватной разгрузки стопы или перевязок в домашних условиях, при необходимости перевода на инсулинотерапию больного СД 2-го типа, для проведения внутривенной инфузии простаноидных препаратов, хирургического лечения любого объема и степени сложности, а также при признаках инфекции, угрожающей конечности и/или жизни.

Лечение СДС может быть *консервативным*, с использованием немедикаментозных методов и лекарственных средств, и *хирургическим*.

1. *Немедикаментозные методы лечения*: соблюдение диеты, соответствующей типу СД и состоянию липидного обмена;

- тренировочная ходьба и гимнастика для ног в соответствии с индивидуальной переносимостью физических нагрузок; прекращение курения; использование лечебных разгрузочных приспособлений; массаж; физиотерапия.
2. *Медикаментозная терапия.* Используются следующие группы лекарственных средств: препараты, улучшающие метаболизм в нервной ткани, препараты для купирования болевого синдрома, антиагреганты, низкомолекулярные гепарины, вазоактивные непростаноидные препараты, простаноиды, антибиотики, бифосфонаты, а также сахаропонижающие, гиполипидемические и гипотензивные препараты.
 3. *Местное лечение.* Проводится при наличии язвенного дефекта.
 4. *Хирургическое лечение* (см. ниже).

Современная тактика ведения больных с СДС предусматривает максимально возможное предотвращение ампутаций нижних конечностей и уменьшение объема операции. Это обусловлено значительной послеампутационной летальностью, высокой частотой повторных операций, в том числе и реампутаций, а также огромными затратами, связанными с последующим лечением и реабилитацией больных. Поэтому основной целью лечения СДС является сохранение конечности и трудоспособности.

Выбор методов и средств лечения зависит от формы СДС и особенностей конкретной клинической ситуации.

Консервативное лечение предусматривает заживление язвенного (раневого) дефекта, а затем стабилизацию и предупреждение прогрессирования изменений, возникших в конечности (табл. 5.30).

Оптимизация метаболического контроля подразумевает достижение и поддержание целевых для больных СД значений глюкозы, гликозилированного гемоглобина, липидов в крови и АД.

Обязательным методом местного лечения язвенного дефекта является *некрэктомия* и *радикальное дренирование*, что позволяет осуществить ревизию раны, определить ее глубину и наличие «затек». Некрэктомия проводится в пределах жизнеспособных тканей с последующей ежедневной обработкой язвенного дефекта, которая осуществляется до полного заживления. Для обработки используются влажновысыхающие повязки с антисептиками, нетоксичными для грануляционной ткани (1% раствор диоксидина, 0,5% раствор хлоргексидина, мирамистин). Антисептические раст-

Таблица 5.30

Консервативное лечение синдрома диабетической стопы

Заживление язвенного дефекта		Предупреждение прогрессирования патологических изменений
общее лечение	местное лечение	
<ul style="list-style-type: none"> ◆ компенсация СД ◆ лечение ДНр ◆ улучшение макро- и микрогемодинамики ◆ антибактериальная терапия ◆ использование бифосфонатов ◆ купирование болевого синдрома 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ разгрузка конечности ◆ лечение гнойно-некротических процессов ◆ промывание раны ◆ применение перевязочных материалов ◆ использование средств, стимулирующих заживление 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ поддержание целевых уровней глюкозы, липидов, АД ◆ регулярное устранение гиперкератозов ◆ соблюдение правил ухода за ногами ◆ регулярное ношение специально подобранных ортопедических средств или обуви ◆ курсовое лечение ДНр, лечение дезагрегантами, антикоагулянтами, бифосфонатами

воры не должны обладать красящими свойствами, так как это затрудняет наблюдение за течением раневого процесса.

В настоящее время марля и перевязочные материалы на ее основе считаются устаревшими и их не рекомендуют применять как первичную повязку. К современным перевязочным материалам относятся альгинаты, гидроколлоиды, гидрогели в тубах и гидрогелевые повязки, губчатые повязки, порошки для заполнения глубоких ран, прозрачные полунепроницаемые пленки, атравматичные сетчатые повязки, адсорбирующие повязки и др. При выборе перевязочного материала учитывают его свойства и состояние раны/язвы. Так, гидрогелевые повязки (гидрокол, гелевин, гидросорб), обеспечивающие достаточную влажность и беспрепятственный газообмен в ране, не затрудняющие отток гнойно-некротического содержимого и непроницаемые для бактерий, противопоказаны при наличии ишемической формы СДС.

Важнейшим компонентом консервативного лечения больных с различными формами СДС является *антибактериальная терапия*. Показанием к назначению антибактериальной терапии является: высокий риск инфицирования раны (ишемический некроз, дли-

тельно существующая язва, большие размеры раны); системные признаки раневой инфекции (лихорадка, интоксикация, лейкоцитоз); признаки острой (гиперемия, отек, боль, местная гипертермия) и хронической местной раневой инфекции (болезненность раны, кровоточивость грануляционной ткани и ее атипичный цвет, неприятный запах из раны, местная гипертермия, увеличение размеров раны, обильная экссудация, замедленное заживление раны).

Антибактериальную терапию проводят с учетом следующих принципов: назначаются только бактерицидные с широким спектром действия антибиотики с учетом чувствительности к ним микрофлоры; препараты назначаются на длительный срок; при наличии системных признаков инфекции и при нарушении процессов всасывания в ЖКТ используется парентеральный путь введения и высокие дозировки; своевременно проводится смена препарата при его неэффективности; не используются нефротоксические препараты при наличии ДН; осуществляется профилактика дисбактериоза (назначение эубиотиков).

Для более быстрого заживления язвенных дефектов необходима *разгрузка пораженного участка*. В связи с развитием полной анестезии при нейропатической форме СДС больной может продолжать ходить, несмотря на наличие язвенного дефекта на подошвенной поверхности. Разгрузка может быть кратковременной (несколько дней) и длительной. Кратковременная разгрузка достигается назначением постельного режима, использованием костылей и кресла-каталки. Длительная разгрузка обеспечивается ношением специальных разгрузочных ортопедических приспособлений: ортопедическое разгрузочное приспособление «полубашмак», индивидуальная разгрузочная повязка «Scotch Cast Boot» (съемный или несъемный «башмак»), индивидуальная несъемная разгрузочная повязка «Total Contact Cast» — золотой стандарт разгрузки конечности, ортопедические корректоры (клювовидных пальцев и др.).

Больным с ишемической формой СДС, в отличие от пациентов с нейропатической формой, показана ходьба с постепенным увеличением расстояния до появления ишемических болей в нижних конечностях. Физические нагрузки и развивающиеся при них метаболические изменения способствуют развитию коллатералей. Обычно рекомендуется ежедневная, небыстрая ходьба по ровной местности на расстояние, равное приблизительно 70% расстояния,

при преодолении которого больной вынужден останавливаться в связи с появлением болевых ощущений.

Дифференцированная терапия проводится с учетом превалирования основного патогенетического звена (табл. 5.31).

Хирургическое лечение. Для лечения СДС применяются принципиально различные группы операций: оперативное восстановление кровообращения в конечности (местный тромболитизис, тромбэндартериоэктомия, реконструктивные операции на артериях, реваскуляризирующая остеотрепанация), оперативное лечение гнойно-некротических форм СДС (некрэктомия и радикальное дренирование, секвестрэктомия, малые ампутации, ампутация конечности); пластические операции по закрытию язвенных (раневых) дефектов больших размеров.

Реконструктивные операции на артериях представлены шунтирующими операциями (аортобедренное, бедренно-подколенное, бедренно-тибиальное шунтирование, артериализация венозного кровотока) и чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластикой, которая проводится самостоятельно или сочетается с установкой эндоваскулярного стента. Реконструктивные операции на сосудах проводятся строго по показаниям в условиях специализированного ангиохирургического стационара хирургами, имеющими достаточную квалификацию и опыт выполнения таких операций. Выбор метода восстановления кровообращения и сроки его проведения определяет ангиохирург. Операция выполняется после достижения компенсации СД, коррекции АГ, при условии стойкой ремиссии сопутствующих заболеваний. При наличии ишемической язвы перед операцией назначаются антибиотики для подавления раневой инфекции.

Лечение гнойно-некротических форм СДС проводится в гнойном отделении.

Показания к срочным оперативным вмешательствам: влажная гангрена пальцев и стопы, флегмона или глубокие абсцессы стопы, гнойно-некротические раны, не имеющие адекватного дренирования, плохо дренирующиеся затеки. При других гнойно-некротических процессах хирургическое лечение проводится в плановом порядке после установления факта отсутствия положительной динамики на фоне консервативной терапии.

Прогноз. При язвенном поражении стопы прогноз зависит от стадии процесса. На 1-й и 2-й стадиях при неизменном кровотоке и своевременном начале лечения прогноз благоприятный. При

Таблица 5.31

Лечение различных форм синдрома диабетической стопы

Лечебные мероприятия	Нейропатическая форма с предъязвенными изменениями и язвой стопы	Нейропатическая форма с остеоартропатией	Ишемическая форма
Компенсация метаболических процессов	HbA _{1c} < 6,5%		HbA _{1c} < 6,5% коррекция липидов коррекция АД отказ от курения
Разгрузка пораженной конечности	Обязательна		По показаниям
Удаление участков гиперкератоза и/или первичная обработка раневого дефекта	Обязательна при их наличии		
Антибактериальная терапия	При наличии признаков инфекции и раневых дефектах 2-й степени и глубже — обязательна		По показаниям
Использование соевых ременных атравматических перевязочных средств	Ст. экссудации: альгинаты, нейтральные атравматические повязки; ст. грануляции: нейтральные атравматические, губчатые/гидрополимерные повязки; ст. эпителизации: нейтральные атравматические повязки		До устранения явлений ишемии: атравматические пленки с 10% повидон-йодом или ионами серебра; после устранения явлений ишемии: в соответствии с состоянием раневого участка

Продолжение ⇨

Лечебные мероприятия	Нейропатическая форма с предъязвенными изменениями и язвой стопы	Нейропатическая форма с остеоартропатией	Ишемическая форма
Бисфосфонаты	—	Памидроновая кислота 90 мг в/в капельно — 3 курса в год, аледроновая кислота 10 мг в сутки — 3 курса в год, этидроновая кислота 20 мг/кг веса в сутки — 3 курса в год	—
Кулирование явлений ишемии конечности	—	—	Тренировочная ходьба; дезагреганты; антикоагулянты; препараты простагландина E (20–60 мл в/в капельно медленно на 250–400 мл раствора 0,9% NaCl № 20 2–3 курса в год)
Хирургическое лечение	Первичная обработка раневого дефекта	Первичная обработка раневого дефекта; реконструктивные операции на артериях; чрескожная транслюминальная баллонная ангиопластика	—
Постоянное ношение терапевтической ортопедической обуви	По показаниям	После обязательного заживления раневого дефекта или сращения перелома	—

наличии ишемии на 1-й стадии прогноз зависит от степени снижения кровотока. При наличии ишемии на 2-й стадии и независимо от состояния кровотока на 3-й стадии прогноз неблагоприятный, так как высока вероятность ампутации. На 4-й и 5-й стадиях ампутация неизбежна. Прогноз при остеоартропатии определяется степенью деструкции костно-суставного аппарата и величиной нагрузки, продолжающей действовать на пораженную конечность. Неблагоприятным является значительная деформация стопы, формирование нестабильных ложных суставов, что повышает вероятность образования язв, присоединения инфекционного процесса.

Для жизни прогноз благоприятен в случае адекватного проведения лечебных мероприятий при любой форме СДС и стадии деструктивного процесса при отсутствии тяжелых инфекционных осложнений. Неблагоприятными следует считать случаи генерализации инфекционного процесса (развитие сепсиса).

Артериальная гипертензия при сахарном диабете

Патогенез. У больных СД артериальная гипертензия выявляется в 2 раза чаще, чем у лиц в общей популяции. При СД 1-го типа АГ имеют 20% пациентов, и в 80% случаев ее причиной является ДН. Почечный генез АГ многофакторный и включает: 1) усиление реабсорбции натрия, которое сопряжено с повышенной фильтрацией глюкозы, введением экзогенного инсулина и высокой активностью локально-почечной РААС (в почках, сердце, эндотелии сосудов, головном мозге); 2) снижение чувствительности почечных канальцев к предсердному натрийуретическому фактору; 3) снижение активности других натрийуретических факторов (простагландинов, калликреина); 4) увеличение чувствительности рецепторов сосудов к констрикторным гормонам (катехоламинам, ангиотензину II, эндотелину-1), связанное с избыточным содержанием натрия и ведущее к повышению общего периферического сопротивления.

При СД 2-го типа 80% случаев АГ обусловлено гипертонической болезнью, которая имеет патогенетические особенности, обусловленные гипергликемией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. В условиях гипергликемии и гиперинсулинемии происходит активация симпатической нервной системы, повышение сердечного выброса, спазм сосудов и увеличение периферического сопротивления. Гиперинсулинемия способствует уси-

лению тока ионов кальция внутрь гладкомышечных сосудистых клеток и их сокращению, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов с увеличением толщины сосудистой стенки и уменьшением просвета артерий, а также способствует усилению реабсорбции ионов натрия и воды в дистальных извитых канальцах нефрона и увеличению ОЦК.

У 8–20% больных СД 2-го типа причиной АГ является атеросклеротический стеноз почечных артерий (реновазкулярная АГ), при выявлении которого необходимо прекратить лечение блокаторами РААС и произвести их замену на гипотензивный препарат другой группы.

У большинства больных СД даже при отсутствии АГ нарушен суточный ритм колебаний АД, что проявляется в отсутствии его физиологического ночного снижения. Данные изменения связаны с вегетативной (автономной) нейропатией и утратой способности к адекватной регуляции сосудистого тонуса.

Сочетание СД и АГ повышает риск развития ИБС, сердечной недостаточности, мозговых осложнений, заболеваний периферических сосудов и риск смерти. Кроме того, АГ ускоряет прогрессирование микрососудистых осложнений СД. Прогрессирование снижения функции почек при систолическом АД более 140 мм рт. ст. составляет 6% в год при СД 1-го типа и 13% — при СД 2-го типа.

Лечение. Лечение АГ при СД должно начинаться своевременно уже в нормотензивной стадии при наличии периодических подъемов АД, выявленных с помощью *суточного мониторинга*. Критическим уровнем АД для больных СД всех возрастных групп, выше которого следует назначить лечение, является АД систолическое > 130 мм рт. ст. и АД диастолическое > 80 мм рт. ст. С самого начала терапии следует одновременно использовать немедикаментозные методы и лекарственные препараты.

Нефармакологические методы лечения АГ включают: снижение избыточной массы тела, ограничение соли и алкоголя, отказ от курения, регулярные дозированные физические нагрузки, соблюдение диеты с ограничением животных жиров, уменьшение психического стресса, отказ от медикаментозных препаратов, повышающих АД (оральные контрацептивы, НПВС, кортикостероиды, анаболические стероиды, симпатомиметики, производные солодки, ингибиторы МАО, алкалоиды спорыньи и др.).

Медикаментозное лечение. Антигипертензивные препараты, назначаемые больным СД, должны соответствовать следующим

требованиям: обладать высокой антигипертензивной активностью при минимуме побочных эффектов, не нарушать углеводный и липидный обмен, обладать кардиопротективным и нефропротективным действием, не ухудшать течение осложнений СД.

Препаратами выбора при лечении АГ у больных СД являются:

1. Блокаторы РААС: ингибиторы АПФ (эналаприл, рамиприл, лизиноприл, периндоприл, фозиноприл, квинаприл, трандолаприл) и БРА II (лозартан, валсартан, телмисартан, кандесартан, эпросартан).
2. Блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нифедипин, исрадипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин).
3. Кардиоселективные β -адреноблокаторы (бисапролол, талинолол, атенолол).
4. Диуретики (индопамид, гипотиазид, фуросемид).

К альтернативным препаратам относятся:

1. Блокаторы α_1 -адренорецепторов (празозин, доксазозин).
2. Агонисты центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин).

В случае неосложненного течения АГ первыми гипотензивными препаратами выбора являются блокаторы РААС, обладающие нефропротективным и кардиопротективным действием. При СД 1-го типа более предпочтительным является назначение ингибиторов АПФ, при СД 2-го типа — БРА II. При наличии микроальбуминурии лечение блокаторами РААС должно быть начато незамедлительно даже при нормальных значениях АД. В ходе терапии необходимо контролировать уровень АД, креатинин и калий крови. Блокаторы РААС противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий, беременности и лактации. Если монотерапия АГ указанными препаратами оказывается неэффективной, то используют их комбинации с другими препаратами выбора или препаратами альтернативной группы.

У больных, перенесших инфаркт миокарда, лечение АГ начинают с назначения β -адреноблокаторов, либо их комбинации с блокаторами РААС. Следует помнить о способности β -адреноблокаторов усугублять нарушения липидного обмена, маскировать симптомы гипогликемии и назначать их осторожно, отдавая предпочтение препаратам с кардиоселективными свойствами.

Диуретики являются важным компонентом медикаментозной терапии АГ. Больным СД предпочтительно назначать тиазидоподобные диуретики (индапамид-ретард), обладающие сосудо-

расширяющим действием и нефропротективным свойством. Монотерапия тиазидными диуретиками у больных СД, как правило, малоэффективна, кроме того, они усиливают инсулинорезистентность и при длительном приеме в среднетерапевтических дозах могут ухудшать метаболические показатели и вызывать гипокалиемию. Поэтому используют малые дозы гипотиозида, не превышающие 12,5 мг/сут, в комбинации с другими гипотензивными препаратами. У больных с ДН на стадии ХПН наиболее эффективны петлевые диуретики (фуросемид), а тиазидные диуретики противопоказаны, так как ухудшают фильтрационную функцию почек и снижают СКФ.

Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция) в средних терапевтических дозах не ухудшают метаболические показатели у больных СД. Их следует назначить в первую очередь пожилым больным с изолированной систолической АГ или стенозом сонных артерий для профилактики инсультов. При ДН используют недигидропиридиновые препараты (верапамил, дилтиазем), поскольку они обладают нефропротективной активностью. Поскольку у производных дигидропиридина (нифедипин, исрадипин, фелодипин, амлодипин, лацидипин) подобное свойство отсутствует, то их назначение оправдано только в комбинации с блокаторами РААС. Необходимо помнить, что дигидропиридины короткого действия повышают риск сердечно-сосудистой и общей смертности, поэтому для лечения больных СД с ИБС используют препараты только пролонгированного действия. Но при анамнезе трофических и язвенных изменений стопы их назначения следует избегать.

Блокаторы α_1 -адренорецепторов являются эффективным антигипертензивным средством и оказывают благоприятное влияние на метаболические показатели. Их применяют в составе комбинированной терапии АГ у больных СД с дислипидемией. α -блокаторы противопоказаны при сердечной недостаточности и нежелательны при наличии эпизодов ортостатической гипотонии вследствие автономной нейропатии.

Агонисты центральных I_1 -имидазолиновых рецепторов уменьшают инсулинорезистентность, гипергликемию и не ухудшают состояние липидного обмена. Так как эффективное снижение АД достигается только у 40–50% больных СД, получающих монотерапию препаратами данной группы, то их назначают преимущественно в составе комбинаций.

Наиболее оптимальными являются комбинации следующих гипотензивных препаратов: 1) блокатор РААС и диуретик; 2) β -блокатор и диуретик; 3) антагонист кальция и диуретик; 4) антагонист кальция и блокатор РААС.

Строгий контроль АД и поддержание его на уровне рекомендованных целевых значений приводит к существенному снижению риска развития и прогрессирования любых осложнений СД.

Диабетическая дислипидемия

Нарушения липидного обмена при СД 1-го типа в большинстве случаев представлены гипертриглицеридемией вследствие неудовлетворительной компенсации углеводного обмена. Другой причиной дислипидемии у больных с данным типом диабета является ДН.

В механизме развития диабетической дислипидемии у больных СД 2-го типа большая роль принадлежит инсулинорезистентности. При ней в жировых клетках возрастает активность гормонально-чувствительной липазы (в норме ингибируемой инсулином) и продукция СЖК, которые являются субстратом для синтеза в печени ЛПОНП, богатых триглицеридами. При этом повышенное образование ЛПОНП сочетается с нарушением их катаболизма вследствие недостаточной активации инсулином липопротеиновой липазы сосудистого эндотелия, разлагающей триглицериды. Повышение уровня триглицеридов у больных СД 2-го типа способствует уменьшению количества ХС, связанного с каждой частицей ЛПВП, так как в условиях гипертриглицеридемии усилен перенос эфиров холестерина из ЛПВП в ЛПОНП в обмен на триглицериды. Кроме того, вследствие повышения активности печеночной липазы, катаболизм ЛПВП, обогащенных триглицеридами, ускорен. Снижение ХС ЛПВП выявляется у 30% больных СД 2-го типа и сопровождается увеличением риска развития стенокардии и инфаркта миокарда.

При длительном нахождении в кровотоке значительного количества ЛПОНП триглицеридов обогащаются также ЛПНП. Последующий липолиз триглицеридов в составе таких частиц приводит к образованию более мелких, чем в норме, малых плотных ЛПНП. Так как малые плотные ЛПНП обеднены эфирами ХС, то общее содержание ХС ЛПНП у больных СД 2-го типа обычно не выше, чем у лиц без диабета.

Гипертриглицеридемия, снижение уровня ЛПВП и избыточное содержание малых плотных ЛПНП, составляющие «липидную

триаду», являются самостоятельными факторами риска развития атеросклероза.

Лечение. Включает диетические мероприятия и назначение лекарственных препаратов. *Основные принципы гиполипидемической диеты:* 1) расчет калорийности пищи на 1 кг идеальной массы тела; 2) ограничение в суточном рационе ХС до 100–300 мг, а также насыщенных жиров; 3) включение в рацион достаточного количества клетчатки (не менее 40 г/сут).

Медикаментозную коррекцию липидных нарушений при СД осуществляют с помощью ингибиторов гидроксигидрокси-метил-глутарил-коэнзим А-редуктазы (статины), производных фиброевой кислоты (фибрата), никотиновой кислоты, эзетимиба.

Выбор гиполипидемического препарата осуществляют на основании результатов исследования липидного спектра крови.

Для снижения повышенного уровня ХС ЛПНП используют статины (ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин, церивастатин, розувастатин), которые ингибируют ключевой фермент синтеза ХС в печени, и/или эзетимиб (селективный ингибитор абсорбции ХС в кишечнике).

Повышение уровня ХС ЛПВП является проблематичным. Препараты никотиновой кислоты (эндурацин, аципимокс), обычно назначаемые с этой целью, при СД используются в небольших дозах в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами, так как могут ухудшать состояние углеводного обмена. В ряде случаев приблизиться к необходимому результату можно при назначении комбинации статина и эзетимиба. Изменение образа жизни (отказ от курения, снижение веса, увеличение физической активности) также способствуют повышению ХС ЛПВП.

Снижение повышенного уровня триглицеридов достигается устраниением гипергликемии и назначением фибратов (безафибрат, ципрофибрат, фенофибрат). Фибраты активируют печеночную и внепеченочную липопротеинлипазу, ускоряют процесс распада богатых триглицеридами липопротеинов и выведение их из плазмы.

Гиполипидемическая терапия показана всем больным СД 2-го типа с уровнем ОХС > 4,5 ммоль/л, всем больным СД 1-го типа старше 40 лет, больным СД любого типа при наличии у них нефропатии, ретинопатии, АГ, неудовлетворительной компенсации углеводного обмена, гиперхолестеринемии, семейного анамнеза ранних сосудистых заболеваний. Лечение у больных диабетом при доказанной ИБС начинают немедленно, независимо от уровня

ОХС плазмы крови с целью достижения целевого уровня ХС ЛПНП менее 1,8 ммоль/л. Лечение начинают с назначения небольших доз статинов на ночь и при необходимости увеличивают под контролем липидов крови. Если после достижения целевых значений ХС ЛПНП уровень триглицеридов превышает 2 ммоль/л, то дозы статинов дополнительно увеличивают, а при отсутствии адекватного эффекта к лечению добавляют фибраты или небольшие дозы никотиновой кислоты, или эзетимиб.

При назначении гиполипидемических препаратов необходимо помнить о возможных осложнениях и побочных эффектах. Основными осложнениями при использовании фибратов являются образование желчных камней и миозиты. Фибраты понижают свертываемость крови, что необходимо учитывать при назначении их больным, получающим антикоагулянты. К побочным эффектам статинов относятся диспептические явления и транзиторное повышение трансаминаз печени. При лечении препаратами никотиновой кислоты возможно расширение сосудов кожи с ощущением тепла, приливы крови к лицу, зуд. Эти явления проходят самостоятельно в процессе лечения. В отдельных случаях встречаются аллергические реакции, диспептические явления, головная боль.

Диабетическое сердце

Изменения сердечной мышцы у больных СД возникает рано, характеризуется быстрым прогрессированием, преобладанием более тяжелых форм хронической сердечной недостаточности и значительно ухудшает прогноз заболевания.

Поражение миокарда у больных СД выделено в самостоятельное понятие — *диабетическая кардиомиопатия*. Основанием для такого выделения явились данные об ухудшении функции сердца у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе и у больных с впервые выявленным СД при отсутствии сопутствующей кардиальной патологии (ИБС, гипертонической болезни и др.). На ранних этапах развитие диабетической кардиомиопатии связано с нарушением метаболизма и энергообеспечения миокардиоцитов вследствие отсутствия эффектов инсулина. При недостаточном поступлении глюкозы основным источником энергии миокардиоцитов становятся СЖК и кетоновые тела. Накопление в миокарде промежуточных продуктов β -окисления СЖК вызывает угнетение насоса саркоплазматического ретикулула и накопление в кардиомиоци-

тах Ca^{2+} . В результате ухудшается диастолическое расслабление и сократительная способность сердечной мышцы, а также возникает риск развития аритмий.

Другим фактором патогенеза диабетической миокардиопатии является хроническая гипергликемия и связанное с ней неферментативное гликозилирование белковых структур миокарда. Конечные продукты гликозилирования представляют собой устойчивые формы с периодом полураспада от нескольких месяцев до нескольких лет. Накопление конечных продуктов гликозилирования изменяет структуру и функциональные свойства миокардиоцитов и матрикса, при этом увеличивается жесткость миокарда и нарушается диастолическая функция левого желудочка сердца (ДФЛЖ).

Под ДФЛЖ следует понимать способность левого желудочка заполняться кровью во время диастолы. Нарушение ДФЛЖ при СД в большинстве случаев обусловлено повышенной жесткостью (ригидностью) миокарда и не только предшествует снижению сократительной функции у 30% больных СД, но и может явиться самостоятельной причиной развития недостаточности кровообращения. Поэтому для оценки реального состояния миокарда у больных СД необходимо изучать не только сократительную (систолическую) способность, но и ДВЛМ. Современным неинвазивным методом исследования ДФЛЖ является метод импульсно-волновой доплерэхокардиографии, с помощью которого определяют параметры трансмитрального кровотока. Нарушение трансмитрального кровотока у больных СД является ранним маркером нарушения ДФЛЖ.

Недостаточное энергообеспечение миокарда является причиной компенсаторного развития гиперкинетического типа кровообращения, направленного на устранение энергетического дефицита. Повышение гемодинамической нагрузки сопровождается формированием ГЛЖ сердца. У больных СД 2-го типа даже при отсутствии АГ ГЛЖ выражена в большей степени, чем у пациентов с 1-м типом диабета, так как в условиях гиперинсулинемии биосинтез белка в кардиомиоцитах усилен. Однако в условиях энергетического и пластического дефицита ГЛЖ имеет неполноценный характер, что связано с преобладанием образования фиброзных элементов. Поэтому увеличение массы миокарда не сопровождается усилением сократительной способности сердца. Указанные особенности ГЛЖ усиливают жесткость миокарда и ухудшают ДФЛЖ.

По мере увеличения длительности заболевания к нарушениям метаболизма и энергообеспечения миокардиоцитов присоединяются дополнительные патогенетические факторы, которые ухудшают условия функционирования сердечной мышцы. Среди них следует отметить поражение микроциркуляторного русла, атеросклероз коронарных артерий, вегетативную автономную нейропатию и АГ. В наибольшей степени эти факторы выражены у больных СД 2-го типа, которые часто имеют длительный анамнез сопутствующих ИБС и гипертонической болезни, определяющих более выраженные и стойкие нарушения с ухудшением сократительной способности миокарда и снижением сердечного выброса.

5.5. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭОПЖ) относятся к группе гастроэнтеропанкреатических новообразований и могут развиваться из разных нейроэндокринных клеток панкреатических островков. Нейроэндокринные клетки обладают следующими признаками: 1) вырабатывают нейротрансмиттеры, нейромодуляторы или нейропептиды; 2) имеют большое количество секреторных гранул, из которых экзоцитозом выделяются гормоны в ответ на внешние стимулы; 3) не имеют аксонов и синапсов.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ относятся к редким новообразованиям с частотой 1–2 случая на 1 млн населения в год и составляют примерно $\frac{1}{3}$ случаев всех нейроэндокринных образований, чаще выявляются у лиц 30–60-летнего возраста обоего пола. Из НЭОПЖ наиболее часто встречаются инсулинома и гастринома.

Код по МКБ-10: С25 — Злокачественные новообразования поджелудочной железы, С25.0 — головки, С25.1 — тела, С25.2 — хвоста, С25.3 — протока, С25.4 — островковых клеток поджелудочной железы, С25.7 — других частей поджелудочной железы, С25.8 — Поражение поджелудочной железы, которое выходит за пределы указанных анатомических частей, С25.9 — неуточненное, D13 — Доброкачественное новообразование островковых клеток поджелудочной железы, E16 — Гиперплазия панкреатических островковых клеток с гиперсекрецией глюкагона, E34 — Карциноидный синдром.

Инсулинома

Инсулинома — разновидность опухоли ПЖ, развивающаяся из базофильных инсулоцитов (β -клеток) панкреатических островков и продуцирующая избыточное количество инсулина. Она составляет почти 80% всех известных гормональных новообразований ПЖ, но общая частота инсулином невелика — 1–2 случая на 1 млн населения в год. У женщин инсулинома встречается в 2 раза чаще, чем у мужчин.

Инсулиномы могут быть как одиночными (обычно спорадические формы), так и множественными (наследственно обусловленными), что создает диагностические сложности до операции, а также во время оперативного вмешательства. Инсулиномы локализируются в ПЖ, но в 1–2% могут развиваться из эктопированной ткани. Внепанкреатическая локализация инсулином обнаруживалась в стенках желудка, ДПК, желчного пузыря, тонкой кишки, в сальнике, воротах селезенки.

У большинства больных инсулинома бывает доброкачественной (80–90%), у 10–20% имеет признаки злокачественного роста. Озлокачествление происходит по мере роста опухоли. Инсулиномы, диаметр которых превышает 2–3 см, чаще злокачественны. Метастазирование обычно происходит в печень.

Патогенез. Инсулинома является одной из причин синдрома органического гиперинсулинизма, для которого характерны гипогликемические состояния натошак.

Органический гиперинсулинизм отличается от функционального тем, что развивается на основе морфологических структур, вырабатывающих в большом количестве инсулин (инсулинома, аденоматоз и гиперплазия островково-клеточных элементов — неэпидиобластоз).

Несмотря на очень яркую клиническую картину органического гиперинсулинизма, в лечебной практике нередки случаи неправильной диагностики, когда устанавливаются такие диагнозы, как нарушение мозгового кровообращения, диэнцефальный синдром, эпилепсия, алкогольное опьянение.

Инсулинома является нередкой составной структурой синдрома МЭН I, который включает в себя гормонально-активные опухоли ОЩЖ, аденогипофиза, коры надпочечника и ЩЖ. Инсулинома может развиваться на фоне диабета и стать причиной его лабильного течения.

Гиперинсулинизм усиливает фиксацию гликогена в печени и мышцах, приводя к развитию гипогликемии при отсутствии

своевременного приема пищи. Недостаточное снабжение головного мозга основным энергетическим субстратом первоначально сопровождается функциональными неврологическими нарушениями (признаки нейрогликопении), а затем — необратимыми морфологическими изменениями ЦНС с развитием цереброастении и снижением интеллекта. При гипогликемии включается защитная адаптивная реакция организма, направленная на устранение энергетического дефицита. Она обеспечивается активацией вегетативного отдела нервной системы, контринсулярных механизмов и проявляется нейрогенными (вегетативными) симптомами: адренергическими и холинергическими. В ряде случаев такая реакция оказывается достаточной для самокупирования приступов гипогликемии, так как повышение продукции катехоламинов приводит к усилению гликогенолиза в печени и мышцах и компенсаторному повышению уровня глюкозы в крови, но чаще не может обеспечить долговременный эффект. Результатом длительного энергетического дефицита клеток коры головного мозга является их отек и развитие гипогликемической комы.

Последовательность изменений в организме при снижении уровня гликемии выглядит следующим образом: при уровне гликемии 4,9—3,8 ммоль/л — происходит изменение электрической активности головного мозга; при уровне 3,7—3,3 ммоль/л — выброс контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста); при уровне 3,2—2,8 ммоль/л — стимуляция вегетативной нервной системы; менее 2,8 ммоль/л — появляются симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопенические симптомы). При быстром снижении уровня глюкозы в крови нейрогенные и нейрогликопенические симптомы могут появиться одновременно.

Клиническая картина. Характеризуется большим разнообразием при отсутствии специфических симптомов, что служит одной из главных причин поздней диагностики. При этом анамнез болезни может исчисляться годами.

Из многообразия клинических проявлений можно выделить три группы симптомов, характерных для инсулиномы: 1) психоневрологические симптомы — дезориентация, снижение умственной трудоспособности, головокружение, снижение памяти, странное поведение, речевые и двигательные нарушения, потеря профессиональных навыков, снижение или потеря чувствительности, амнезия, судороги, параличи, диплопия, кома, патологические рефлексy

Бабинского, Россолимо и др.; 2) кардиоваскулярные симптомы — сердцебиения, боли в области сердца, бледность или гиперемия кожных покровов; 3) гастроинтестинальные симптомы — чувство острого голода, тошнота, рвота. Подавляющее большинство симптомов являются проявлением остро возникшей нейрогликопении и вегетативной адренергической реакции (см. «Сахарный диабет. Гипогликемическая кома»).

Для инсулиномы характерны приступы гипогликемии в ранние утренние часы после продолжительного перерыва в приеме пищи. Часто больные просыпаются с трудом, длительное время дезориентированы, односложно отвечают на простейшие вопросы или просто не вступают в контакт с окружающими. Обращает на себя внимание спутанность или невнятность речи, однотипные повторяющиеся слова и фразы, ненужные однообразные движения. Больного могут беспокоить головная боль и головокружение, парестезии губ, снижение остроты зрения, потливость, ощущение внутренней дрожи или озноб. Возможны эпизоды психомоторного возбуждения и эпилептиформные припадки. На ранней стадии гипогликемии могут иметь место такие симптомы, как чувство голода и пустоты в желудке, связанные с реакцией гастроэнтеральной системы.

По мере углубления патологического процесса появляются оглушенность и дезориентация, тремор рук, диплопия, анизокория, усиленное потоотделение, гиперемия или бледность кожных покровов, повышение сухожильных рефлексов, мышечные подергивания. В дальнейшем наступает потеря сознания, развиваются судороги (тонические и клонические), тризм, наступает угнетение сухожильных рефлексов, появляются симптомы орального автоматизма, может развиваться кома с поверхностным дыханием, гипотермией, мышечной атонией, отсутствием реакции зрачков на свет. Развившееся расстройство сознания может быть купировано своевременным внутривенным введением глюкозы. Вследствие ретроградной амнезии о характере приступа больные, как правило, рассказать не могут.

Длительность приступов гипогликемии различна — от нескольких минут до многих часов. Нередко больные сами чувствуют симптомы-предвестники и принимают сахар или другую богатую углеводами пищу. Из-за необходимости частого употребления пищи они нередко страдают ожирением.

Даже у одного и того же больного степень снижения гликемии различна в разные дни. Частота развития приступов также варьи-

рует. У одних больных выявляется определенная периодичность, у других — приступы очень редкие и беспорядочные.

С увеличением длительности заболевания состояние больных в межприступный период значительно меняется в связи с нарушениями высших корковых функций ЦНС. Филогенетически молодые отделы мозга наиболее чувствительны к энергетическому голоданию, поэтому быстро развиваются изменения интеллектуальной и поведенческой сфер: ухудшается память, снижается способность к концентрации внимания и умственная трудоспособность, постепенно утрачиваются профессиональные навыки, появляются приступы раздражительности, негативизм, агрессия. Появление тех или иных симптомов и их выраженность в определенной степени зависят от характерологических особенностей человека и конституциональной организации ЦНС.

Диагностика. В диагностике инсулиномы помогает выделение наиболее постоянного признака — триады Уиппла: развитие нервно-психических нарушений натощак или после физической нагрузки; резкое снижение уровня сахара в крови ($< 2,8$ ммоль/л); купирование приступа введением глюкозы или приемом сахара.

К методам *лабораторной диагностики* относятся: определение содержания глюкозы в крови натощак и во время приступа; исследование динамики гликемии в ходе проведения диагностических проб с L-лейцином, глюконатом кальция и др.; определение уровня C-пептида, ИРИ.

Основным методом функциональной диагностики является проба с трехдневным (72-часовым) голоданием с ежечасным или трехчасовым определением уровня глюкозы (при возможности также ИРИ и C-пептида) в крови. Проба с голоданием является методом провокации триады Уиппла и считается положительной при появлении лабораторных изменений (снижение уровня глюкозы в крови менее $2,8$ ммоль/л) и клинических симптомов гипогликемии, которые купируются внутривенным введением раствора глюкозы. Положительный результат подтверждает органический характер гипогликемии. Чувствительность пробы с голоданием в выявлении органического гиперинсулинизма (проведенной в период до 24 ч) составляет 90%. В большинстве случаев содержание глюкозы в крови при инсулиноме уменьшается в течение 12–18-часового голодания до уровня менее 3 ммоль/л, что ниже уровня, который бывает у здоровых людей.

Определение ИРИ и C-пептида помогает при подозрении на артифициальный характер гипогликемии, вызванной введением

инсулина или приемом ПСМ. У больных с инсулиномой уровни ИРИ и С-пептида стабильно высокие.

Другие пробы, упомянутые выше, помогают в выявлении инсулиномы, но не исключают ее наличие в случае получения нормальных результатов.

При положительной пробе с голоданием проводят *топическую диагностику* опухоли с использованием УЗИ, КТ, МРТ, селективной ангиографии, чрескожной чреспеченочной катетеризации ветвей воротной вены, сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов, эндоскопического УЗИ, панкреатикоскопии с биопсией.

Сложность выявления инсулиномы и места их локализации определяется небольшими размерами опухоли, малым различием плотности опухоли и окружающей железистой ткани, возможностью эктопического расположения (1–2% случаев). Кроме того, в 10% случаев могут иметь место множественные опухоли.

Отрицательные результаты (отсутствие опухоли), полученные при проведении УЗИ, КТ и МРТ, не исключают наличие инсулиномы.

С помощью селективной артериальной ангиографии при введении рентгеноконтрастных веществ выявляются преимущественно большие опухоли (> 2 см), имеющие обильную васкуляризацию.

Чрескожная чреспеченочная катетеризация ветвей воротной вены с взятием проб крови, взятых из разных мест системы воротной вены, и последующее определение содержания инсулина и С-пептида в полученных пробах позволяют высказаться о наиболее вероятной зоне локализации инсулиномы.

До 90% нейроэндокринных опухолей имеют соматостатиновые рецепторы. Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов проводится радиоактивным синтетическим препаратом соматостатина — ^{111}In -октреотидом (октреоскан) и позволяет не только осуществлять топическую диагностику опухолей и их метастазов, но и послеоперационный контроль за радикальностью хирургического лечения.

Важным диагностическим методом является интраоперационная эксплорация, позволяющая обнаружить новообразование и метастазы, которые до операции выявить не удалось.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальный диагноз проводится с другими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися развитием гипогликемических состояний натошак: 1) незидиобластоз и микроаденоматоз ПЖ; 2) гипогликемические

состояния вследствие приема алкоголя и лекарственных средств (инсулин, ПСМ, меглитиниды, пентамидин, хинин, сульфаниламиды, салицилаты и др.); 3) заболевания с тяжелой органной недостаточностью (сердечная, почечная, печеночная, сепсис); 4) крупные мезенхимальные опухоли (утилизируют глюкозу); 5) недостаточность коры надпочечников.

Алгоритм действий зависит от результатов основных лабораторных показателей. При концентрации глюкозы в крови натощак более 3,8 ммоль/л и отсутствии убедительных данных за гипогликемические состояния в анамнезе диагноз инсулиномы можно исключить. При концентрации глюкозы в крови натощак 2,8–3,8 ммоль/л, а также более 3,8 ммоль/л в сочетании с гипогликемиями в анамнезе проводят пробу с голоданием. Отрицательные результаты исключают наличие инсулиномы. При положительном результате (и отсутствии других опухолей, нарушений функции печени, почек, сердечной и надпочечниковой недостаточности) определяют локализацию опухоли с использованием методов топической диагностики, указанных выше.

Выявить искусственный характер гипогликемии позволяет определение ИРИ, С-пептида и метаболитов ПСМ. Низкий уровень ИРИ и С-пептида свидетельствуют о сопутствующей патологии либо о приеме лекарственных средств (не сахароснижающих). Сочетание высокого уровня ИРИ с низким уровнем С-пептида характерно для введения экзогенного инсулина. Высокие уровни ИРИ и С-пептида могут быть проявлением не только инсулиномы, но и следствием приема ПСМ. В этом случае определяют содержание метаболитов ПСМ в моче.

В ситуациях, когда при лабораторно подтвержденном диагнозе органического гиперинсулинизма выявить новообразование (инсулиному) не удалось, проводят диагностическую пункционную биопсию ПЖ (чрескожную или лапароскопическую). Последующее морфологическое исследование дает возможность выявить другие причины органического гиперинсулинизма — незидиобластоз, микроаденоматоз ПЖ.

Лечение. Наиболее радикальный и оптимальный метод лечения — хирургическое лечение путем энуклеации, или парциальной резекции ПЖ. При злокачественной инсулиноме резекция ПЖ сочетается с лимфодиссекцией и удалением видимых регионарных метастазов (чаще в печени).

При невозможности удаления опухоли и при неэффективности оперативного лечения проводится симптоматическая терапия,

направленная на профилактику (частый дробный прием углеводистой пищи, диазоксид в дозе 100–600 мг/сут) и купирование гипогликемических состояний (внутривенное введение глюкозы или глюкагона).

Если результаты сканирования с октреотидом положительные, то назначают синтетические аналоги соматостатина — октреотид, ланреотид. Эти препараты обладают антипролиферативной активностью и угнетают не только секрецию гормона роста, но и инсулина, серотонина, гастрина, глюкагона, секретина, мотилина, ВИП, ПП.

Октреотид применяют в дозах 100–600 мкг в день в виде подкожных инъекций. Препараты октреотида пролонгированного действия — октреотид-депо или ланреотид (*Соматулин*) дают длительный эффект в течение 2–4 недель. Препарат вводят внутримышечно 2 раза в месяц каждую вторую и четвертую неделю месяца.

При подтверждении злокачественного характера инсулиномы показана химиотерапия стрептозотоцином, действие которого заключается в избирательном разрушении β -клеток ПЖ.

Диспансерное наблюдение. Ведение пациентов осуществляют эндокринолог и хирург, при необходимости совместно с онкологом. После радикально выполненного лечения любых нейроэндокринных образований ПЖ необходимо динамическое наблюдение с ежегодным контролем для исключения рецидива и метастазов (гормональное обследование, УЗИ печени, по показаниям КТ/МРТ органов брюшной полости).

Прогноз. При своевременном радикальном лечении инсулиномы прогноз благоприятный. У большинства прооперированных больных (85–90%) наступает стойкое выздоровление. Без радикального лечения прогноз неблагоприятный. Во время гипогликемической комы возможен летальный исход.

Гастронома (синдром Золлингера—Эллисона)

Гастронома — сложная гормонально-активная опухоль, продуцирующая гастрин, серотонин, инсулин, АКТГ и другие гормоны, клинические проявления которой связаны с преимущественной продукцией гастрина и представлены триадой, описанной Р. Золлингером и Е. Эллисоном: 1) выраженная гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками желудка; 2) рецидивирующие пептические язвы; 3) неинсулинпродуцирующая опухоль ПЖ. По частоте встречаемости гастронома (синдром Золлинге-

ра—Эллисона — СЗЭ) стоит на втором месте после инсулиномы (0,5–1,5 случая на 1 млн населения). Она выявляется у 1,1% больных язвенной болезнью ДПК, в 18,9% случаев — неэффективного оперативного лечения пептической язвы и чаще других НЭОПЖ выявляется при синдроме МЭН I.

Гастрономы располагаются чаще всего в ПЖ (65–75%), но могут локализоваться и в стенке антрального отдела желудка или ДПК (10–15%). Еще реже встречается экстраинтестинальное расположение (5%) с локализацией в печени, воротах селезенки, в жировой клетчатке и лимфоузлах в области головки ПЖ и ДПК, сальнике, брыжейке кишки, печеночно-двенадцатиперстной связке, яичниках.

Размеры гастрином различны, но масса опухоли редко превышает 1 г, что затрудняет ее поиск во время операции. Более чем в 50% случаев гастриномы бывают множественными. В 75% случаев гастринома представлена злокачественной метастазирующей опухолью.

Классификация (по Симоненко В.Б., 2000)

- ◆ 1-й тип — спорадическая (несемейная) форма с клиническими проявлениями СЗЭ.
- ◆ 2-й тип — генетическая форма как составная часть множественной эндокринной неоплазии (МЭН I) с симптоматикой СЗЭ.
- ◆ 3-й тип — злокачественная форма.

Патогенез. Длительная гипергастринемия ведет к гиперплазии париетальных клеток желудка и выраженной гиперпродукции соляной кислоты с развитием пептической язвы, характеризующейся агрессивным течением с резистентностью к медикаментозному лечению. Попадание большого количества соляной кислоты в кишечник ведет к выделению секретина, который обуславливает такой симптом, как диарея.

Клиническая картина. Первые признаки заболевания нередко выявляются в юношеском и даже в детском возрасте. Больные предъявляют жалобы на боли в эпигастральной области, отрыжку, изжогу, похудание, слабость, судороги.

При физикальном обследовании следует обратить внимание на астенический тип телосложения и болезненность при пальпации эпигастральной области.

Предположение о СЗЭ возникает при бурно протекающей язвенной болезни с повторными кровотечениями, перфорациями и упорными рецидивами язвы после резекции желудка, ваготомии

или сочетания этих операций. Агрессивность СЗЭ проявляется также в полном отсутствии эффекта от обычного консервативного лечения язвенной болезни и в незаживающей пептической язве гастроэнтероанастомоза.

Подозрение на СЗЭ должно усилиться при наличии диареи, которая развивается не менее чем у одной трети больных. Это приводит к электролитным нарушениям и исхуданию. У 7–10% больных диарея является ведущим симптомом при отсутствии язвы ДПК, развитие которой происходит в более поздний период времени.

Диагностика. При выявлении у больного вышеописанных клинических симптомов необходимо провести ряд лабораторных и инструментальных исследований.

Методы лабораторной диагностики гастриномы: определение гастрина крови, определение кислой желудочной секреции (КЖС) и рН желудочного сока.

Основной лабораторный диагностический критерий гастриномы — повышенный (как минимум в три раза) уровень гастрина, который должен быть исследован в различные дни. Нормальным считается уровень общего гастрина в плазме крови натощак до 60 пг/мл.

Умеренное повышение уровня гастрина может наблюдаться при гиперплазии G-клеток антрального отдела желудка (псевдо-СЗЭ), опухолях ОШЖ, застое в желудке при пилородуоденальном стенозе, почечной недостаточности, медикаментозном подавлении желудочной секреции, у больных после обширной резекции тонкой кишки. В таких случаях проводят специальные тесты, провоцирующие выброс в кровь гастрина: с секретинном, с внутривенной инфузией кальция, секретин-кальциевую стимуляцию, пищевую пробу.

В практическом отношении наиболее прост, доступен и удобен тест с секретинном, за 7 дней до проведения которого отменяют ингибиторы протонной помпы (омепразол), а за 12 ч — блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов. После определения базального уровня гастрина внутривенно вводится препарат секретина из расчета 1–2 ЕД/кг массы тела. При СЗЭ уровень гастрина повышается не менее чем на 50% и составляет не менее 100–200 пг/мл по сравнению с базальным уровнем, чего не происходит у здоровых лиц, у больных язвенной болезнью и при псевдо-СЗЭ.

У больных с гастриномой при исследовании КЖС выявляется повышение базальной желудочной секреции более 15 ммоль/л и уровня ночной желудочной секреции за 12 ночных часов более 300 мл. При значениях рН желудочного сока более 2,5 диагноз гастриномы можно исключить.

После лабораторного подтверждения гипергастринемии проводится топическая диагностика опухоли с определением ее локализации, множественности, признаков злокачественности, отдаленных метастазов.

Методы топической диагностики гастриномы: рентгеновское исследование ЖКТ, селективная артериальная ангиография, чрескожная чреспеченочная катетеризация ветвей воротной вены с селективным забором крови из разных участков портальной системы для определения уровня гастрина, скintiграфия соматостатиновых рецепторов с ^{111}In -октреотидом, эндоскопическое УЗИ, КТ, МРТ. Обязательно проводится фиброгастродуоденоскопия, во время которой определяется локализация, размеры язвы, оценивается состояние слизистой оболочки антрального отдела желудка. В стенке ДПК могут быть обнаружены небольшие гастриномы.

Методами визуализации первой очереди являются скintiграфия соматостатиновых рецепторов или КТ/МРТ, и лишь после исключения метастазов с помощью указанных методов проводят эндоскопическое УЗИ. При наличии метастазов выполняют прицельную биопсию и морфологическое исследование.

При необходимости проводят диагностическую лапароскопию и лапаротомию с интраоперационным УЗИ и прицельной биопсией. Последовательно проведенные интраоперационная пальпация ПЖ и окружающих ее тканей, а также УЗИ могут выявить небольшие гастриномы и избрать целесообразный вид оперативного вмешательства или определить план дальнейшей диагностики.

Дифференциальная диагностика гастриномы проводится с язвенной болезнью ДПК, гиперплазией G-клеток антрального отдела желудка (псевдо-СЗЭ), опухолями ОЩЖ, стенозом пилородуоденальной области, почечной недостаточностью, с состоянием после обширной резекции тонкой кишки, с синдромом короткой толстой кишки, с гастритом, обусловленным *Helicobacter pylori*, с пернициозной анемией, с хроническим эрозивным гастритом.

Дифференциально-диагностическими признаками гастриномы являются: 1) диарея у больных с язвой ДПК; 2) упорно сохраняющаяся или быстро рецидивирующая язва ДПК, несмотря на активно проводимое лечение антагонистами H_2 -рецепторов желудка и омепразолом; 3) низкие язвы — в ДПК и тощей кишке; 4) множественные, атипично протекающие язвы ДПК; 5) рецидив язвы после, казалось бы, адекватно сделанной операции — резекции желудка, ваготомии; 6) хронический гиперацидный гастрит с очень высоким уровнем КЖС (> 100 ммоль/л).

Лечение. Показано оперативное лечение. При солитарной доброкачественной гастриноме проводится энуклеация опухоли, при необходимости выполняют резекцию ПЖ, желудка и ДПК в зависимости от локализации гастриномы. При наличии метастазов в печень и лимфатические узлы проводят их хирургическое удаление, если это представляется возможным. При тотальном поражении печени одним из методов лечения является трансплантация печени, выживаемость после которой в течение первого года составляет 53%. Возможно устранение метастатических очагов путем введения в них криопроб, вызывающих локальный некроз опухоли (криохирургический метод).

В неоперабельных случаях и в ситуациях, когда локализацию опухоли установить не удалось, проводят медикаментозное лечение. Лечение злокачественных гастрином начинают с назначения пролонгированной формы октреотида, при неэффективности которого к терапии последовательно добавляют α -интерферон и химиопрепараты (стрептозотоцин, 5-фторурацил, доксорубицин).

Для симптоматического лечения язвы используют ингибиторы протонного насоса (омепразол до 60–80 мг в день), которые уменьшают обмен протонов на ионы калия в париетальных клетках желудка, что приводит к снижению базального и стимулированного уровня секреции.

Прогноз. При хирургическом удалении гастриномы без метастазов пятилетняя выживаемость составляет 50%, при метастазах в печень — 30%.

Редкие нейроэндокринные опухоли

Редкие НЭОПЖ встречаются с частотой от 1 до 10 случаев на 1 млн населения. Краткая характеристика редких НЭОПЖ представлена в табл. 5.32.

Тестовые задания к главе 5

1. Причиной развития СД 1-го типа является:

1. Гиалиноз β -клеток
2. Амилоидоз β -клеток
3. Апоптоз β -клеток
4. Инсулинорезистентность
5. Аутоиммунная деструкция β -клеток

Правильный ответ: 5

Краткая характеристика редких нейроэндокринных опухолей

Опухоль	Источник образования	Первичный гормональный эффект	Характерные клинические симптомы	Диагностика	Лечение
1	2	3	4	5	6
Глюкагонома	α -клетки	Гликогенолитическое и липолитическое действие	Сахарный диабет, некротическая мигрирующая эритема, буллезный дерматит, венозный тромбоз и легочная эмболия, анемия, понос, похудание. Редко — боли в животе, диарея (10%). Возможно малосимптомное течение	Повышение глюкозы в плазме крови более 500 мг/мл (проба с толбутамидом и аргинином), повышение ОХС, гипопротеинемия. Топическая диагностика (см. выше) — выявляется большая опухоль, в 80% случаев с метастазами, в 10% случаев — мультицентрическая	Оперативное лечение — удаление опухоли и метастазов. Симптоматическое лечение — пролонгированные формы октреотида. При метастазах — α -интерферон (интрон) + химиотерапия
Випома	δ 1-клетки	Массивная секреция жидкости и электролитов тонкой кишки, вазодилаторный эффект, ингибирование секреции соляной кислоты	Тяжелая водная диарея, дегидратация, гиперкалиемия, гипокалиемия, обезвоживание, похудание. В 50% случаев — схват-	Диурез не менее 3 л в сутки. Гипокалиемия и мышечная слабость, гиперкальциемия, не связанная с уровнем паратгормона. Высокий уровень VIP. Топи-	Восполнение водного дефицита, введение препаратов калия, сульфата магния, НПВС или преднизолон 30 мг/сут, лечение сандо-

Продолжение ⇨

Продолжение табл. 5.32

1	2	3	4	5	6
Соматостатинома	δ-клетки	Ингибирует секрецию инсулина, гастрина, серотонина, ПП	кообразные боли в животе. В 20% — приливы в области лица	чекская диагностика (см. выше) — крупная опухоль, чаще в хвосте ПЖ, в 60–80% случаев с метастазами	статином. После компенсации ВЭБ — оперативное лечение (часто невозможно). При метастазах — α-интерферон (интрон) + химиотерапия
		Ингибирует секрецию инсулина, гастрина, серотонина, ПП	Сахарный диабет, понос, стеаторея, камни в желчных протоках, похунение	Повышение уровня соматостатина в плазме крови (норма 50 мг/мл). Топическая диагностика (см. выше) — крупная опухоль, чаще в головке ПЖ, возможны метастазы	Оперативное лечение — удаление опухоли и метастазов. При метастазах — химиотерапия (стрептозоцин, 5-фторурацил, дикарбазин, доксорубин)
Панкреатическая кортикотропинома	АКТГ-подобный пептид	Гиперкортизолизм	Проявление синдрома Иценко—Кушинга, высокая потенция злокачественности	Лабораторные данные и функциональные пробы — характерны для АКТГ-эктопированного синдрома. Топическая диагностика (см. выше) — опухоль, чаще в легком, бронхах, тимусе, ПЖ, часто метастазы в печени	Оперативное лечение малвероятно, т.к. часто имеются метастазы. Назначают блокаторы стероидогенеза в надпочечниках (метирапон, момит, хлоритан, митотан, элиптин).

Панкреатическая паратиреома	Эктопический ПТТ	Гиперкальциемия	Общая и мышечная слабость, быстрая беспричинная утомляемость, остеопороз	Гиперкальциемия, нефролитиаз, нефрокальциноз (исключить гиперпаратиреоз визуализацией ОЦЖ). Топическая диагностика (см. выше) — очаговое образование в ПЖ, могут быть метастазы	Эффективность — часто низкая Принципы лечения — как при других редких НЭОПЖ. При возможности — удаление опухоли
Панкреатическая нейротензинома	Панкреатический полипептид	Гипокалиемия, умеренная гипергликемия	Гипотензия, тахикардия, диарея; часто бессимптомное образование	Потеря веса, общая и мышечная слабость. Гипокалиемия, умеренная гипергликемия. Топическая диагностика (см. выше) — очаговое образование в ПЖ, могут быть метастазы	Принципы лечения — как при других редких НЭОПЖ. При возможности — удаление опухоли
Пипома	Панкреатический полипептид	Водно-электролитные нарушения	Диарея, боли в верхней половине живота, обезвоживание	Повышенный уровень ПП в плазме крови. При опухоли секреция ПП не подавляется атропином. Топическая диагностика	Принципы лечения — как при других редких НЭОПЖ. При возможности — удаление опухоли

Продолжение ⇨

Окончание табл. 5.32

1	2	3	4	5	6
Карциноид	Энтерохромафинные клетки	Гиперпродукция серотонина, усиление моторики	Приливы крови к лицу и туловищу, понос, бронхоконстрикция, правосторонний фиброз эндокарда	<p>(см. выше) — опухоль более 5 см, в 70% случаев — с метастазами</p> <p>Повышение уровня серотонина в крови и 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГОИУК) в моче. Топическая диагностика (см. выше) — очаговое образование с метастазами в 42%</p>	<p>Оперативное лечение — удаление опухоли (энуклеация, резекция железы) и метастазов. При неоперабельной опухоли — аналогичи соматостатина при положительных результатах сканирования, α-интерферон — при отрицательном результате сканирования. Симптоматическое лечение — антагонисты гистамина (блокаторы H_1- и H_2-рецепторов: циметидин, дифенгидрамин), антагонисты серотонина (ципрогептадин и метисергид).</p>

При метастазах — химиотерапия (5-фторурацил, циклофосфамид, доксорубин, метотрексат). Перспективный метод — химиоэмболизация метастазов опухоли в печень при катетеризации печеночной артерии

2. В патогенезе СД 1-го типа играет роль:
1. Снижение количества рецепторов к инсулину
 2. Избыточное образование гормональных антагонистов инсулина
 3. Избыточное образование негормональных антагонистов инсулина
 4. Ничего из перечисленного
 5. Все перечисленное

Правильный ответ: 4

3. В патогенезе СД 2-го типа играет роль:
1. Воспалительные процессы в ПЖ
 2. Аутоиммунная деструкция β -клеток
 3. Инсулинорезистентность
 4. Ничего из перечисленного
 5. Все перечисленное

Правильный ответ: 3

4. Удельный вес СД в структуре общей заболеваемости составляет:
1. До 5%
 2. 5–10%
 3. 11–15%
 4. 16–20%
 5. Более 20%

Правильный ответ: 1

5. Сахарный диабет занимает в структуре смертности населения следующее место:
1. Первое
 2. Второе
 3. Третье
 4. Четвертое
 5. Пятое

Правильный ответ: 3

6. Взаимосвязь СД 1-го типа с гаплотипами системы HLA:
1. Отсутствует
 2. Имеется

Правильный ответ: 2

7. Взаимосвязь СД 2-го типа с гаплотипами системы HLA:

1. Не доказана
2. Доказана

Правильный ответ: 1

8. Диагностическим лабораторным критерием СД является уровень глюкозы в капиллярной крови натощак:

1. $\geq 11,1$ ммоль/л
2. ≥ 10 ммоль/л
3. $\geq 7,8$ ммоль/л
4. ≥ 7 ммоль/л
5. $\geq 6,1$ ммоль/л

Правильный ответ: 5

9. Диагностическим лабораторным критерием СД является уровень глюкозы в капиллярной крови через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы:

1. $\geq 7,8$ ммоль/л
2. $\geq 9,1$ ммоль/л
3. ≥ 10 ммоль/л
4. $\geq 11,1$ ммоль/л
5. ≥ 14 ммоль/л

Правильный ответ: 4

10. При проведении ОГТТ нагрузка глюкозой для взрослых составляет:

1. 25 г глюкозы
2. 50 г глюкозы
3. 75 г глюкозы
4. 100 г глюкозы
5. 125 г глюкозы

Правильный ответ: 3

11. В подавляющем большинстве случаев инсулинорезистентность обусловлена:

1. Ожирением
2. Длительным приемом глюкокортикоидов
3. Хроническими стрессами
4. Генетическими причинами
5. Длительным приемом тиазидовых диуретиков

Правильный ответ: 1

12. В каком случае проводится ОГТТ?

1. Отсутствие клинических симптомов диабета и повышение гликемии натощак более 6,1 ммоль/л
2. Отсутствие клинических симптомов диабета и повышение гликемии натощак более 5,5 ммоль/л, но не выше 6,7 ммоль/л
3. Отсутствие клинических симптомов диабета и повышение гликемии натощак более 5,5 ммоль/л, но не выше 6,1 ммоль/л

Правильный ответ: 3

13. Какой из факторов не влияет на показатели ОГТТ?

1. Возраст после 60 лет
2. Беременность
3. Прием пероральных контрацептивов
4. Прием глюкокортикоидов
5. Прием индапамида

Правильный ответ: 5

14. Гипергликемия лежит в основе:

1. Осмотического диуреза
2. Глюкозурии
3. Дегидратации
4. Потери электролитов
5. Всего перечисленного

Правильный ответ: 5

15. При абсолютной инсулиновой недостаточности плазменный уровень С-пептида:

1. Резко понижен или не определяется
2. Повышен
3. Нормальный
4. Возможен любой вариант из перечисленных выше в зависимости от клинической ситуации

Правильный ответ: 1

16. При сахарном диабете 2-го типа плазменный уровень С-пептида:

1. Резко понижен или не определяется
2. Повышен
3. Нормальный
4. Возможен любой вариант из перечисленных выше в зависимости от клинической ситуации

Правильный ответ: 4

17. При сахарном диабете 2-го типа склонность к развитию кетоацидоза:

1. Имеется
2. Отсутствует

Правильный ответ: 2

18. Легкой степени тяжести СД соответствует ситуация:

1. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается инсулинотерапией, отсутствуют любые осложнения СД
2. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается сочетанием диеты с ТСП, отсутствуют любые осложнения СД
3. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается одной диетой, отсутствуют любые осложнения СД
4. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается одной диетой, имеется диабетическая макроангиопатия
5. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается сочетанием диеты с ТСП, имеется автономная форма ДНр

Правильный ответ: 3

19. Средней степени тяжести СД соответствует ситуация:

1. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается диетой, отсутствуют любые осложнения СД
2. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается инсулинотерапией, имеется ДН на стадии протеинурии
3. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается сочетанием диеты и сахаропонижающего препарата, имеется нераспознаваемая гипогликемия
4. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается сочетанием диеты и сахаропонижающего препарата, имеется кардиоваскулярная форма диабетической автономной нейропатии
5. Адекватная компенсация углеводного обмена достигается сочетанием диеты и сахаропонижающего препарата, отсутствуют любые осложнения СД

Правильный ответ: 5

20. Тяжелой степени сахарного диабета не соответствует клиническая ситуация:

1. Имеется сенсорная форма ДНр
2. Имеется препролиферативная стадия ДР

3. Имеется кардиоваскулярная форма автономной нейропатии
4. Имеется СДС
5. Имеется нефропатия на стадии протеинурии

Правильный ответ: 1

21. Риск развития и прогрессирования диабетической микроангиопатии повышен, если:
1. $\text{HbA}_{1c} > 5,5\%$
 2. $\text{HbA}_{1c} > 6\%$
 3. $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$
 4. $\text{HbA}_{1c} > 7\%$
 5. $\text{HbA}_{1c} > 7,5\%$

Правильный ответ: 5

22. Риск развития и прогрессирования макроангиопатии у больных сахарным диабетом повышен, если:
1. $\text{HbA}_{1c} > 5\%$
 2. $\text{HbA}_{1c} > 5,5\%$
 3. $\text{HbA}_{1c} > 6\%$
 4. $\text{HbA}_{1c} > 6,5\%$
 5. При всех перечисленных значениях

Правильный ответ: 4

23. Пролиферативная стадия ДР диагностируется при выявлении:
1. Новообразованных сосудов сетчатки
 2. Микроаневризм сосудов сетчатки
 3. «Твердых» экссудатов
 4. «Мягких» экссудатов
 5. Макулопатии

Правильный ответ: 1

24. При ДН на стадии микроальбуминурии суточная потеря белка с мочой составляет:
1. Менее 20 мг
 2. Менее 30 мг
 3. 20–200 мг
 4. 30–300 мг
 5. Более 300 мг

Правильный ответ: 4

25. При выявлении ДН на стадии микроальбуминурии к проводимой терапии необходимо добавить:

1. Глюкокортикоиды
2. Аспирин
3. β -блокаторы
4. Антагонисты кальция
5. Ингибиторы АПФ

Правильный ответ: 5

26. Нефропротективное действие при СД оказывает:

1. Назначение аспирина
2. Назначение тиклопидина
3. Строгая компенсация углеводного обмена
4. Назначение трентала
5. Назначение тиоктовой кислоты

Правильный ответ: 3

27. На стадии хронической почечной недостаточности при диабетической нефропатии для коррекции уровня гликемии необходимо назначить:

1. Инсулинотерапию
2. Гликвидон
3. Гликлазид
4. Глибенкламид
5. Метформин

Правильный ответ: 1

28. Определение содержания гликированного гемоглобина позволяет оценить качество компенсации углеводного обмена на протяжении предшествующих:

1. 2–3 дней
2. 3 месяцев
3. 6 месяцев
4. 9 месяцев
5. 12 месяцев

Правильный ответ: 2

29. При развитии ДНр раньше всего происходит нарушение чувствительности:

1. Болевой
2. Температурной
3. Тактильной

4. Вибрационной
5. Проприоцептивной

Правильный ответ: 4

30. К автономной диабетической полинейропатии не относится:

1. Кардиоваскулярная форма
2. Гастроинтестинальная форма
3. Моторная форма
4. Урогенитальная форма
5. Нераспознаваемая гипогликемия

Правильный ответ: 3

31. Для лечения диабетической полинейропатии используют:

1. Тиоктовую кислоту
2. Никотиновую кислоту
3. Липоевую кислоту
4. Липамид
5. Линетол

Правильный ответ: 1

32. К показаниям для назначения инсулинотерапии больным СД относятся все перечисленные случаи, кроме:

1. Дебюта СД 1-го типа
2. Кетоацидоза
3. Диабетической нефропатии с нарушением азотовыделительной функции почек
4. Нарушения функции печени у больных СД
5. Отсутствия эффекта от диетотерапии

Правильный ответ: 5

33. На чувствительность тканей к инсулину не оказывает влияние:

1. Назначение ингибиторов α -глюкозидазы
2. Назначение бигуанидов
3. Назначение тиазолидиндионов
4. Назначение глюкокортикоидов
5. Физическая нагрузка

Правильный ответ: 1

34. Основным механизмом действия ПСМ является:

1. Уменьшение продукции глюкозы печенью
2. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей

3. Стимуляция секреции инсулина
4. Снижение всасывания глюкозы в кишечнике
5. Все перечисленное

Правильный ответ: 3

35. К ПСМ не относится:

1. Гликлазид
2. Гликвидон
3. Глибенкламид
4. Метформин
5. Глимепирид

Правильный ответ: 4

36. К бигуанидам относится:

1. Пиоглитазон
2. Глимепирид
3. Метформин
4. Натеглинид
5. Все перечисленное

Правильный ответ: 3

37. К аналогам меглитинида относится:

1. Натеглинид
2. Эксенатид
3. Глимепирид
4. Гларгин
5. Ничего из перечисленного

Правильный ответ: 1

38. К тиазолидиндионам относится:

1. Акарбоза
2. Гликвидон
3. Метформин
4. Репаглинид
5. Росиглитазон

Правильный ответ: 5

39. К ингибиторам α -глюкозидазы относится:

1. Глюкованс
2. Глюкобай

3. Глюкофаж
4. Глибенец-ретард
5. Глюренорм

Правильный ответ: 2

40. К инсулинам ультракороткого действия относится:

1. Инсулин Лизпро
2. Инсулин Аспарт
3. Инсулин Глулизин
4. Все перечисленные
5. Ни один из перечисленных

Правильный ответ: 4

41. Больному с впервые выявленным СД 2-го типа при гликемии натощак 6,1–8 ммоль/л и значениях ИМТ более 25 кг/м² следует назначить:

1. Метформин
2. Препараты сульфонилмочевины 2-го поколения
3. Препараты сульфонилмочевины 3-го поколения
4. Акарбозу
5. Меглитиниды

Правильный ответ: 1

42. Больному с впервые выявленным СД 2-го типа при гликемии натощак более 14 ммоль/л и значениях ИМТ менее 25 кг/м² следует назначить:

1. Акарбозу
2. Метформин
3. Тиазолидиндионы
4. Инсулин
5. Препараты сульфонилмочевины

Правильный ответ: 4

43. Адренергические проявления гипогликемии:

1. Гипотермия
2. Чувство голода
3. Амнезия
4. Нарушения зрения
5. Головная боль

Правильный ответ: 2

44. Нейрогликопенические проявления:

1. Оглушенность
2. Потливость
3. Тремор
4. Тошнота
5. Чувство голода

Правильный ответ: 1

45. К основным клиническим вариантам кетоацидотической комы не относится:

1. Абдоминальная форма
2. Миопатическая форма
3. Почечная форма
4. Энцефалопатическая форма
5. Кардиоваскулярная форма

Правильный ответ: 2.

46. Для ДКА характерно:

1. Осмолярность крови более 330 мосм/л, высокий уровень гликемии, отсутствие кетонурии, нормальное значение рН крови
2. Осмолярность крови менее 330 мосм/л, любой уровень гликемии, кетонурия, нормальное значение рН крови
3. Осмолярность крови менее 330 мосм/л, высокий уровень гликемии, кетонурия, снижение рН крови

Правильный ответ: 3

47. При ДКА инфузионную терапию начинают с внутривенного введения:

1. Изотонического раствора хлорида натрия
2. 5% раствора глюкозы
3. Гипотонического 0,45% раствора хлорида натрия
4. Бикарбоната натрия
5. Растворов калия

Правильный ответ: 1

48. Начальная доза инсулина короткого действия, вводимого внутривенно при лечении диабетической комы, составляет:

1. 50 ЕД/ч
2. 40 ЕД/ч
3. 30 ЕД/ч

4. 2–4 ЕД/ч
5. 0,1–0,2 ЕД/кг/ч

Правильный ответ: 5

49. Быстрое введение инсулина при диабетической коме может явиться причиной:

1. Гипогликемии
2. Отека мозга
3. Гипокалиемии
4. Всего перечисленного
5. Ничего из перечисленного

Правильный ответ: 4

50. Для гиперосмолярной комы характерно:

1. Дыхание Куссмауля
2. Неврологическая симптоматика
3. Запах ацетона изо рта
4. Кетонурия
5. Нормальный уровень гликемии

Правильный ответ: 2

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

6.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

Надпочечники — парные органы, расположенные в забрюшинном пространстве над верхними полюсами почек на уровне $\text{Th}_{\text{XII}}\text{—L}_1$ позвонков. Впервые надпочечники были описаны в 1563 г. Евстахием (Eustachius). Значительно позже, в 1902 г., Абелью (Abel J.) удалось выделить из мозгового вещества надпочечников биологически активное вещество, названное эпинефрином. Основные кортикостероиды были идентифицированы только в 30–50-х гг. XX столетия. Схему стероидогенеза предложил Пинкус (Pincus G.) в 1954 г. В последующем она была уточнена и дополнена работами Н.А. Юдаева и его сотрудников (1963–1971).

Масса и размеры надпочечников весьма индивидуальны. Правый надпочечник имеет треугольную форму со сглаженными углами, своими очертаниями напоминает пирамиду, он уже и выше левого. Левый — имеет форму полулуния. Продольный размер надпочечника составляет от 3 до 7 см, поперечный около 2–3,5 см, а толщина находится в пределах 0,3–0,8 см. Общая масса обоих надпочечников составляет около 13–14 г. Окончательная стабилизация массы надпочечников происходит к 20-летнему возрасту.

Надпочечники обильно снабжаются кровью. Основными артериями, непосредственно питающими надпочечники, являются верхняя, средняя и нижняя надпочечниковые артерии, которые

отходят соответственно от нижней диафрагмальной артерии, аорты, почечной артерии. Отток венозной крови осуществляется через центральную надпочечниковую вену, которая от правого надпочечника впадает в нижнюю полую вену, а от левого — в левую почечную вену. Лимфатические сосуды надпочечника представлены сплетениями под капсулой и в мозговом слое. Регионарные лимфатические узлы обоих надпочечников находятся на уровне Th_{XI-XII} позади аорты. Иннервируются надпочечники из чревных и блуждающих нервов.

Каждый надпочечник состоит из коркового и мозгового слоев, покрытых снаружи соединительнотканной капсулой и имеющих различное происхождение, строение и функциональное назначение. Надпочечники у эмбриона человека развиваются из двух различных зачатков. Корковое вещество происходит из мезодермы, а мозговое вещество является производным эктодермальных клеток нервного гребешка. В корковом слое, на долю которого приходится около 90% ткани надпочечника, выделяют клубочковую, пучковую и сетчатую зоны. Клетки наружной (клубочковой) зоны секретируют минералокортикоиды: альдостерон и дезоксикортикостерон, основная роль которых состоит в поддержании баланса электролитов и жидкости в организме. Основную часть коркового вещества (75%) составляет пучковая зона, в которой синтезируются глюкокортикоиды, основным из которых является кортизол. В сетчатой (внутренней) зоне, занимающей около 10% коркового вещества и окружающей мозговую слой надпочечника, вырабатываются андрогены: дегидроандростерон, андростендион, тестостерон.

Мозговое вещество занимает центральную часть надпочечника и содержит два типа секреторных клеток: адреналинообразующие А-клетки — эпинефроциты и норадреналинообразующие Н-клетки — норэпинефроциты. Синтезируемые в мозговом веществе надпочечников катехоламины являются нейротрансмиттерами, они опосредуют деятельность ЦНС и симпатического звена вегетативной нервной системы.

Все гормоны, образующиеся в коре надпочечников, имеют стероидную структуру и синтезируются из ХС, который образуется в печени и поступает в надпочечники в составе липопротеидов низкой или высокой плотности или образуется в самих надпочечниках. Синтезируемые надпочечниками кортикостероиды, обладающие специфическим для гормонов коры надпочечников био-

логическим действием, имеют в составе молекулы 21 атом углерода (C_{21} -стероиды). Половые гормоны, образующиеся в надпочечниках, представлены эстрогенами — соединениями с 18 атомами углерода и андрогенами (C_{19} -стероиды).

Сложный многоступенчатый процесс образования кортикостероидов представляет собой цепь сложных биохимических превращений, суть которых сводится к сокращению боковой цепи ядра, введению двойных связей, гидроксильных и кетонных групп при непосредственном активном участии целого ряда ферментов и кофакторов. Основные пути биосинтеза кортикостероидов представлены на рис. 6.1.

Начинается процесс стероидогенеза в митохондриях отщеплением боковой цепи ХС с образованием прегненолона, являющегося предшественником для большинства кортикостероидов. В результате дальнейших биохимических превращений прегненолона происходит образование глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов. Процесс стероидогенеза в разных зонах коры надпочечников идет различными путями. В клубочковой зоне прегненолон преобразуется в прогестерон, далее в 11-дезоксикортикостерон, кортикостерон, 18-гидроксикортикостерон, и в итоге синтезируется альдостерон. Местом образования глюкокортикоидов являются клетки пучковой и частично сетчатой зон коркового вещества. В гладкой эндоплазматической сети клеток пучковой зоны из прегненолона в результате гидроксирования прогестерона в 17-м положении образуются соединения, конечным продуктом метаболизма которых является кортизол. Биосинтез половых гормонов осуществляется в сетчатой и отчасти пучковой зонах. Из 17α -гидроксипрегненолона образуются андрогены: ДГЭА и дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С). Преобразование прегненолона в прогестерон и 17α -гидроксипрогестерон ведет к образованию андростендиона, из которого синтезируются эстрон и тестостерон.

Процесс выработки кортикостероидов регулируется по-разному. Так, регуляция секреции глюкокортикоидов осуществляется АКТГ гипофиза и КРГ гипоталамуса. Процесс образования минералокортикоидов контролируется преимущественно системой ренин-ангиотензин, а также ионами натрия и калия. Образование надпочечниковых андрогенов, вероятно, регулируется секрецией АКТГ, ЛГ и специфическим полипептидом, вырабатываемым надпочечниками.

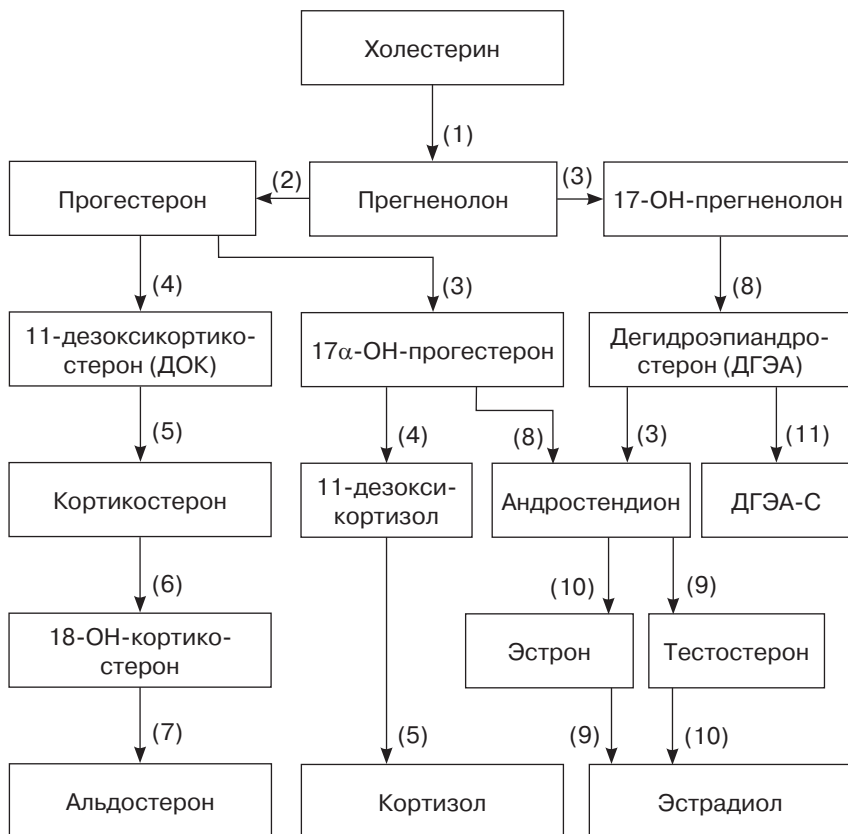


Рис. 6.1. Схема биосинтеза стероидных гормонов в надпочечниках.

Отмечены ферменты, участвующие в обмене стероидов:

- (1) — 20,22 десмолаза (P450_{scc})
- (2) — 3 β -ОН-стероид-дегидрогеназа
- (3) — 17 α -гидроксилаза (P450_{c17})
- (4) — 21-гидроксилаза (P450_{c21})
- (5) — 11 β -гидроксилаза (P450_{c11})
- (6) — 18-гидроксилаза (P450_{c11})
- (7) — 18-альдостеронсинтетаза (P450_{c11})
- (8) — 17,20-десмолаза (P450_{c17})
- (9) — 17 β -ОН-стероид-оксидоредуктаза
(17-кетостероидредуктаза)
- (10) — ароматаза (P450 Аром)
- (11) — 3 β -ОН-стероид-сульфотрансфераза

Глюкокортикоидные гормоны выполняют в организме жизненно важные функции, принимая участие в регуляции всех видов обмена веществ. Основные физиологические эффекты глюкокортикоидов, и прежде всего кортизола, заключаются в усилении процессов гликогенолиза, глюконеогенеза в печени и снижении периферической утилизации глюкозы (контринсулярное действие), увеличении катаболизма белков, усилении процессов липолиза. Глюкокортикоиды способствуют стабилизации клеточных и лизосомальных мембран, чем во многом объясняются их антитоксические и противовоспалительные эффекты. Кортизол оказывает стимулирующее влияние на эритропоэз и синтез гемоглобина. Обладая слабой минералокортикоидной активностью, глюкокортикоиды оказывают влияние на водный и электролитный обмен. Основной биологической функцией минералокортикоидов является регуляция распределения ионов калия, натрия и водорода, а также транспорт этих ионов через клеточные мембраны. Надпочечниковые андрогены, обладая умеренным анаболическим эффектом, стимулируют синтез белка, способствуют увеличению сократительной способности мышц и их массы. Кортизол и надпочечниковые андрогены циркулируют в крови в связанном с транскортином (кортикостеронсвязывающим глобулином) состоянии. Большая часть циркулирующего кортизола в печени путем конъюгации превращается в водорастворимые 17-гидроксикортикостероиды и экскретируется с мочой. Частично (5–50 мкг/сут) с мочой экскретируется свободный кортизол. Основная часть циркулирующего в крови тестостерона в печени превращается в андростендион и путем последующей конъюгации в 17-кетостероиды, выделяемые с мочой.

Мозговой слой надпочечников продуцирует гормоны, являющиеся производными аминокислоты тирозина: адреналин, норадреналин и дофамин. Основным звеном в биосинтезе катехоламинов является гидроксирование тирозина в митохондриях хромоаффинных клеток с образованием дигидроксифенилаланина (ДОФА). Затем в цитозоле клетки в результате декарбоксилации из ДОФА образуется дофамин. Следующие звенья синтеза катехоламинов — образование норадреналина и адреналина — происходят при участии дофамин-β-оксидазы и норадреналин-N-метилтрансферазы. Процесс биосинтеза катехоламинов в мозговом слое надпочечников завершается преимущественно образованием адреналина, в окончаниях симпатических нервов — норадренали-

на, а в нейронах ЦНС — дофамина. Местом накопления катехоламинов служат гранулы хромоаффинных клеток, откуда они высвобождаются в кровь под действием нервного стимула. Секрецию адреналина и норадреналина клетками мозгового вещества надпочечников стимулирует симпатическая нервная система.

Катехоламины участвуют в регуляции функций практически всех систем организма, осуществляя свои эффекты путем воздействия на α - и β -адренергические рецепторы в тканях-мишенях. У норадреналина более выражено α -адренергическое (вазоконстрикция, сокращение гладкой мускулатуры селезенки, матки, семявыносящих протоков, сфинктеров кишечника и др.), а у адреналина — β -адренергическое (повышение проводимости, сократимости и частоты сокращений миокарда, расширение артериол кожи и органов брюшной полости, бронходилатация, торможение перистальтики ЖКТ) действие. Если α - и β -адренергические рецепторы широко распространены в организме, то рецепторы, отвечающие за дофамин (дофаминергические), выявлены только в ЦНС (гипоталамус и другие области) и в сосудах почек.

Основные физиологические эффекты катехоламинов заключаются в активации гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, стимуляции липолиза, повышении температуры тела и активности основного обмена, усилении и учащении сердечных сокращений, увеличении АД, расширении коронарных сосудов, бронходилатации, релаксации гладкой мускулатуры мочевого пузыря и др. Помимо прямого влияния, катехоламины оказывают опосредованное действие на обмен веществ через секрецию других гормонов (СТГ, инсулин, глюкагон, ренин-ангиотензиновая система и др.). Многие эффекты катехоламинов потенцируются глюкокортикоидами. Благодаря своим свойствам, катехоламины способствуют адаптации организма к стрессорным воздействиям. Диссоциация катехоламинов происходит практически сразу после их связывания с рецептором. Основная часть адреналина и норадреналина метаболизируется в печени и экскретируется с мочой в виде метанефринов, ванилилминдальной и гомованилиловой кислот.

6.2. Синдром гиперкортицизма

Синдром патологического гиперкортицизма — совокупность специфических симптомов, обусловленных воздействием на организм эндогенного или экзогенного избытка кортикостероидов.

В структуре заболеваний эндокринной системы синдром гиперкортицизма занимает важное место в связи с тяжестью клинического и трудового прогноза. При отсутствии своевременного и адекватного лечения продолжительность жизни больных не превышает 10 лет, причем более половины из них погибают в первые 5 лет от начала заболевания. Показатели смертности в этой группе больных в четыре раза выше, чем в общей популяции соответствующего пола и возраста, даже при условии стойкой ремиссии заболевания.

Распространенность гиперкортицизма в общей популяции составляет от 0,05 до 0,13%. Из общего числа больных АГ на долю гиперкортицизма приходится от 0,1 до 1% случаев. Заболевание у взрослых встречается в 5 раз чаще, чем у детей, и чаще развивается в возрасте от 20 до 40 лет. При этом женщины болеют в 5 раз чаще мужчин.

Примерно в 60–70% выявляется гиперкортицизм экзогенного характера (медикаментозный). Основная причина экзогенного гиперкортицизма — длительный избыточный прием синтетических кортикостероидов, применяемых с лечебной целью при различных заболеваниях. В остальных случаях имеет место эндогенный избыток кортикостероидов, который подразделяют на функциональный и патологический.

Под эндогенным функциональным гиперкортицизмом понимают состояние, при котором избыточная секреция кортикостероидов носит временный характер (например, при беременности) либо обусловлена реакцией организма на такие патологические состояния, как диабет, пубертатно-юношеский диспитуитаризм, ожирение, злоупотребление алкоголем.

Эндогенный патологический гиперкортицизм включает в себя болезнь и синдром Иценко—Кушинга и АКТГ-эктопированный синдром. При этом, несмотря на различные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития синдрома гиперкортицизма, а также причины, вызвавшие гиперсекрецию кортикостероидов, заболевание во всех случаях протекает со схожей клинической картиной.

Классификация гиперкортицизма (Марова Е.И., 1999)

I. Эндогенный гиперкортицизм.

1. АКТГ-зависимая форма:

- 1.1. Болезнь Иценко—Кушинга, вызываемая опухолью гипофиза или гиперплазией кортикотрофов гипофиза;

- 1.2. АКТГ-эктопированный синдром, вызываемый опухолями эндокринной и неэндокринной системы, которые секретируют АКТГ или КРГ.
2. АКТГ-независимая форма:
 - 2.1. Синдром Иценко—Кушинга, вызываемый доброкачественной или злокачественной опухолью коры надпочечников.
 - 2.2. Синдром Иценко—Кушинга — мелкоузелковая дисплазия коры надпочечников юношеского возраста.
 - 2.3. Синдром Иценко—Кушинга — макроузелковая форма заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза у взрослых.
 - 2.4. Субклинический синдром Иценко—Кушинга. Неполный синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при «неактивных» опухолях надпочечников.

II. Экзогенный гиперкортицизм.

Ятрогенный синдром Иценко—Кушинга, связанный с длительным введением синтетических глюкокортикостероидов

III. Функциональный гиперкортицизм.

Наблюдается при беременности, пубертатно-юношеском диспитуитаризме, гипоталамическом синдроме, ожирении, СД, алкоголизме, заболеваниях печени и депрессии.

6.3. Болезнь Иценко—Кушинга

Болезнь Иценко—Кушинга (БИК) — тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное либо опухолью, либо гиперплазией гипофиза, протекающее с клинической картиной гиперкортицизма и повышением уровня секреции кортикотропина и кортизола.

Заболевание впервые описано в 1932 г. американским нейрохирургом Гарвеем Вильямом Кушингом как симптомокомплекс, обусловленный базофильной аденомой гипофиза. Однако еще раньше, в 1924 г. отечественный невропатолог Николай Михайлович Иценко опубликовал наблюдения, в которых описал больных с клиническими проявлениями гиперкортицизма, у которых при патологоанатомическом исследовании были обнаружены изменения в области серого бугра, супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

Болезнь Иценко—Кушинга — самая частая форма эндогенного патологического гиперкортицизма. На ее долю приходится 60—75% всех случаев эндогенной гиперфункции надпочечников. В среднем каждый год отмечается 2 вновь диагностированных случая БИК на 1 млн населения (Дедов И.И. и др., 2000).

Классификация

Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), БИК гипофизарного происхождения имеет шифр E24.0.

По течению заболевания выделяют:

- ◆ быстро прогрессирующее — развитие симптомов за 3—6 мес. от дебюта заболевания;
- ◆ торпидное, когда от момента появления первых симптомов до развернутой клинической картины проходит более 1 года.

По степени тяжести:

- ◆ легкая — умеренно выраженные симптомы заболевания;
- ◆ средняя — развернутая клиническая картина, без осложнений;
- ◆ тяжелая — выраженная клиническая картина сопровождается осложнениями (выраженная миопатия, сердечно-сосудистые расстройства, стероидный психоз, вторичный СД, переломы костей на фоне остеопороза и др.).

Этиология БИК не установлена. К возникновению болезни могут приводить воспалительные заболевания головного мозга с вовлечением в процесс гипоталамуса и гипофиза, черепно-мозговые травмы, психический стресс, беременность, климакс, вызывающие нарушение контроля секреции кортикотропина. Примерно в 70—90% случаев причиной развития БИК является АКТГ-продуцирующая (кортикотропин-продуцирующая) микроаденома гипофиза, в 4—10% — макроаденома гипофиза, а у 20—26% больных не удается выявить каких-либо морфологических изменений в гипоталамо-гипофизарной области. Среди возможных причин возникновения кортикотропином в настоящее время рассматриваются спонтанная мутация рецепторов генов КРГ или вазопрессина. При отсутствии аденомы гипофиза развитие заболевания связывают с дисфункцией более высоких структур.

Патогенез БИК (гипофиз-зависимая форма синдрома Иценко—Кушинга) до конца не изучен. Считается, что в основе развития болезни лежит нарушение регуляторных механизмов, контро-

лирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, с последующим вовлечением надпочечников и формированием синдрома тотального гиперкортицизма. Основным фактором представляется нарушение механизма обратной связи в функциональной системе «гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников», приводящее к нерегулируемой избыточной секреции кортикотропина аденогипофизом, с последующим формированием АКТГ-продуцирующих аденом гипофиза и гиперплазией коры обоих надпочечников. Результатом подобных нарушений является повышенная скорость продукции и суммарная суточная экскреция практически всех фракций кортикостероидов, которые оказывают влияние на обмен веществ и обуславливают клиническую симптоматику БИК. До конца не изученный механизм развития гипофизарных аденом (кортикотропином) объясняют спонтанной мутацией рецепторов генов КРГ или утратой генов, подавляющих рост опухоли и активацией клеточных протоонкогенов. Могут иметь значение аномальная чувствительность гипофиза к гипоталамическим факторам либо рост опухоли вследствие усиления стимулирующего действия нейрогормонов.

Есть мнение о гипоталамической природе БИК, основанное на том, что помимо нарушенной секреции кортикотропина при этом заболевании нарушается секреция и других гормонов (например, соматотропина и пролактина). В настоящее время признаны обе точки зрения, поскольку доказана как зависимость активности гипофиза от гипоталамуса и высших отделов нервной системы, так и наличие гипофизарного и гипоталамического уровней обратной связи в регуляции секреции кортикотропина глюкокортикоидами. В тех случаях, когда не удается выявить наличие кортикотропином, основными факторами патогенеза БИК признаются стимуляция секреции кортикотропина в результате аномальной экспрессии мРНК Ил-6 и выраженная экспрессия опухолевого гена p53.

Развитие тотального гиперкортицизма при БИК приводит к поражению практически всех органов и систем. Наиболее грозную опасность представляют осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Сердце подвергается прямому токсическому воздействию высоких концентраций кортикостероидов, влиянию АГ, обменных нарушений и атеросклеротического процесса. Избыток глюкокортикоидов способствует возникновению выраженных электролитных нарушений, в частности гипокалиемии и гипернатриемии, что влечет за собой снижение калия и накопления

натрия в миокардиальной клетке. Кроме того, гиперкортицизм способствует внутриклеточному накоплению кальция и усиливает действие катехоламинов, которые, в свою очередь, ведут к накоплению кальция в миокардиальной клетке и развитию тяжелой миокардиодистрофии. В патогенезе миокардиодистрофии имеют значение нарушения белкового обмена, развивающиеся вследствие способности глюкокортикоидов стимулировать процессы катаболизма. Изменения белкового метаболизма приводят к нарушению обновления структур миокардиальной клетки и более быстрому их изнашиванию.

В патогенезе АГ при БИК играют роль избыток кортизола, повышение удельного периферического сопротивления, увеличение содержания ренина, участвующего в образовании ангиотензина I, повышение активности симпатoadреналовой системы. Одним из механизмов повышения АД, вероятно, является взаимодействие избыточного количества кортизола с минералокортикоидными рецепторами сосудистой стенки и почек (кортикостероидные рецепторы I типа), а также возможное влияние гиперкортизолемии на глюкокортикоидные рецепторы (кортикостероидные рецепторы II типа) сосудистой стенки, способствующие увеличению активности натрий-калиевой АТФазы гладкомышечных элементов и вазоспазму.

Клиническая картина БИК, несмотря на присущий ей полиморфизм, весьма схожа с другими формами гиперкортицизма. Больные предъявляют жалобы на выраженную общую слабость и низкую работоспособность, головную боль, увеличение массы тела, изменение внешнего облика, повышение артериального давления, нередко нарушения зрения, боли в позвоночнике. При осмотре обращают на себя внимание сухие кожные покровы с характерным мраморным оттенком. Отмечается истончение кожи, возникающее в результате атрофии эпидермиса и соединительной ткани. Лицо больного приобретает округлую форму («лунообразное» лицо), щеки становятся красными («матронизм»). Характерны *acne vulgares*, обусловленные вторичным иммунодефицитом. Нередко определяются множественные кровоподтеки и петехии, связанные с повышенной ломкостью мелких кровеносных сосудов, отмечается гипертрихоз и грибковое поражение ногтей — онихомикоз.

Прогрессирующее ожирение и катаболизм белков приводят к появлению на коже живота, плечевого пояса, внутренней поверхности бедер, ягодиц и молочных желез и иногда на спине своеобраз-

разных полос — стрий, длиной от 1,5 до 10 см и шириной 0,5–2 см, преимущественно цианотичного или багрово-красного оттенка. Трофические изменения кожи наблюдаются у 73–77% больных.

Для БИК характерно перераспределение подкожного жирового слоя с отложением жира преимущественно в области живота, плечевого пояса, надключичных пространств, лица и спины. Отмечается отложение жировой ткани в межлопаточной области («бычий горб»). Иногда, вследствие накопления жира в ретроорбитальной клетчатке, выявляется некое подобие экзофтальма. Избыточная масса тела наблюдается у 90–95% больных.

Состояние костно-мышечной системы характеризуется изменениями в костной ткани в виде уменьшения белковой матрицы кости, снижения содержания коллагена и мукополисахаридов, чем стимулируется резорбция кальция из кости. У 75–90% больных развивается остеопороз. Кроме того, развитию остеопороза способствует угнетающее влияние избыточной концентрации кортикостероидов на конверсию в почках 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D. В результате остеопоротического повреждения позвоночника формируется кифосколиоз, нарушается осанка. Развитие атрофии мышечной ткани, в наибольшей степени выраженной в области крупных мышц плечевого пояса и нижних конечностей, еще больше усиливает впечатление перераспределения подкожной жировой клетчатки. Атрофия мышц передней брюшной стенки («лягушачий живот») часто ведет к образованию грыжевых выпячиваний. Мышечная слабость, наблюдаемая у 65–80% больных, развивается вследствие гипокалиемии и снижения количества аминокислот в мышцах.

Сердечно-сосудистая система пациентов с БИК, с одной стороны, подвергается прямому токсическому воздействию высоких концентраций кортикостероидов, а с другой — отражает влияние АГ, обменных нарушений и атеросклеротического процесса, обусловленных гиперкортицизмом. Отмечается склонность к тахикардии, расширение границ сердца при перкуссии влево, ослабление первого тона при аускультации сердца на верхушке и акцент второго тона над аортой. Повышение АД встречается у 94–100% больных. Характерно стойкое повышение диастолического давления. Длительная гипертензия ведет к развитию диастолической, а затем и систолической дисфункции левого желудочка и развитию нарушений сердечного ритма. Характерно развитие эксцентрической дилатационной гипертрофии миокарда левого желудочка,

способствующей развитию еще более глубоких гемодинамических нарушений. Развивается дистрофия миокарда, в основе которой лежит ряд факторов, среди которых наиболее значимыми являются: нарушение обмена веществ, возникающее вследствие гипокалиемии, гипернатриемии, и преобладание процессов распада белка над его синтезом. Сочетанное воздействие на сердечную мышцу таких факторов, как выраженная АГ, электролитно-стероидная кардиопатия, при прогрессировании заболевания и отсутствии адекватной патогенетической терапии приводит к нарушению сократительной функции миокарда и развитию стойкой недостаточности кровообращения. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы становятся причиной смерти почти у 85% больных гиперкортицизмом.

Изменения со стороны дыхательной системы не являются специфичными.

При исследовании пищеварительной системы нередко обнаруживаются признаки хронического гастродуоденита, язвенной болезни желудка и ДПК, хронического колита, панкреатита и жировой дистрофии печени.

Изменения со стороны мочевыделительной системы сопровождаются альбуминурией, гематурией, цилиндрурией и снижением концентрационной способности почек. На фоне угнетения иммунитета создаются благоприятные условия для инфицирования мочевыделительных путей. Почти у половины больных БИК отмечаются признаки хронического пиелонефрита. Частота мочекаменной болезни существенно выше, чем у здоровых людей.

Помимо нарушений в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе у больных БИК отмечаются и другие нарушения эндокринной регуляции. Развитие вторичного гипогонадизма у больных БИК сопровождается нарушением половой функции в виде различных нарушений. У женщин — в результате угнетения секреции гонадотропинов избыточным уровнем глюкокортикоидов и андрогенов, а также прямого влияния андрогенов на слизистую оболочку матки — возникают расстройства менструального цикла (вплоть до аменореи), что ведет к бесплодию. Избыток надпочечниковых андрогенов ведет к развитию гирсутизма и, нередко, вторичного поликистоза яичников. У мужчин подавляется продукция тестикулярных андрогенов. В результате наблюдается эректильная дисфункция, снижение либидо и потенции, нередко наблюдается гинекомастия.

Нарушения углеводного обмена встречаются у 80–85% больных БИК и проявляются либо в виде диабетического типа толерантности к глюкозе, либо СД. Диабет, развивающийся у больных БИК, как правило, протекает благоприятно, и для компенсации углеводного обмена достаточно назначения соответствующей диеты и пероральных сахароснижающих препаратов.

Нарушения психической деятельности отмечаются у 50–75% пациентов с БИК. Чаще протекают в виде раздражительности, эмоциональной лабильности, эйфории, обусловленной неадекватной выработкой эндорфинов. Нередко встречаются расстройства сна и проявления депрессии, которая при БИК может достигать степени психоза.

Следствием иммуносупрессивного действия кортикостероидов является развитие вторичного иммунодефицита. Наблюдается угнетение всех звеньев клеточного и снижение гуморального иммунитета. В результате снижается сопротивляемость организма к различным инфекциям.

Диагностика БИК проводится в два этапа.

На *первом* этапе диагностики проводится сбор анамнеза, физикальное обследование, используются специальные лабораторные методы исследования с целью выявления или исключения факта наличия патологического гиперкортицизма:

- ◆ определение уровня кортизола в крови радиоиммунологическим, флюороиммунным или иммуноферментным методом;
- ◆ определение суточного ритма секреции кортизола в крови;
- ◆ определение уровня экскреции свободного кортизола с суточной мочой;
- ◆ исследование выделения 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) с суточной мочой;
- ◆ малая дексаметазоновая проба.

Целью *второго* этапа служит дифференциальная диагностика БИК с другими клиническими формами гиперкортицизма, оценка характера изменений в гипофизе, надпочечниках и других органах.

Для этого проводятся:

- ◆ определение уровня кортикотропина в плазме крови;
- ◆ определение суточного ритма секреции кортикотропина в крови;
- ◆ рентгенография гипофиза;

- ◆ УЗИ надпочечников;
- ◆ КТ и ЯМРТ гипофиза и надпочечников;
- ◆ катетеризации надпочечниковых вен.

Для БИК характерно повышение уровней кортизола и кортикотропина в крови, нарушение суточного ритма секреции кортизола и кортикотропина (отсутствует вечернее снижение), высокий уровень 17-ОКС и свободного кортизола в суточном количестве мочи.

Тесты с дексаметазоном могут проводиться как по классической методике (тест Лиддла), так и в виде их «быстрых» модификаций. Суть проб состоит в том, что в норме дексаметазон по принципу отрицательной обратной связи тормозит секрецию кортикотропина в аденогипофизе, вследствие чего происходит подавление продукции кортизола в надпочечниках, снижается уровень кортизола в сыворотке и уменьшается экскреция метаболитов глюкокортикоидов. Различие в методике проведения между малым и большим тестами заключается только в дозе вводимого препарата.

Малый дексаметазоновый тест (проба с 2 мг дексаметазона) используют для установления факта гиперкортицизма. Исследуется уровень кортизола крови или его метаболитов в суточной моче до (фон) и после приема дексаметазона (по 0,5 мг 4 раза в день 3 дня подряд). У здоровых людей прием дексаметазона приводит к подавлению синтеза кортизола корой надпочечников и снижению экскреции метаболитов кортизола с мочой в 2 раза и более по сравнению с фоновым уровнем (тест положительный). У больных с гиперкортицизмом (синдром или болезнь Иценко—Кушинга) подавления продукции кортикостероидов на 50% и более не происходит (тест отрицательный).

Большой дексаметазоновый тест (проба с 8 мг дексаметазона) проводится при отрицательном результате малого дексаметазонового теста с целью выявления конкретной формы патологического гиперкортицизма, в частности, для дифференциальной диагностики между болезнью и синдромом Иценко—Кушинга. Подавление уровня кортизола крови или экскреции его метаболитов с мочой на 50% и более от исходного свидетельствует в пользу БИК, тогда как отсутствие такого подавления характерно для больных с синдромом Иценко—Кушинга (СИК), а также синдромом эктопической продукции АКТГ или кортиколиберина. Результаты функциональных тестов оценивают в совокупности с клиническими проявлениями заболевания, а также с данными лабораторной и топической диагностики.

Основной задачей топической диагностики при БИК является обнаружение либо микро-, либо макроаденомы гипофиза и двусторонней гиперплазии надпочечников. Методом выбора для выявления аденом гипофиза является МРТ и/или МРТ с контрастированием, используется также КТ гипофиза, реже — рентгенокраниография. Для оценки состояния надпочечников (выявление диффузной или диффузно-узелковой гиперплазии) применяются МРТ и компьютерная томография, а также УЗИ надпочечников в качестве скринингового метода. При проведении сцинтиграфии надпочечников с мечеными аналогами ХС у больных БИК выявляется двусторонний, симметричный захват ^{99m}Tc -DTPA надпочечниками.

Дифференциальная диагностика. Дифференциальная диагностика различных форм гиперкортицизма основана на исследовании лабораторных показателей и топической диагностике и подробно изложена в разделе, посвященном описанию СИК, поскольку клиническая картина болезни во всех этих случаях идентична. Важным лабораторным тестом в дифференциальной диагностике БИК и различных форм СИК служит определение уровня кортикотропина в плазме крови. В норме уровень кортикотропина в утренние часы составляет 20–80 пг/мл. У больных БИК секреция кортикотропина повышена или находится у верхней границы физиологической нормы (до 90–200 пг/мл). У пациентов с кортикостеромой и раком коры надпочечника секреция кортикотропина, напротив, снижена, а при синдроме эктопического АКТГ наблюдается многократное увеличение продукции кортикотропина.

При проведении теста с 8 мг дексаметазона у больных БИК происходит снижение кортизола на 50% и более, т.к. продукция гормона зависит от гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений, а при синдроме эктопического АКТГ и СИК проба отрицательная.

Для дифференциальной диагностики БИК и эктопического АКТГ-синдрома могут быть использованы тесты с аналогами соматостатина (сандостатин, октреотид) и КРГ. Проба с октреотидом основана на том, что в кортикотропинах отсутствуют рецепторы соматостатина, тогда как опухоли, вызывающие эктопическую секрецию АКТГ, обладают подобными рецепторами. Октреотид вводят 3 раза в день в дозе 100–500 мкг в течение 3–5 дней. Уровень АКТГ и кортизола в крови определяется до и после окончания введения препарата. При эктопическом АКТГ-синдроме на фоне пробы уровень кортизола и кортикотропина существенно снижается или нормализуется, а у больных БИК практически не меняется.

С целью разграничения быстро прогрессирующей БИК и эктопического АКТГ-синдрома используется тест с КРГ. При БИК через два часа после в/в введения 100 мг КРГ содержание АКТГ в плазме крови возрастает на 50% и более от исходного. У пациентов с эктопическим АКТГ-синдромом содержание кортикотропина после введения КРГ практически не меняется.

Лечение БИК должно быть направлено на устранение гиперсекреции кортикотропина и нормализацию уровня кортизола в крови, с восстановлением суточного ритма их секреции, а также на регресс основных клинических проявлений гиперкортицизма. Достижение цели возможно следующими методами: хирургическим, лучевым, медикаментозным или различными их комбинациями. В качестве основного метода лечения БИК признается хирургическое вмешательство. В настоящее время методом выбора лечения кортикотропином является селективная трансфеноидальная аденомэктомия. Частота достижения ремиссий при удалении микроаденом таким способом достигает 80–90%. Однако наличие инвазивного роста опухоли приводит к удовлетворительным результатам менее чем у 50% больных. При макроаденомах гипофиза характер операции определяется нейрохирургом. Тактика ведения больных при наличии противопоказаний к аденомэктомии (тяжелые сопутствующие соматические заболевания) либо при неудовлетворительных результатах хирургического вмешательства (отсутствие достижения ремиссии, рецидив заболевания) определяется индивидуально. Возможно выполнение повторного нейрохирургического вмешательства, адrenalэктомия, курс лучевой терапии или назначение блокаторов стероидогенеза. В ряде случаев используется одно- и двусторонняя адrenalэктомия в комбинации с лучевым воздействием на гипофиз.

Лучевые методы лечения аденом гипофиза (протонное облучение и дистанционная гамма-терапия) могут использоваться для лечения БИК как самостоятельно, так и в комбинации с хирургическими и медикаментозными методами. Показаны лицам относительно молодого возраста, больным с доказанной БИК, у которых не выявлено четких признаков аденомы гипофиза на томограммах головного мозга, либо пациентам, отказывающимся от нейрохирургического вмешательства или имеющим противопоказания к аденомэктомии. Абсолютными противопоказаниями к проведению облучения пучками протонов являются супраселлярный рост опухоли и размеры аденомы >15 мм. Протонное облучение прово-

дится в суммарной однократной дозе, составляющей 80–100 Гр. Эффективность данного вида терапии составляет около 85%. Гамма-терапия используется реже. При этом для подавления секреции кортикотропина рекомендуется общая суммарная доза в 45–50 Гр, которую пациент получает за несколько (20–25) сеансов. Гамма-терапия оказывается эффективной в 60–70%. К методам лучевой терапии относится способ деструкции опухоли путем имплантации в область аденомы гипофиза радиоактивных изотопов (иттрия, золота).

Медикаментозная терапия, в виде назначения препаратов, снижающих секрецию АКТГ и ингибиторов стероидогенеза, у больных БИК носит вспомогательный характер и назначается до хирургического лечения, а также накануне и в течение 4–6 мес. после лучевой терапии. С этой целью используется аминоглутетимид в дозе 250–500 мг 3 раза в сутки. К препаратам, снижающим секрецию АКТГ, относятся: ципрогептадин, метерголин, парлодел, вальпроат натрия. Ципрогептадин оказывает ингибирующее влияние на секрецию АКТГ на уровне гипоталамуса. Назначается в дозе до 24 мг/сут, курсом на 3–6 мес. Применяется при подготовке больных БИК к гипофизэктомии. Метерголин обладает антисеротониновой и дофаминергической активностью и также применяется с целью снижения секреции АКТГ у больных БИК. Агонист дофаминовых рецепторов (парлодел) назначается в суточной дозе от 2,5 до 7 мг (как правило, 5 мг). Вальпроат натрия ингибирует трансминазу γ -аминомасляной кислоты, способствует росту концентрации последней в гипоталамусе. γ -аминомасляная кислота ингибирующе влияет на секрецию кортиколиберина и кортикотропина. Препарат назначают по 200 мг 3 раза в день.

Кроме ингибиторов стероидогенеза больным БИК показана симптоматическая терапия, направленная на коррекцию клинических проявлений гиперкортицизма.

Профилактика не разработана.

Прогноз зависит от своевременности выявления заболевания и адекватности лечения. При отсутствии лечения и наличии выраженных клинических проявлений больше половины больных погибают в течение 5 лет от начала заболевания. Своевременное лечение позволяет добиться ремиссии в 80–90% случаев. Большинство больных, даже после адекватного устранения гиперкортицизма, требуют динамического наблюдения кардиолога и эндокринолога с целью коррекции последствий длительного избыточного воздействия на организм избытка кортикостероидов.

6.4. Эктопированный АКТГ-синдром

Эктопический АКТГ-синдром — тяжелое заболевание, обусловленное опухолью из клеток APUD-системы различной локализации, избыточно продуцирующей кортикотропин, кортиколиберин или АКТГ-подобные вещества, сопровождающееся увеличением продукции кортикостероидов и развитием клинических проявлений гиперкортицизма.

Доля эктопического АКТГ-синдрома в общей структуре эндогенного патологического гиперкортицизма составляет 10–18%. Заболевание развивается в возрасте 40–60 лет и встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Классификация

Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), эктопический АКТГ-синдром имеет шифр E24.3.

По месту локализации опухоли выделяют:

- ◆ эктопические опухоли в эндокринных органах (островковые опухоли ПЖ, медулярный рак ЩЖ, феохромоцитомы, рак предстательной железы, яичников и т.д.);
- ◆ апудомы в неэндокринных органах (легких, бронхах, пищеводе, желудке, желчном пузыре, толстой кишке, мочевом пузыре).

По течению заболевания выделяют:

- ◆ быстро прогрессирующее — если развернутая клиническая картина развивается в течение полугода от дебюта заболевания;
- ◆ торпидное — если доброкачественная эктопическая опухоль приводит к формированию симптомов гиперкортицизма за год и более.

По степени тяжести:

- ◆ легкая — клинические симптомы выражены умеренно;
- ◆ средняя — развернутая клиническая картина, без осложнений;
- ◆ тяжелая — выраженные клинические проявления в сочетании с осложнениями (выраженная миопатия, стероидная кардиопатия и сердечно-сосудистая недостаточность, стероидный диабет, тяжелые психические расстройства, прогрессирующий остеопороз и др.).

Этиология эктопированного АКТГ-синдрома до настоящего времени не установлена. Считается, что эктопический АКТГ-синдром вызывается как злокачественными, так и доброкачественными опухолями различной локализации, клетки которых происходят из

APUD-системы. Важной характеристикой этих клеток является высокое содержание аминов, способность поглощать аминные предшественники и присутствие фермента декарбоксилазы (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). По первым английским буквам этих свойств и дано название клеткам. Окончательно не ясно, под воздействием каких факторов эти клетки начинают в избытке синтезировать и секретировать в кровь большие количества кортиколиберина, кортикотропина и АКТГ-подобных веществ.

Патогенез эктопированного АКТГ-синдрома до конца не изучен. В настоящее время считается, что в основе патогенеза лежит нерегулируемая избыточная секреция кортикотропина негипофизарными злокачественными опухолями (рак легкого, медулярный рак ЩЖ, карциноид бронха, островковые опухоли *pancreas*) и экспрессия гена, ответственного за синтез кортикотропина/кортикотропин-релизинг-гормона или кортикотропин/кортикотропин-релизинг-гормоноподобных субстанций. Под воздействием АКТГ, вырабатываемого в избытке эктопической опухолью, надпочечники гиперплазируются и усиленно синтезируют кортизол, андрогены и минералокортикоиды, формируя развернутую клиническую картину гиперкортицизма. Необходимо отметить, что доля различных опухолей в развитии эктопического АКТГ-синдрома не одинакова. Половина случаев приходится на рак легких. При этом 38% приходится на овсяно-клеточный рак, 6% — на аденокарциному, 4% — на крупноклеточный и 2% — на чешуйчато-клеточный рак легкого. Гораздо реже причиной является карциноид: вилочковой железы (8%), гастроинтестинальный (6%), бронха (2%). В среднем по 6% приходится на островковые опухоли *pancreas*, тимомы и медулярный рак ЩЖ, еще 2% приходится на феохромоцитому. Вклад других опухолей в развитие эктопического АКТГ существенно меньше. Крайне редко встречается описание эктопического АКТГ-синдрома, вызываемого опухолями, не имеющими отношения к APUD-системе, в частности карциномой почки.

Клиническая картина эктопического АКТГ-синдрома схожа с другими формами патологического гиперкортицизма и подробно описана в разделе, посвященном БИК. Однако клиническая картина при эктопированном АКТГ-синдроме имеет и ряд особенностей, обусловленных, по-видимому, значительно более высокими концентрациями кортикотропина в крови и наличием опухолевого процесса.

В случаях, когда эктопированный АКТГ-синдром вызван злокачественной опухолью, характерное для гиперкортицизма дисплас-

тическое ожирение у больных может оказаться менее выраженным или отсутствовать. Возможно развитие раковой интоксикации, анемии и кахексии.

Избыточная продукция эктопической опухолью АКТГ и β -липотропина ведет к избыточному отложению меланина в коже и появлению гиперпигментации кожных покровов. При этом степень гиперпигментации у больных эктопическим АКТГ наиболее выражена, по сравнению с другими формами гиперкортицизма. Это связано с тем, что избыточная продукция АКТГ и β -липотропина эктопической опухолью происходит абсолютно автономно и не угнетается гиперсекрецией кортизола, продуцируемого надпочечниками.

В клинической картине преобладают тяжелые метаболические нарушения. Наблюдается нарушение углеводного обмена. Особенно характерна резко выраженная гипокалиемия, лежащая в основе прогрессирующей мышечной слабости. Дистрофия миокарда при эктопическом АКТГ-синдроме протекает с более выраженной клинической картиной, поскольку возникает вследствие не только воздействия избытка кортикостероидов, гипокалиемии, но и раковой интоксикации. Эктопический АКТГ-синдром реже, чем другие формы гиперкортицизма, приводит к развитию гипертензии, которая отмечается у 55% больных.

Диагностика синдрома эктопического АКТГ проводится по следующим направлениям: установление факта наличия патологического гиперкортицизма, дифференциальная диагностика эктопического АКТГ с другими клиническими формами гиперкортицизма и поиск источника эктопической продукции АКТГ.

Для подтверждения диагноза выполняется определение уровня кортизола и его суточного ритма секреции в крови, определение уровня кортикотропина в плазме крови и суточного ритма его секреции, определение уровня экскреции свободного кортизола с суточной мочой.

Для эктопического АКТГ-синдрома характерно повышение уровня кортизола в крови и экскреции свободного кортизола с суточной мочой, значительное (более чем в 2,5 раза) увеличение уровня АКТГ. Ритм секреции кортизола и кортикотропина нарушен (отсутствует закономерное снижение в поздние вечерние часы).

В процессе диагностики АКТГ-эктопированного синдрома необходимо исключить аденому гипофиза (КТ или МРТ гипофиза), оценить состояние надпочечников (УЗИ и КТ надпочечников)

и выявить источник эктопической продукции кортикотропина (АКТГ-подобных веществ или кортиколиберина). Учитывая, что в половине случаев подобные опухоли локализуются в грудной клетке, начинать обследование следует с рентгенографии легких, КТ легких и средостения. Для обследования ЖКТ выполняют УЗИ и КТ брюшной полости, фиброгастроуденоэзофагоскопию, колоноскопию. Показано проведение УЗИ ЩЖ, органов малого таза и предстательной железы. Для диагностики опухолей коркового вещества надпочечников может быть использована скintiграфия мечеными аналогами ХС: ^{131}I -6- β -йодометил-19-норхолестерин (NP-59). Для эктопической продукции АКТГ характерен двусторонний, симметричный захват NP-59 надпочечниками.

В ряде случаев, когда у больного со значительным повышением секреции АКТГ не удается выявить ни аденомы гипофиза, ни источника эктопической продукции АКТГ, может выполняться ангиография с селективным определением концентрации АКТГ в крови, взятой из предположительного места расположения опухоли. Примером может служить оценка исследования соотношения между концентрацией АКТГ в крови, взятой из петрозного синуса гипофиза и уровнем АКТГ в периферической крови, взятой до и после ведения КРГ. Величина соотношения 1,5 и менее, после введения КРГ, свидетельствует в пользу синдрома эктопированного АКТГ, а соотношение, равное двум и более, указывает на гипофиз-зависимую форму СИК.

Дифференциальная диагностика АКТГ-эктопированного синдрома проводится по тем же принципам, что и при других формах гиперкортицизма. При этом необходимо учитывать нехарактерные для патологического гиперкортицизма клинические проявления, связанные с опухолевым процессом.

Малый дексаметазоновый тест у больных с эктопированным АКТГ отрицательный. При проведении большой дексаметазоновой пробы у большинства больных также не наступает подавления, поскольку автономная продукция эктопической опухолью АКТГ (не гипофизарного) не подавляется дексаметазоном по механизму обратной связи. С целью разграничения БИК и эктопированного синдрома могут использоваться пробы с КРГ и аналогами соматостатина. Методики проведения проб описаны в разделе, посвященном БИК. В результате стимуляции КРГ у больных БИК происходит увеличение содержания АКТГ в крови на 50% и более от исходного, а при эктопированном АКТГ-синдроме содержание

кортикотропина практически не меняется. На фоне пробы с октреотидом у пациентов с эктопическим АКТГ-синдромом уровень кортизола и кортикотропина существенно снижается или нормализуется, а у больных БИК практически не меняется.

Лечение эктопированного АКТГ-синдрома при установленном источнике эктопической продукции АКТГ заключается в удалении опухоли и устранении симптомов гиперкортицизма. В случаях, когда источник эктопии выявить не удастся, либо имеются противопоказания к радикальному хирургическому лечению (наличие метастазов, поздние стадии медуллярного рака ШЖ, мелкоклеточный рак легкого), выполняется двусторонняя адреналэктомия с последующей заместительной терапией. С целью нормализации гормональных показателей на этапе поиска эктопированной опухоли применяются ингибиторы стероидогенеза. Кроме того, показана симптоматическая терапия, направленная на устранение проявлений гиперкортицизма (нарушений углеводного, белкового и электролитного обменов, коррекцию АД, дистрофии миокарда, остеопороза).

Профилактика не разработана.

Прогноз хороший в случае радикального удаления доброкачественной опухоли и полного устранения симптомов гиперкортицизма. При злокачественной опухоли — сомнительный.

6.5. Синдром Иценко—Кушинга

В зарубежной литературе для определения гиперкортицизма чаще используется единый термин — синдром Иценко—Кушинга (СИК) с последующим уточнением его формы. Определенные терминологические сложности связаны с тем, что в Российской Федерации под СИК чаще подразумеваются АКТГ-независимые формы СИК, связанные с патологией надпочечников, тогда как АКТГ-зависимый СИК, и прежде всего БИК, как правило, рассматриваются в разделе, посвященном патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

Синдром Иценко—Кушинга — совокупность специфических симптомов, обусловленных воздействием на организм избытка кортикостероидов, представляющих собой одну из форм АКТГ-независимого патологического гиперкортицизма, возникающих вследствие первичного поражения (доброкачественная или злока-

чественная опухоль) или гиперплазии (микро-, макроузелковой) коры надпочечников.

Классификация

Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), СИК имеет шифр E24.

АКТГ-независимая форма СИК подразделяется на следующие формы:

1. СИК, вызываемый доброкачественной или злокачественной опухолью коры надпочечников.
2. СИК — мелкоузелковая дисплазия коры надпочечников юношеского возраста.
3. СИК — макроузелковая форма заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза у взрослых.
4. Субклинический СИК. Неполный синдром гиперкортицизма, наблюдающийся при «неактивных» опухолях надпочечников.

В общей структуре гиперкортицизма на долю кортикостером и рака коры надпочечников приходится 15–20%. Среди АКТГ-независимых форм доля опухолей коры надпочечников составляет более 80–85%. Субклинический синдром Кушинга («неполный» СИК) встречается с частотой от 1,5 до 7,5%. Остальные случаи АКТГ-независимой формы СИК приходятся на гиперплазию коры надпочечников. Около $\frac{2}{3}$ опухолей, вызывающих развитие гиперкортицизма, доброкачественные, примерно $\frac{1}{3}$ — злокачественные.

Среди доброкачественных опухолей (кортикостером) выделяют:

- ◆ светлоклеточные аденомы мономорфного строения;
- ◆ темноклеточные аденомы полиморфного строения;
- ◆ смешанные (темно-светлоклеточные) аденомы полиморфного строения.

Темноклеточные и смешанные кортикостеромы в полной мере являются источником гиперкортицизма и приводят к угнетению функциональной активности неопухолевой надпочечниковой ткани. Светлоклеточные аденомы развиваются на фоне гиперплазированной ткани коры надпочечников, и их удаление не приводит к ликвидации симптомов гиперкортицизма.

Злокачественные опухоли коры надпочечников делят:

- ◆ на опухоли с различной дифференцировкой (малигнизированные аденомы или аденомы с морфологическими признаками злокачественного роста);

- ◆ опухоли анапластического, низкодифференцированного строения.

По степени тяжести и по течению заболевания СИК, обусловленный кортикостеромой, подразделяется аналогично АКТГ-зависимым формам гиперкортицизма.

Этиология опухолей коры надпочечников не изучена. Наиболее вероятной причиной возникновения опухоли коры надпочечников в настоящее время считаются генетические дефекты. Генетические аномалии, встречающиеся в адренокортикальных опухолях, до конца не изучены. Примерно в трети кортикостером обнаруживаются аномальные рецепторы, не свойственные надпочечниковой ткани. Полагают, что активация этих рецепторов способствует запуску внутриклеточных каскадов стероидогенеза и гиперактивности коркового вещества надпочечников. К числу не решенных окончательно относятся и причины развития гиперплазии надпочечников. Двусторонняя микроузловая пигментная гиперплазия надпочечников, встречающаяся в молодом и юношеском возрасте, относится к числу семейных заболеваний, наследуемых по аутосомно-доминантному типу. В этом случае гиперплазия надпочечников обусловлена активирующей мутацией *gsp*-онкогена с непрерывным образованием цАМФ и последующей активацией стероидогенеза. В ряде случаев (в качестве составной части синдрома Карни) двусторонняя макронодулярная пигментная гиперплазия надпочечников может быть ассоциирована с миксомами, пигментными отложениями в коже (голубой невус, лентиго), акромегалией, опухолями ЩЖ и яичек. Одной из причин развития синдрома *Corney* считается мутация в гене *PRKAR1A*, локализованном в 17q22-24 и кодирующем регуляторную субъединицу протеинкиназы А.

Макроузловая гиперплазия характерна для взрослых. В настоящее время считается, что к возникновению макронодулярной гиперплазии приводит появление в сетчатой и пучковой зонах аномальных (патологических), не свойственных коре надпочечников рецепторов. К их числу относят рецепторы к гастроинтестинальному пептиду, вазопрессину, ЛГ или фолликулостимулирующему гормону, β -адренорецепторы и др. Активация подобных рецепторов и приводит в конечном итоге к пролиферации коры надпочечников.

Ятрогенный СИК не следует рассматривать как самостоятельное заболевание ввиду того, что после отмены препаратов, вызвавших «кушингоидные» проявления, клинические симптомы гиперкортицизма устраняются.

Патогенез. В основе патогенеза СИК лежит нерегулируемая избыточная секреция кортикостероидов, обусловленная сформировавшейся автономной доброкачественной (злокачественной) опухолью коры надпочечников (аденома, рак) или автономной (АКТГ-независимой) двусторонней микро- или макронодулярной гиперплазией тканей коры надпочечников. Патогенез опухолевого роста в коре надпочечников не изучен. Имеются указания, что избыточная продукция кортикостероидов опухолью является следствием активации аномальных (эктопических) рецепторов, обнаруживаемых в ткани кортикостером. Постоянная гиперпродукция глюкокортикоидов при СИК вызывает нарушение практически всех видов обмена, ведет к изменениям большинства органов и систем организма. Формирование тотального гиперкортицизма закономерно приводит к повышению уровня глюкозы крови, развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Отмечается нарастание атерогенных фракций липопротеидов, усиливается липогенез в области туловища и липолитическое действие на обмен веществ в области конечностей, тормозится синтез белка в мышцах и соединительной ткани. Происходит уменьшение всасывания кальция в тонкой кишке и усиление выведения кальция с мочой, подавление костеобразования. Отмечается повышение возбудимости коры головного мозга и подкорковых структур, появляются симптомы вегетативной астении, возможны такие нарушения, как эйфория, депрессия, апатия, психоз. Гиперкортицизм способствует задержке натрия и выведению калия за счет минералокортикоидного эффекта. Избыток глюкокортикоидов приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, что в сочетании с электролитными нарушениями вызывает стойкое повышение артериального (в первую очередь диастолического) давления. Развитие тотального гиперкортицизма приводит к тяжелым сердечно-сосудистым расстройствам. В результате прямого воздействия избытка кортикостероидов на миокард, а также электролитных нарушений, ведущих к снижению калия и накоплению натрия и кальция в миокардиальной клетке, у больных СИК развивается тяжелая миокардиодистрофия, приводящая к нарушению диастолической и систолической функций левого желудочка, появлению симптомов сердечной недостаточности. Кроме того, изменения белкового метаболизма ведут к нарушению обновления структур миокардиальной клетки и более быстрому их изнашиванию. Поражению миокарда при СИК способствует также АГ, на

развитие которой оказывает влияние гиперсекреция глюкокортикоидов, в частности кортизола, увеличение содержания ренина, участвующего в образовании ангиотензина I, потенцирование глюкокортикоидами эффекта катехоламинов и таких биогенных аминов, как серотонин, изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса.

Клиническая картина при АКТГ-независимой форме СИК не имеет существенных отличий (смотри БИК) от других форм гиперкортицизма. Однако следует отметить, что течение доброкачественных опухолей (аденом) коры надпочечников относительно медленное. При этом клинические симптомы гиперкортицизма умеренно выражены. Считаются особенно характерными стойкое повышение преимущественно диастолического АД, выраженная мышечная слабость, парестезии и более значительные нарушения электролитного обмена. Кортикобластомы (рак коры надпочечников) отличаются более тяжелым течением, быстрым нарастанием клинических проявлений гиперкортицизма. При этом важным компонентом в формировании клинических симптомов, помимо гиперкортицизма, является избыток надпочечниковых андрогенов и отчасти минералокортикоидов, продуцируемых опухолью. Микронодулярную дисплазию и макронодулярную гиперплазию на основании только клинических симптомов невозможно дифференцировать от других форм гиперкортицизма. В случаях, когда у больного отсутствует клиническая картина тотального гиперкортицизма, однако имеются его отдельные проявления (избыточная масса тела, АГ, нарушения углеводного метаболизма), следует диагностировать субклинический синдром Кушинга («неполный» СИК). Необходимо отметить, что выраженность клинических проявлений гиперкортицизма зависит не только и не столько от формы гиперкортицизма, сколько от степени (величины) избыточной концентрации кортикостероидов, длительности анамнеза, наличия или отсутствия гиперандрогении, наличия проявлений злокачественного опухолевого роста и осложнений гиперкортицизма.

Диагностика СИК проводится аналогично другим формам гиперкортицизма.

На первом этапе устанавливается факт наличия гиперкортицизма на основании:

- ◆ характерных жалоб, анамнеза, клинической картины;
- ◆ выявления повышенного уровня кортизола и нарушенного суточного ритма секреции кортизола в крови;

- ◆ увеличения экскреции свободного кортизола с суточной мочой;
- ◆ отрицательного малого дексаметазонового теста.

Следующим этапом является дифференциальная диагностика с другими клиническими формами гиперкортицизма: определение уровня кортикотропина в плазме крови, суточного ритма его секреции и большого дексаметазонового теста позволяют разграничить АКТГ-зависимые (см. выше) и АКТГ-независимые формы гиперкортицизма.

У большинства пациентов с кортикостеромой, раком и гиперплазией коры надпочечника секреция кортикотропина значительно снижена, при этом проба с 8 мг дексаметазона отрицательная. При БИК уровень кортикотропина бывает повышен или находится у верхней границы физиологической нормы, а большой дексаметазоновый тест положительный. У больных с синдромом эктопического АКТГ наблюдается, как правило, многократное увеличение продукции кортикотропина. У больных с субклиническим синдромом Кушинга изменений гормональных показателей не наблюдается.

Наличие развернутой клинической картины гиперкортицизма и лабораторно подтвержденной гиперфункции коркового слоя надпочечников требует проведения завершающего этапа обследования — топической диагностики (УЗИ надпочечников, КТ и ЯМРТ, катетеризации надпочечниковых вен) и лечения больного.

При проведении УЗИ в пользу СИК свидетельствует выявление округлого образования в одном надпочечнике и признаков атрофии противоположного. При АКТГ-независимых формах СИК с помощью КТ выявляется одно или несколько новообразований надпочечников в сочетании с увеличенными (двусторонняя узелковая гиперплазия коры надпочечников), нормальными (аденома) или уменьшенными (аденома или карцинома) размерами надпочечников. Визуализация надпочечников с помощью МРТ не имеет преимуществ перед КТ. Для диагностики опухолей коркового вещества и гиперплазии надпочечников может быть использована скintiграфия меченым аналогом ХС — ^{131}I -6- β -йодометил-19-норхолестерин (NP-59). При АКТГ-независимых формах СИК возможны три варианта скintiграмм: 1) функционирующая аденома коры надпочечников выявляется как локальный участок повышенного захвата NP-59 в сочетании с подавленным захватом РФП другим надпочечником; 2) при двусторонней узловатой гиперплазии коркового слоя визуализируются оба надпочечника, но захват РФП явля-

ется асимметричным; 3) карцинома коры надпочечников обычно не визуализируется при сцинтиграфии, т.е. недостаточно накапливает РФП, но подавляет захват препарата другим надпочечником.

Дифференциальная диагностика. Помимо различных форм гиперкортицизма, надпочечниковый СИК необходимо дифференцировать с СПЯ — синдромом поликистозных яичников (синдромом Штейна—Левенталя). Оба синдрома клинически проявляются рядом сходных явлений. Для синдрома Штейна—Левенталя характерно наличие ожирения и гирсутизма, различных нарушений менструального цикла, реже бесплодия, но отсутствуют характерные для гиперкортицизма симптомы, связанные с повышенным распадом белков, секреция кортизола в ходе дексаметазоновой пробы не отличается от таковой у практически здоровых лиц, суточный ритм секреции кортизола сохранен, а экскреция с суточной мочой 17-ОКС не превышает норму. Для СПЯ характерно повышение уровней ЛГ и тестостерона в крови, повышение экскреции 17-кетостероидов с мочой. Окончательно разграничить два состояния позволяет выявление изменений яичников при проведении ультразвукового или лапароскопического исследования органов малого таза.

Такие симптомы гиперкортицизма, как повышение АД, расстройства углеводного метаболизма, стрии, а иногда и умеренный гирсутизм, повышенное содержание в моче 17-ОКС, часто наблюдаются у пациентов с избыточной массой тела и диктуют необходимость проведения дифференциальной диагностики СИК и ожирения. В отличие от гиперкортицизма АГ при ожирении носит умеренный характер и хорошо поддается медикаментозной коррекции, стрии имеют белый и очень редко розовый цвет, атрофия мышц отсутствует. Ожирение равномерное, без характерного для СИК перераспределения подкожной жировой клетчатки. Нормализация массы тела способствует регрессу вышеописанных симптомов. В отличие от СИК у больных с ожирением малый дексаметазоновый тест положительный и отсутствует нарушение суточного ритма секреции кортизола.

Избыточная масса тела, розовые стрии, умеренная гипертензия, преходящие нарушения углеводного и липидного обменов, реже менструального цикла, умеренное повышение кортизола в крови, экскреции его метаболитов с мочой, часто наблюдаемые у пациентов с пубертатно-юношеским диспитуитаризмом, также требуют исключения патологического гиперкортицизма. В пользу

юношеского диспитуитаризма свидетельствует подавление секреции кортизола в крови и 17-ОКС в моче на фоне проведения дексаметазоновой пробы, а также отсутствие остеопороза, атрофических изменений мышц, самостоятельное устранение симптомов после нормализации веса.

Проводя дифференциальную диагностику СИК, необходимо помнить, что уровень кортизола в крови может оказаться повышенным у эмоциональных людей (реакция на венепункцию), у беременных, пациентов с СД 2-го типа, при тяжелых поражениях печени и у больных хроническим алкоголизмом. Кроме того, повышение концентрации кортизола крови может оказаться следствием тяжелых травм и операций, нервной анорексии, приема эстрогенов и повышения уровня кортизол-связывающего глобулина.

Лечение АКТГ-независимой формы синдрома Иценко—Кушинга направлено на устранение избыточной продукции и восстановление суточного ритма кортизола, коррекцию клинических проявлений гиперкортицизма. Принципиально возможно воздействовать на избыток кортикостероидов следующими методами: хирургическим, лучевым, медикаментозным или различными их комбинациями.

В настоящее время основным патогенетическим методом лечения гормонально-активной аденомы надпочечников является адреналэктомия, с последующим (в случае необходимости) переводом больных на заместительную терапию. Лучевые, медикаментозные и комбинированные методы используются как альтернативные при неоперабельной опухоли или вследствие отказа пациента от хирургического вмешательства. В качестве медикаментозной терапии при неоперабельных кортикобластомах используют средства, тормозящие стероидогенез (хлодитан, митотан, аминоклоротетимид и др.). Хлодитан назначается в возрастающей дозе по 240 мг 4 раза в сутки. Далее суточную дозу препарата увеличивают ежедневно примерно на 1 г в течение срока от одной до трех недель. При этом терапевтическая доза может составить от 8 до 12 г/сут. Курсовая доза составляет около 200–300 г. Митотан (орто-пара-дихлордифенилдихлорэтан) принимают по 500 мг 1 раз в сутки, с последующим повышением дозы по 1 г каждые 2–3 недели до максимально эффективной, составляющей около 3–8 г/сут. Аминоклоротетимид угнетает ферменты десмолазного комплекса и ускоряет метаболизм кортизола, блокирует стероидогенез, угнетая конверсию ХС в прегненолон, ингибирует образование всех предшественников

кортизола. Назначается внутрь с дозы в 125 мг в неделю, затем по 250 мг 2 раза в день. Терапевтическая доза составляет 250 мг 3–5 раз в сутки.

Медицинские мероприятия при крупноузловой гиперплазии надпочечников заключаются в односторонней или двусторонней адреналэктомии и медикаментозной блокаде аномальных рецепторов. Например, блокада рецепторов к гастроинтестинальному полипептиду достигается назначением октреотида, а эктопических β -адренорецепторов — β -адреноблокаторов. После выполнения тотальной адреналэктомии показана заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами. Основным методом лечения мелкоузловой гиперплазии надпочечников является адреналэктомия.

Симптоматическое лечение СИК включает в себя лечебные мероприятия, направленные на коррекцию АД, терапию стероидной миокардиодистрофии, повышение защитных сил организма, лечение стероидного диабета и остеопороза.

Развитие симптомов надпочечниковой недостаточности после успешно проведенной адреналэктомии диктует необходимость заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами в среднем в течение 4–8 мес. после хирургического вмешательства. Около 15% больных вынуждены получать пожизненную заместительную терапию кортизоном. Возможно использование трансплантологических методов коррекции проявлений надпочечниковой недостаточности. Все больные СИК после хирургической коррекции гормональных нарушений нуждаются в многолетнем динамическом наблюдении эндокринолога и кардиолога, систематическом контроле за гормональными показателями, АД и состоянием миокарда, а также в назначении по показаниям терапии, направленной на коррекцию гипертензии и улучшение метаболизма сердечной мышцы.

Профилактика не разработана.

Прогноз. При условии своевременного начатого адекватного лечения прогноз благоприятный. При наличии доброкачественных опухолей хирургическое лечение в подавляющем большинстве случаев обеспечивает устранение симптомов гиперкортицизма. Однако у больных со злокачественными новообразованиями результаты лечения нельзя признать в полной мере удовлетворительными. Радикальную операцию при раке коркового слоя надпочечников удается произвести не более чем у 50% больных. Из них не менее половины умирают в течение первого года после операции.

Лучевая терапия и химиотерапия не дают необходимого эффекта. Отсутствие своевременной коррекции гиперкортицизма приводит к выраженным сердечно-сосудистым и тромболитическим осложнениям, являющимся основными причинами смертности больных СИК.

6.6. Синдром гипокортицизма

Синдром гипокортицизма (недостаточность коры надпочечников) — совокупность различных клинических проявлений, связанных со снижением или отсутствием должной секреции гормонов корой надпочечников в результате расстройства функции одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Хроническая недостаточность коры надпочечников (ХНКН) составляет 3–5% от всех заболеваний эндокринной системы. Первичная надпочечниковая недостаточность встречается с частотой от 0,03 до 1 на 10 000 населения и составляет 1 случай на 4000–6000 госпитализированных больных. В последнее время отмечается увеличение заболеваемости ХНКН, что обусловлено общей тенденцией к росту аутоиммунных и эндокринных форм патологии. Смертность от хронического гипокортицизма, по данным разных авторов, колеблется от 0,004 до 0,04%.

Наиболее часто заболевание развивается в возрасте 20–50 лет, при этом описаны случаи возникновения болезни как в более молодом, так и в более старом возрасте. Имеются сообщения, что заболеванию подвержены в одинаковой мере лица обоего пола, однако большинство авторов признают, что мужчины болеют примерно в два раза чаще, чем женщины.

По скорости развития клинических симптомов гипокортицизма принято выделять острую и хроническую форму недостаточности коры надпочечников. В зависимости от уровня повреждения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы выделяют первичный, вторичный и третичный гипокортицизм. *Первичная* недостаточность обусловлена поражением коркового слоя надпочечников, *вторичная* — является результатом снижения секреции кортикотропина и атрофии коры надпочечников в результате повреждения гипофиза, а в основе *третичной* лежит дефицит кортиколиберина, связанный с патологией гипоталамуса.

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников

Клиническая картина и морфологические проявления первичного гипокортицизма впервые были описаны английским врачом Томасом Аддисоном в 1855 году.

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников (первичный гипокортицизм) — тяжелое, полиэтиологическое, длительно протекающее эндокринное заболевание, сопровождающееся частичным либо полным выпадением функции коры надпочечников в результате деструкции коркового слоя.

Классификация. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), первичная недостаточность коры надпочечников имеет шифр E27.1.

В настоящее время наиболее удобной представляется следующая классификация надпочечниковой недостаточности (Дедов И.И. и др., 2002):

- I. Первичная надпочечниковая недостаточность.
 - 1.1. Аутоиммунная деструкция коры надпочечников:
 - 1.1.1. Изолированная.
 - 1.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа.
 - 1.1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа.
 - 1.2. Туберкулез надпочечников.
 - 1.3. Аденолейкодистрофия.
 - 1.4. Ятрогенная надпочечниковая недостаточность (двусторонняя адреналэктомия).
 - 1.5. Метастатическое и опухолевое поражение надпочечников.
 - 1.6. Геморрагический инфаркт надпочечников.
 - 1.7. Редкие причины: амилоидоз, грибковые инфекции, сифилис, ВИЧ-ассоциированный комплекс и др.
- II. Центральная (гипоталамо-гипофизарная) надпочечниковая недостаточность.
 - 2.1. Вторичная надпочечниковая недостаточность:
 - 2.1.1. В результате терапии препаратами глюкокортикоидов.
 - 2.1.2. В рамках гипопитуитаризма.
 - 2.1.3. Изолированный дефицит кортикотропина.
 - 2.2. Третичная надпочечниковая недостаточность (опухоль, ишемические и др. повреждения гипоталамуса).

По течению выделяют легкую, среднюю и тяжелую степени тяжести гипокортицизма. При *легкой* степени имеется отчетливый клинический эффект на фоне диетотерапии. *Средняя* степень характеризуется существенным улучшением течения заболевания при курсовом использовании глюкокортикоидных препаратов. При *тяжелом* течении периодически отмечается развитие аддисонических кризов на фоне постоянной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

Этиология. В настоящее время основной причиной первичного гипокортицизма является аутоиммунная деструкция надпочечников с развитием первичной деструктивной атрофии коркового слоя (55–65% от всех случаев болезни Аддисона). Примерно у половины больных с первичной атрофией коркового слоя в сыворотке крови обнаруживаются аутоантитела к функциональной ткани надпочечников. Развитие аутоиммунной деструкции коры надпочечников начинается с вовлечения в патологический процесс клубочковой зоны. При этом наблюдается повышение АРП при нормальном или сниженном уровне альдостерона. На следующей стадии наблюдается рост концентрации кортикотропина и снижение уровня кортизола в плазме крови, свидетельствующий о деструктивном повреждении пучковой зоны коры надпочечников. Подобные изменения нередко сочетаются с аутоиммунным поражением других эндокринных желез (щитовидной, околощитовидных, поджелудочной и яичников), при этом гипокортицизм выступает как составная часть аутоиммунного полиэндокринного синдрома I и II типов.

Вторым по значимости фактором возникновения первичного гипокортицизма признается бактериальная и грибковая инфекция (туберкулез, бластомикоз, менингококковая инфекция, гистоплазмоз, сепсис различной этиологии). Среди инфекционных агентов основное значение принадлежит туберкулезу (25–30% от всех случаев). Считается, что в условиях дефицита глюкокортикоидов микобактерии относительно беспрепятственно размножаются в пораженных надпочечниках, вызывая обширные некрозы.

Менее чем у 10% больных причиной возникновения заболевания являются амилоидоз, метастазы опухолей в надпочечники (рак бронхов, мочевого пузыря и молочной железы), гемохроматоз, сифилис, ВИЧ-инфекция, гемосидероз, склеродермия, бруцеллез. Значительно реже причиной гипокортицизма могут быть нейродегенеративные заболевания (адренолейкодистрофия), наследственные синдромы (врожденная гипоплазия надпочечников, синдром

рефрактерных надпочечников, болезнь Вольмана, синдром 3А: ахалазия, аддисонизм, алакримия).

К возникновению первичного гипокортицизма может привести адреналэктомия, выполняемая по поводу СИК и других заболеваний надпочечников.

Гипокортицизм может развиваться как осложнение при использовании различных лекарственных препаратов (блокаторов стероидогенеза в надпочечниках, цитостатиков, антикоагулянтов, барбитуратов).

Патогенез. Основу патогенеза первичной надпочечниковой недостаточности составляет частичное или полное выпадение функции глюкокортикоидных, минералокортикоидных и половых гормонов, в результате чего наблюдается нарушение всех видов обмена. Недостаток глюкокортикоидов, обеспечивающих глюконеогенез, приводит к снижению запасов гликогена в печени и мышцах, уменьшению уровня глюкозы в крови и тканях. Следствием гипогликемических состояний является возникновение у пациентов с болезнью Аддисона адинамии и мышечной слабости. Глюкокортикоидная недостаточность приводит к угнетению синтеза белка и рибонуклеиновой кислоты в печени, усугубляет водно-электролитные нарушения, снижает активность ферментов. Гипокортицизм по механизму отрицательной обратной связи способствует избыточной стимуляции проопиомеланокортина, предшественника кортикотропина и МСГ. В результате повышения секреции последних происходит отложение меланина в сосочковом слое кожи (меланодермия). Дефицит минералокортикоидов, а также нарушения углеводного обмена приводят к выраженным электролитным нарушениям. Наблюдается повышение уровня калия в плазме крови, гипонатриемическая дегидратация, снижение содержания хлоридов. Снижаются ОЦК и показатели АД, развивается гиповолемия, приводящая к снижению ударного и минутного объемов кровообращения. Ухудшение сократительной способности миокарда, ввиду исчезновения потенцирующего влияния глюкокортикоидов на катехоламины, обладающие положительным инотропным действием, наряду с электролитными сдвигами, снижением активности АТФазы и недостатком альдостерона способствуют развитию миокардиодистрофии у больных первичным гипокортицизмом. На фоне дефицита продукции половых гормонов ослабевают процессы анаболизма, вызывая гипоплазию и атрофию, преимущественно в мышечной ткани, наблюдаются

различные нарушения менструального цикла у женщин и явления импотенции у мужчин. Развитие симптомов поражения ЖКТ у больных с первичной надпочечниковой недостаточностью связано с повышенной секрецией хлорида натрия в просвет кишечника, сниженной секрецией соляной кислоты и пепсина. Дефицит натрия, гиповолемия и дегидратация усугубляются рвотой и диареей.

Аутоиммунный механизм развития первичного гипокортицизма идентичен таковому при других аутоиммунных заболеваниях. В результате воздействия генетических и различных экзогенных факторов Т-лимфоциты больных реагируют с собственной корой надпочечников и, оказавшись в периферической крови, распознают свои специфические аутоантигены и вызывают деструкцию клеток коры надпочечников. При этом Т-клетками стимулируются аутореактивные В-лимфоциты, начинающие активно продуцировать специфические аутоантитела к ключевым ферментам стероидогенеза. В зависимости от этиологической формы аутоиммунной надпочечниковой недостаточности в крови могут определяться различные антитела. Высокоспецифичным для первичного гипокортицизма считается выявление (у 60–75% больных в дебюте заболевания) антител к ферменту P450c21 (21-гидроксилаза).

Туберкулез надпочечников развивается вследствие гематогенной диссеминации микобактерий. Процесс деструкции носит постепенный характер, часто с вовлечением не только коры, но и мозгового слоя надпочечников. На ранних стадиях развивается воспалительная инфильтрация коры с формированием гранулем, которые позже замещаются казеозными узлами. На поздних этапах формируется фиброз надпочечниковой ткани. При деструкции надпочечников туберкулезным процессом антитела к надпочечниковым клеткам не выявляются.

К развитию тяжелых клинических проявлений гипокортицизма может приводить аденолейкодистрофия (болезнь Зимерлинга—Кройцфельда), характеризующаяся X-сцепленным рецессивным типом наследования, делецией гена 22q28, проявляющаяся дефицитом лигноцероил-КоА-лигазы. В результате в клетках нервной системы и корковом слое надпочечников аккумулируются насыщенные длинноцепочечные жирные кислоты и эфиры холестерина. Сопутствующая неврологическая патология (периферическая нейропатия) существенно утяжеляет прогноз. Своевременной диагностике аденолейкодистрофии помогает проведение МРТ головного мозга (наличие демиелинизирующего процесса) и выяв-

ление в плазме повышенных уровней тетра-, пента- и гексакозано-евых жирных кислот.

Метастатическое поражение надпочечников встречается достаточно часто, например при неходжкинской лимфоме, бронхогенном раке легких, раке молочных желез, почки, мочевого пузыря. Однако надпочечниковая недостаточность при этом развивается редко.

При грибковом поражении надпочечников сначала в них преобладают явления гранулематозного воспаления. Затем в результате эмболии мелких сосудов крупными частицами грибка происходит замещение надпочечниковой ткани участками казеозного некроза.

Клиническая картина при первичном хроническом гипокортицизме характеризуется постепенным и медленным развитием. Клинические симптомы начинают отчетливо проявляться при разрушении 80–90% железистой ткани. Основными симптомами надпочечниковой недостаточности являются общая слабость, повышенная утомляемость, снижение массы тела, гипотония, боли в суставах и мышцах, гастроинтестинальные симптомы, гиперпигментация и нарушения электролитного обмена.

К наиболее ранним симптомам заболевания относятся периодически возникающая слабость, утомляемость, которая усиливается к концу дня, потемнение кожных покровов, пигментация слизистых, снижение массы тела, головокружения, обмороки, гипотония, спонтанные гипогликемии, потеря аппетита, тошнота, рвота, боли в мышцах и поясничной области, запоры, боли в суставах. По мере прогрессирования заболевания общая и мышечная слабость переходит в адинамию, достигает степени прострации, больные перестают справляться с обычной работой, их речь замедляется. Одновременно развивается психическая астенизация, подавленность, негативизм, эмоциональная лабильность, депрессия. Масса тела существенно снижается. Цвет кожных покровов может сильно варьировать от дымчато-серого до цвета загара, редко достигая интенсивно-коричневого с бронзовым оттенком. Характерным считается усиленное окрашивание мест трения одежды, послеоперационных рубцов, разгибательных поверхностей суставов кистей рук, иногда стоп, гениталий, околососковых ареол, ладонных складок, наличие пятен на слизистой рта, языка, особенно десен и губ. В результате дефицита кортизола, дегидратации и снижения общего количества натрия наблюдается стойкое снижение АД,

нередко сопровождающееся развитием обмороков. На фоне дефицита глюкокортикоидов ухудшается сократительная способность миокарда, развиваются явления сердечной недостаточности. На электрокардиограмме выявляются диффузные мышечные изменения, снижение вольтажа всех зубцов. Удлиняются интервалы *PQ* и *QT*. В результате электролитных нарушений возможно развитие различных нарушений сердечного ритма, появление атрио-вентрикулярной и внутрижелудочковой блокады. Специфические изменения со стороны дыхательной системы наблюдаются только при гипокортицизме, вызванном деструкцией надпочечников туберкулезной этиологии. Желудочно-кишечные расстройства при надпочечниковой недостаточности проявляются снижением аппетита, тошнотой, рвотой, болью в животе без определенной локализации, анорексией, ахлоргидрией, запорами, сменяющимися диареей. Расстройство ЦНС при гипокортицизме сопровождается снижением концентрации внимания, умственной работоспособности и памяти.

Для первичной недостаточности надпочечников считаются характерными склонность к анемии, гипонатриемия, гиперкальциемия и гиперкалиемия, эозинофилия и относительный лимфоцитоз. Нередко выявляется повышение креатинина в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

Грозным осложнением хронического гипокортицизма является аддисонический криз, механизм развития которого связан с резким прогрессирующим дефицитом в организме кортизола и кортизона, а также сользадерживающих гормонов — альдостерона и дезоксикортикостерона. Надпочечниковый криз развивается обычно постепенно в течение нескольких суток. Реже — возможно развитие острого гипокортицизма в течение нескольких часов (например, после экстракции зуба). Характерно усиление мышечной слабости, адинамии, нарастание диспептических явлений, прогрессирующее падение АД, нарастание тахикардии. Отмечается снижение температуры тела. Кожные покровы сухие, тургор кожи снижен. Сознание сохранено, речь невнятная. При отсутствии своевременно начатого лечения развивается надпочечниковая кома. При этом летальность составляет до 20%. Отмечается потеря сознания, АД не определяется (коллапс), больные покрываются холодным потом. В последующем присоединяется периодическое дыхание и судорожный синдром. Лечение аддисонического криза описано в разделе «Острая надпочечниковая недостаточность».

Диагностика. Диагностика хронического гипокортицизма основана на данных анамнеза, характерной клинической картине, оценке функции коры надпочечников и состояния других органов эндокринной системы.

Для первичного гипокортицизма характерны длительный анамнез, быстрая утомляемость, ухудшение состояния в осенне-весеннее время, похудание, частые гипогликемии и обмороки. При аутоиммунной деструкции надпочечников в дебюте заболевания в сыворотке крови обнаруживаются органоспецифические аутоантитела.

При исследовании содержания гормонов и их метаболитов выявляются снижение содержания 17-ОКС и свободного кортизола в суточной моче, понижение уровня кортизола плазмы крови, увеличение секреции кортикотропного гормона гипофизом и, отчасти, снижение уровня альдостерона. Косвенно в пользу недостаточности надпочечников свидетельствуют выявление гипогликемии, гипонатриемии и гиперкалиемии.

В тех случаях, когда при наличии клинических признаков заболевания не удается выявить снижения функционального состояния гипофиз-адреналовой системы, необходимо проведение функциональных тестов. Из стимулирующих тестов для выявления гипокортицизма чаще используется проба с АКТГ и его синтетическими аналогами (синактен). Кратковременная проба с кортикотропином (синактеном) проводится следующим образом: исследуется фоновое содержание кортизола в сыворотке крови, а затем внутривенно медленно (в течение 2 мин) вводится 0,25 мг синактена, растворенного в 5 мл физиологического раствора. Повторные исследования крови на кортизол осуществляют через 30 и 60 мин после инъекции. У здоровых людей концентрация кортизола в ходе пробы возрастает минимум в два раза. Через 60 мин уровень кортизола превышает 495 нмоль/л (18 мкг%). Отсутствие реакции свидетельствует об исчерпании функциональных резервов коры надпочечников.

Дифференциальная диагностика. Первичный гипокортицизм необходимо дифференцировать с вторичной адреналовой недостаточностью и заболеваниями, протекающими с гиперпигментацией, гипотонией и диспептическими расстройствами.

Для вторичной ХНКН характерно отсутствие гиперпигментации кожи и слизистых, сниженный уровень кортикотропного гормона и потенциальных резервов коры надпочечников после их дли-

тельной стимуляции, а также часто сопутствующий гипогонадизм, гипотиреоз и отставание в росте. Для оценки уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у больного с гипокортицизмом используются функциональные тесты с КРГ и с кортикотропином (длинная проба). Проба с КРГ выполняется утром натощак. Исследуется уровень кортикотропина в крови, затем внутривенно струйно вводится 100 мкг КРГ (человеческий или овечий). Уровень кортикотропина определяется в крови через 30, 45 и 60 мин после инъекции препарата. При первичном гипокортицизме под влиянием КРГ изначально повышенное содержание АКТГ еще более возрастает. При вторичной надпочечниковой недостаточности уровень кортикотропина существенно не изменяется.

Длинная проба с кортикотропином (синактемом-депо) заключается в исследовании уровня кортизола в плазме крови до и через 1, 4, 8 и 24 ч после однократного внутримышечного введения 1 мг синактена-депо. У пациентов с первичным гипокортицизмом кортизол во всех пробах остается низким, а при вторичной недостаточности в пробе, взятой спустя 4 ч после стимуляции, уровень кортизола поднимается до 700 нмоль/л и выше.

Частые гипогликемические состояния у пациентов с ХНКН требуют проведения дифференциальной диагностики с органическим и функциональным гиперинсулинизмом.

Ряд заболеваний, таких как гемохроматоз, склеродермия, дерматомиозит, порфирия, пеллагра, циррозы печени, меланосаркома, лимфогранулематоз, нейрофиброматоз Реклингхаузена, ДТЗ, синдром Олбрайта, а также отравления солями тяжелых металлов, могут сопровождаться изменением цвета кожных покровов. В этих случаях, помимо типичной клинической картины, характерной для этих заболеваний, исключению надпочечниковой недостаточности способствуют данные анамнеза и результаты исследования функционального состояния надпочечников.

При гемохроматозе серо-коричневая пигментация кожи сопровождается отсутствием пигментации на слизистых оболочках, а также характерным отложением гемосидерина в потовых железах. Для заболевания характерно развитие пигментного цирроза печени, СД и гипогонадизма.

Для склеродермии и дерматомиозита, в отличие от гипокортицизма, характерно наличие системных проявлений заболевания. Например, наличие при склеродермии суставного синдрома, телеангиэктазий, синдрома Рейно.

Пеллагре, помимо гиперпигментации, свойственны явления дерматита, невриты, глоссит и постоянный характер диареи. При порфирии, помимо генерализованной коричневой пигментации, выявляется значительное количество уropорфина в крови и моче. Надпочечниковую недостаточность необходимо дифференцировать с отравлением солями тяжелых металлов (мышьяк, свинец, ртуть) и заболеваниями, протекающими с характерной потерей массы тела. Среди состояний, сопровождающихся диспептическими расстройствами и анорексией, с которыми проводится дифференциальный диагноз первичного гипокортицизма, следует выделить хронический энтерит, заболевания желудка, нефрит, беременность, неврастению и неврогенную анорексию. Решающее значение в дифференциальной диагностике принадлежит оценке гормонального спектра. Хронический гипокортицизм приходится дифференцировать с гипотоническими состояниями, в частности с нейроциркуляторной дистонией по гипотоническому типу. В ряде случаев клиническая картина ХНКН напоминает таковую при миокардите. В пользу поражения миокарда свидетельствуют связь с инфекцией, короткий анамнез, увеличение размеров сердца, наличие систолического шума и явлений сердечной недостаточности. Выявление, помимо гипокортицизма, функциональных нарушений сразу нескольких эндокринных желез и обнаружение органоспецифических аутоантител в сыворотке крови свидетельствует о наличии у пациента полиэндокринопатии.

Лечение первичного гипокортицизма должно быть направлено на устранение причины, вызвавшей деструкцию надпочечниковой ткани, и на компенсацию дефицита гормонов. Показано назначение высококалорийной, богатой витаминами и белками диеты, содержащей большое количество поваренной соли (6–10 г), углеводов и кальция, при ограниченном потреблении калия.

Есть мнение, что при доказанной аутоиммунной природе хронического гипокортицизма показано использование иммуномодуляторов, в частности таких препаратов, как тимозин и левомизол, с целью восполнения дефицита Т-супрессоров. Однако в настоящее время это направление терапии ХНКН не нашло широкого применения. Этиологическое лечение гипокортицизма при наличии очагов туберкулезного поражения включает курсы противотуберкулезной химиотерапии в сочетании с необходимыми дозами кортикостероидных препаратов, потребность в которых может оказаться существенно ниже на фоне проводимого противотуберкулезного лечения.

В случае развития явлений гипокортицизма на фоне лечения препаратами, вызывающими блокаду стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутетимид, форместан), прием таковых следует прекратить.

Патогенетическая терапия хронического гипокортицизма заключается в пожизненном назначении кортикостероидов. Заместительная терапия осуществляется препаратами глюкокортикоидного (кортизона ацетат, гидрокортизон) и минералокортикоидного (флудрокортизон, ДОКСА, соликортеф). При лечении хронического гипокортицизма следует учитывать ряд факторов:

- 1) суточная потребность в кортикостероидах зависит от тяжести гипокортицизма, степени компенсации и условий жизни данного больного;
- 2) достижение адекватной компенсации гормонодефицита не должно сопровождаться передозировкой препаратов;
- 3) поддерживающая доза кортикостероидов существенно ниже той, что требуется для достижения компенсации;
- 4) доза заместительной терапии должна быть существенно (в 2–3 раза) увеличена по отношению к поддерживающей в период развития у больного интеркуррентных заболеваний, тяжелых физических нагрузок, стрессов и т.д.;
- 5) использование глюкокортикоидов должно проводиться с учетом суточного ритма их секреции ($\frac{2}{3}$ дозы препарата принимать в первой половине дня, а $\frac{1}{3}$ — во второй).

Препаратом выбора для длительной заместительной терапии следует считать гидрокортизон, а также кортизон, обладающий как глюко-, так и минералокортикоидной активностью. При легкой форме заболевания показана диетотерапия и назначение кортизон-ацетата в дозе 12,5–25 мг/сут (0,5–1 таб.) в период выраженных физических, психоэмоциональных и стрессорных нагрузок. В случаях средней тяжести хронического гипокортицизма средняя доза кортикостероидов обычно составляет 37,5–62,5 мг (1,5–2,5 таб.) кортизона в 2–3 приема. Если на фоне заместительной терапии сохраняется стойкая гипотония и имеют место частые коллаптоидные состояния, то целесообразно усиление терапии минералокортикоидами. Для тяжелой степени тяжести адреналовой недостаточности характерно периодическое развитие аддисонических кризов. Терапия, как правило, комбинированная и включает, помимо кортизона, прием одного из следующих препаратов: кортинеф, флудрокортизон-ацетат, флоринеф, дезоксикортикостерон-ацетат

(ДОКСА). Суточная потребность в ДОКСА составляет в среднем 5–10 мг (1–2 таб.). При выраженной декомпенсации рекомендуется использовать внутримышечное введение гидрокортизона — сукцината или сополькорта в дозе 75–100 мг в сутки. Инъекции сополькорта желательнее сочетать с внутримышечным введением 1–2 мл 0,5% раствора ДОКСА. После достижения компенсации число инъекций и дозу постепенно снижают с последующим переводом больных на постоянную заместительную терапию пероральными препаратами.

Анаболические гормоны показаны при первичном гипокортицизме, т.к. терапия глюко- и минералокортикоидами не устраняет дефицита в анаболических стероидах. Усилению терапии ХНКН способствует широкое использование витаминотерапии, в основном аскорбиновой кислоты.

В комплексном лечении гипокортицизма может быть применена методика имплантации аллокультуры надпочечниковых клеток. Имплантация органных культур клеток надпочечников позволяет значительно улучшить качество жизни и психологическое состояние больных, стабилизировать показатели АД, существенно снизить дозу заместительной терапии. Длительность эффекта от имплантации составляет в среднем от 9 до 10 мес.

Профилактика декомпенсации заболевания и острой адреналовой недостаточности подразумевает существенное (в 2–3 раза) увеличение дозы заместительной терапии при возникновении инфекционных заболеваний, стрессе, травме, а также грамотная подготовка больных гипокортицизмом к предстоящим оперативным вмешательствам. Последняя, помимо обычной заместительной терапии, должна включать внутримышечное введение от 25 до 150 мг гидрокортизона перед операцией. Кроме того, во время операции и сразу после нее необходимо внутривенно капельно ввести 250–500 мг гидрокортизона. Далее осуществляется плавный переход на внутримышечные инъекции, затем на пероральную заместительную терапию кортикостероидами с постепенным снижением дозы до поддерживающей.

Профилактика развития гипокортицизма сводится к активному раннему выявлению туберкулеза и его адекватному лечению, своевременной диагностике аутоиммунных заболеваний и оценке функционального состояния надпочечников. При диагностированном гипокортицизме профилактические мероприятия сосредотачивают на рациональном трудоустройстве больных и профилактике де-

компенсации, которая включает необходимость увеличения дозы заместительной гормональной терапии в случае возникновения инфекционного заболевания, хирургических (даже небольших по своему объему) вмешательств, стрессорных воздействий, а также ситуаций, связанных с физическим и умственным перенапряжением.

Прогноз. При своевременной диагностике и адекватной заместительной терапии прогноз, как правило, благоприятный. При туберкулезной этиологии гипокортицизма прогноз определяется активностью процесса, обширностью поражения органов и систем (легкие, почки), а также чувствительностью пациента к специфической антибактериальной терапии.

Вторичный и третичный гипокортицизм

Вторичная недостаточность коры надпочечников — заболевание, в основе которого лежит выпадение функции коры надпочечников в результате недостаточной секреции кортикотропина гипофизом.

Третичная надпочечниковая недостаточность возникает вследствие первичного поражения гипоталамуса и снижения секреции КРГ. В обоих случаях гормональные нарушения приводят к развитию двусторонней атрофии коры надпочечников. Вторичную и третичную недостаточность часто объединяют понятием гипокортицизм центрального (гипоталамо-гипофизарного) генеза.

Этиология и патогенез. Среди причин вторичного гипокортицизма выделяют опухоли гипофиза, сосудистые заболевания (аневризмы сонной артерии, кровоизлияния в гипофиз и в аденому гипофиза), а также гранулематозные процессы в области гипофиза и гипоталамуса, деструктивно-травматические факторы (удаление опухоли гипофиза, облучение гипофиза). Недостаточность кортикотропина может возникать в результате длительного использования различных глюкокортикоидов с лечебной целью. В результате нарушений гипоталамо-гипофизарной области снижается секреция КРГ и кортикотропина. Отсутствие стимуляции приводит к постепенной атрофии коры надпочечников, снижению продукции глюкокортикоидов. Вторичный гипокортицизм часто сопровождается нарушением секреции гонадотропного, соматотропного и тиреотропного гормонов, что отражается на клинических проявлениях заболевания. Автономность клубочковой зоны сохраняется, синтез и секреция альдостерона практически не страдают, поэтому

в клинической картине доминируют симптомы дефицита глюкокортикоидов.

Клиническая картина. Клинические проявления вторичной недостаточности коры надпочечников во многом напоминают картину первичного гипокортицизма. Однако для вторичного гипокортицизма характерно отсутствие гиперпигментации, менее характерны дегидратация и гастроинтестинальные расстройства, что обусловлено отсутствием выраженного дефицита минералокортикоидов. Напротив, гипогликемические состояния и другие симптомы, отражающие недостаточность секреции тропных гормонов гипофиза при вторичном гипокортицизме, встречаются чаще. Характерны признаки вторичного гипогонадизма, гипотиреоза и несахарного диабета. Выраженные нарушения водно-электролитного обмена не характерны для вторичного гипокортицизма.

Диагностика вторичного гипокортицизма базируется на клинической картине надпочечниковой недостаточности, за исключением меланодермии, на наличии дефицита других (помимо АКТГ) тропных гормонов гипофиза, соответствующих лабораторных данных (снижение содержания кортизола и кортикотропина в крови и экскреции уринарных 17-ОКС и свободного кортизола) и результатах топической диагностики (КТ и ЯМРТ гипофиза), а также результатах функциональных тестов (проба с КРГ, длинная проба с кортикотропином, тест с метирапоном). Методика проведения и оценки проб описана выше.

Лечение вторичного и третичного гипокортицизма аналогично терапии первичной надпочечниковой недостаточности. Основу терапии при центральных формах гипокортицизма составляют глюкокортикоиды, проведение заместительной терапии минералокортикоидами не требуется. В отличие от первичной адреналовой недостаточности при центральных формах гипокортицизма в большинстве случаев имеется необходимость в замещении дефицита секреции других тропных гормонов гипофиза.

6.7. Острая недостаточность коры надпочечников

Острая недостаточность коры надпочечников (ОНКН) — неотложное состояние, развивающееся в результате внезапного резкого снижения или полного выпадения функции коры надпочечников.

Классификация. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), острая недостаточность коры надпочечников имеет шифр E27.2 — Аддисонический криз и A.39.1 — Синдром Уотерхауса—Фридериксена.

Этиология. Наиболее часто ОНКН возникает в результате декомпенсации первичной (реже вторичной) хронической недостаточности надпочечников. В этих случаях причинами острого гипокортицизма могут являться своевременно не диагностированная ХНКН, неадекватная заместительная терапия хронической адреналовой недостаточности, неадекватное снижение дозы или отмена глюкокортикостероидов, острые инфекции или обострение хронически протекающих (туберкулез) инфекций, стресс.

Реже встречается собственно первичная форма ОНКН (первично-острая, острейшая), которая является следствием двустороннего кровоизлияния в надпочечники при менингококковой (синдром Уотерхауса—Фридериксена) или иной (стрептококковой, пневмококковой) септической инфекции и остром тромбозе сосудов надпочечников. Кровоизлияние в надпочечники нередко встречается в виде осложнения при тяжелом течении системных заболеваний (геморрагический васкулит, узелковый периартериит, системная красная волчанка), во время тяжелых родов. Причиной развития острого гипокортицизма могут быть хирургические вмешательства (адреналэктомия), выполняемые по поводу заболеваний надпочечников. Синдром острого гипокортицизма может быть следствием усугубления относительной адреналовой недостаточности у больных с тяжелыми травмами брюшинных органов, злокачественными опухолями, обширными ожогами, тяжелыми нагноительными заболеваниями, туберкулезом легких, язвенной болезнью, массивной кровопотерей, а также с множественными переломами. В основе ОНКН в ряде случаев может лежать врожденная вирилизирующая недостаточность коры надпочечников с синдромом потери соли (синдром Дебре—Фибигера) и синдром Шепарда (врожденная надпочечниковая ареактивность).

Патогенез. Механизм развития острой надпочечниковой недостаточности может быть различным, однако в основе любой формы острого гипокортицизма лежит несоответствие между функциональным состоянием коры надпочечников и возможностью кортикостероидов адаптивно реагировать на различные стрессорные факторы.

Возникновение аддисонического криза у пациентов с ХНКН возможно при быстром прогрессировании (молниеносная форма ХНКН) своевременно не диагностированного хронического гипокортицизма, при декомпенсации основного заболевания на фоне различных причин (неадекватная терапия, стресс, инфекция, травма и т.д.), а также при необоснованном снижении дозы либо отмене заместительной гормональной терапии.

Механизм развития ОНКН на фоне отмены глюкокортикоидов у пациентов, длительно получающих кортикостероиды, связан с отсутствием адекватной секреции кортикотропина в результате длительного подавления его синтеза и секреции препаратами глюкокортикоидов, развития гипотрофии и снижения функциональных резервов надпочечников. Поэтому снижение дозы либо отмена препарата на фоне любого, даже минимального стрессорного воздействия может привести к развитию острого гипокортицизма.

Возникновение двусторонних кровоизлияний в надпочечники связано с развитием синдрома острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции на фоне менингококковой, стрептококковой или пневмококковой септической инфекции. При этом генерализованному образованию внутрисосудистых тромбов и повреждению эндотелия сосудов способствуют массивный выброс цитокинов и гиперпродукция медиаторов воспаления в ответ на рост уровня бактериальных эндотоксинов. Аналогичный механизм деструкции коры надпочечников (кровоизлияния в надпочечники либо острая ишемия) лежит в основе формирования синдрома острого гипокортицизма у новорожденных, родившихся в состоянии асфиксии. Полагают, что развитие кровоизлияний в надпочечники с формированием острой надпочечниковой недостаточности у больных с системными заболеваниями соединительной ткани связано с тромбозом центральной надпочечниковой вены. В основе развития ОНКН у новорожденных могут лежать дефекты ферментов стероидогенеза (недостаточность 20,22-десмолазы), изменение чувствительности надпочечниковых структур к кортикотропину.

Дефицит минералокортикоидов при остром гипокортицизме приводит к снижению уровня натрия, хлора, гиперкалиемии и падению осмотического давления плазмы, критическому снижению ОЦК, падению показателей сердечного выброса. В результате у больных развиваются тахикардия, нитевидный пульс, выраженная артериальная гипотензия, коллапс, различные нарушения сердечного ритма вплоть до фибрилляции желудочков и асистолии. Нару-

шения водно-электролитного баланса приводят к развитию таких симптомов, как боли в животе спастического характера, тошнота, рвота, метеоризм и диарея.

Нехватка глюкокортикоидов у больных ОНКН сопровождается склонностью к гипогликемии и повышением чувствительности к инсулину. В отличие от хронического гипокортицизма выраженных нарушений со стороны жирового и белкового обмена, как правило, не наблюдается.

Клиническая картина острого гипокортицизма отличается тяжелым течением. Основные клинические проявления острой адреналовой недостаточности укладываются в четыре основных синдрома: коллаптоидный, астенодинамический, желудочно-кишечный и водно-электролитный. Однако выраженность отдельных синдромов и симптомов у больных острым гипокортицизмом может варьировать, в связи с чем условно выделяют различные клинические формы течения острого гипокортицизма: сердечно-сосудистую (превалируют симптомы острой недостаточности кровообращения), желудочно-кишечную (доминируют симптомы диспепсии, раздражения брюшины) и церебральную (преобладает неврологическая симптоматика, нарушения сознания). Основным клиническим проявлением коллаптоидного синдрома является падение артериального давления, вплоть до коллапса или кардиоваскулярного шока. Среди других проявлений коллаптоидного синдрома следует выделить одышку, тахикардию, акроцианоз, профузный пот, похолодание конечностей. Астенодинамический синдром составляют быстрая утомляемость, выраженная общая слабость, гиподинамия, резчайшая мышечная слабость. Расстройства психики существенно варьируют от заторможенности и оглушенности до галлюцинаций и делирия. Желудочно-кишечный синдром при остром гипокортицизме характеризуется снижением аппетита, тошнотой, рвотой, диареей, спастическими болями в животе различной локализации, иногда с проявлениями, напоминающими симптомы раздражения брюшины, метеоризмом. Нередко встречаются явления геморрагического гастроэнтерита, кровавая рвота.

Клиническая картина аддисонического криза, развившегося в результате декомпенсации ХНКН, характеризуется постепенным медленным (в течение нескольких часов, дней и недель) началом. Развернутой клинике криза предшествует характерная симптоматика хронического гипокортицизма. При декомпенсации усиливается общая и мышечная слабость, нарастает пигментация кожных

покровов, снижается аппетит, усиливается тошнота, появляются боли в животе. При прогрессировании нарастает слабость, тошнота сменяется рвотой, появляются признаки дегидратации. Наблюдается тахикардия, прогрессирующее падение АД (вплоть до коллапса), олигурия сменяется анурией, разнообразная неврологическая симптоматика, судороги, заторможенность, ступор, и развивается коматозное состояние.

Для первично-острой адреналовой недостаточности, в основе патогенеза которой лежит кровоизлияние в надпочечники различного генеза, травма или сепсис, характерно внезапное и быстрое начало без каких-либо продромальных симптомов. Стремительность, с которой развивается клиническая картина, отсутствие продромальных симптомов и анамнестических сведений о патологии надпочечников создают определенные диагностические трудности и нередко мешают правильно установить диагноз.

Диагностика ОНКН основана на данных анамнеза (наличие у больного ХНКН, ВДКН, опухолей надпочечников, операций на надпочечниках и гипопфизе) и типичных клинических проявлениях декомпенсации хронического гипокортицизма. Ключевая роль в диагностике молниеносных форм синдрома острого гипокортицизма принадлежит правильной трактовке клинических проявлений острого гипокортицизма, т.к. интенсивная заместительная терапия начинается еще до окончательного подтверждения диагноза. Оценка результатов лабораторных исследований функционального состояния гипофизадреналовой системы, как правило, проводится ретроспективно. Для острого гипокортицизма характерен низкий уровень кортизола и повышенный уровень ренина в плазме крови. Уровень кортикотропина может быть различным и зависит от генеза недостаточности надпочечников (высокий — при первичном, низкий или нормальный — при вторичном гипокортицизме). Косвенным подтверждением острой адреналовой недостаточности могут служить наличие у больного гипогликемии, гиперкалиемии, гипонатриемии, лимфоцитоза и эозинофилии, высокого гематокрита, повышения креатинина и мочевины в сыворотке крови и метаболического ацидоза, а также признаки гиперкалиемии на ЭКГ (увеличенный по амплитуде и заостренный зубец *T*, замедление внутрижелудочковой и *AV*-проводимости).

Дифференциальная диагностика. Острую недостаточность коры надпочечников, особенно ее молниеносную форму, необходимо дифференцировать с состояниями, сопровождающимися шоком

и коллапсом. Клиническая картина, напоминающая острый гипокортицизм, может наблюдаться при септических состояниях, расцениваться как проявления острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Лечение. Оказание помощи больному с острой надпочечниковой недостаточностью следует проводить в отделении реанимации и интенсивной терапии. При возникновении коллапса реанимационные мероприятия следует проводить на месте. Основные направления терапии ОНКН включают: 1) заместительную терапию глюкокортикоидами; 2) борьбу с электролитными нарушениями; 3) мероприятия, направленные на борьбу с гиповолемией и устранение гипогликемии; 4) антибиотикотерапию; 5) симптоматическую терапию.

Препаратом выбора для проведения заместительной кортикостероидной терапии является гидрокортизон. Минимальная доза гидрокортизона гемисукцината должна составлять 100 мг внутривенно струйно. В последующем необходимо осуществлять постоянную внутривенно-капельную инфузию водорастворимого гидрокортизона с изотоническим раствором хлорида натрия, чередуя введение последнего с 5% раствором глюкозы для профилактики гипогликемий. Через два часа струйное введение препарата целесообразно повторить. Параллельно суспензия гидрокортизона вводится внутримышечно каждые 4–6 часов в дозе 50–75 мг. Указанная схема заместительной кортикостероидной терапии является условной. Доза кортикостероидов, необходимая для купирования криза, в каждом конкретном случае рассчитывается индивидуально. Оптимальным ориентиром, позволяющим оценить эффективность лечения и корригировать дозу и скорость введения кортикостероидов, следует считать величину АД. После стабилизации состояния больного доза глюкокортикоидов постепенно снижается, в среднем суммарная доза снижается за сутки на $\frac{1}{4}$ от дозы предыдущего дня. В последующем (ориентировочно на 3–4-й день от начала терапии) пациент переводится на четыре внутримышечные инъекции гидрокортизона в сутки в дозе 50 мг. Примерно с 6-го дня, при условии стабилизации состояния больного и в первую очередь нормализации показателей АД, возможен переход на пероральную терапию. Снижение дозы кортизона осуществляется по общим правилам до поддерживающей дозы, индивидуально подобранной для каждого конкретного больного. Необходимость в восполнении дефицита минералокортикоидов может возникнуть с момента, когда суммарная доза вводимого гидрокортизона будет ниже 100 мг/сут.

С целью коррекции водно-электролитных нарушений, гиповолемии и профилактики гипогликемических состояний в первые сутки внутривенно вводится 3–4 л жидкости, причем за первые полтора часа следует ввести около 1 л. Соотношение между вводимой глюкозой, физиологическим раствором, гидрокортизоном, альбумином и протеином определяется тяжестью состояния больного и динамикой основных клинико-лабораторных показателей.

Учитывая, что причиной, приведшей к развитию острой надпочечниковой недостаточности у больного с ХНКН, часто может служить острая инфекция, показано назначение антибиотиков. При проведении симптоматической терапии основное внимание следует уделять коррекции сердечно-сосудистых расстройств.

Прогноз и профилактика. Летальность в случае развития развернутой картины адреналового криза составляет от 20 до 50%. Профилактика заключается в своевременной диагностике скрыто протекающей надпочечниковой недостаточности, назначении адекватной заместительной кортикостероидной терапии больным с хроническим гипокортицизмом, в обучении больных правилам проведения заместительной терапии и необходимости ее усиления в условиях стресса, эпидемий инфекционных заболеваний, травмах и т.д.

6.8. Синдром гиперальдостеронизма

Синдром гиперальдостеронизма — совокупность различных симптомов, обусловленных длительным воздействием на организм избытка альдостерона. Выделяют первичный и вторичный гиперальдостеронизм. При первичном гиперальдостеронизме (ПГА) источник избыточной продукции альдостерона локализуется собственно в надпочечнике (аденома, гиперплазия) и функционирует автономно, относительно ренин-ангиотензиновой системы. При вторичном гиперальдостеронизме усиление секреции альдостерона корой надпочечников происходит под воздействием ненадпочечниковых факторов, прежде всего, в результате активации ренин-ангиотензиновой системы в ответ на снижение эффективного почечного кровотока или другие стимулы.

Выделяют также гетерогенную группу заболеваний (псевдогиперальдостеронизм), характеризующуюся сходной с классическим гиперальдостеронизмом клинической картиной, но при этом эндогенная секреция минералокортикоидов у больных снижена в результате низкой, нестимулируемой АРП.

Распространенность ПГА в общей популяции составляет 0,03–0,1%. Частота выявления первичного гиперальдостеронизма среди больных с АГ, по данным разных авторов, колеблется от 0,5 до 15%. Распространенность вторичного гиперальдостеронизма определяется частотой заболеваний, ведущих к его развитию.

Классификация синдрома гиперальдостеронизма

- I. Первичный гиперальдостеронизм:
 - альдостеронпродуцирующая аденома;
 - идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА);
 - глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА);
 - односторонняя гиперплазия надпочечников;
 - эктопированная опухолевая продукция альдостерона.
- II. Вторичный гиперальдостеронизм:
 - поражение паренхимы почек;
 - поражение почечных сосудов;
 - сердечная недостаточность;
 - медикаментозный гиперальдостеронизм;
 - гиперальдостеронизм при ренинпродуцирующей опухоли.
- III. Псевдогиперальдостеронизм:
 - A. Псевдогиперальдостеронизм 1-го типа:
 - дефицит 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (11 β -ГСДГ);
 - мутация рецепторов минералокортикоидов;
 - мутация гена, кодирующего β -субъединицу цитоплазматического домена амилоридчувствительных натриевых каналов (синдром Лидлла).
 - B. Псевдогиперальдостеронизм 2-го типа:
 - мутация гена, кодирующего группу ферментов (WNK1, WNK4) серин-треонинкиназ (синдром Арнольд—Хили—Гордон).

Синдром гиперальдостеронизма чаще выявляется у женщин. Наиболее часто заболевание диагностируется преимущественно в 3–5-й декадах жизни.

Первичный гиперальдостеронизм

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — представляет собой группу заболеваний, гетерогенных по этиологии, патогенезу, мор-

фологии и ряду клинико-лабораторных показателей, характеризующихся избыточной и независимой от ренин-ангиотензиновой системы продукцией альдостерона, сопровождающихся АГ, гипокалиемией и метаболическим алкалозом.

Одна из форм заболевания, а именно альдостеронпродуцирующая аденома (АПА) коры надпочечника, впервые была описана J.W. Conn в 1955 г., в связи с чем ПГА иногда отождествляют с синдромом Конна, что не вполне корректно, учитывая наличие других, безопухолевых форм болезни.

Классификация. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), ПГА имеет шифр E26.0 и включает, помимо синдрома Конна, первичный альдостеронизм, обусловленный двусторонней мелкоузелковой гиперплазией коры надпочечников. Вторичный гиперальдостеронизм имеет шифр E26.1, другие формы гиперальдостеронизма — E26.8. Для неуточненных форм гиперальдостеронизма предусмотрен шифр E26.9.

Этиология. Наиболее частой причиной ПГА (60–70% случаев) является АПА, альдостерома или синдром Конна — доброкачественное новообразование коры надпочечника. Двухсторонние и множественные альдостеромы встречаются редко (5–10%). Причина появления альдостером относится к общим проблемам онкологии. Как правило, это небольшая опухоль, не превышающая 2,5 см в диаметре, весом 3–6 г. Альдостеронпродуцирующий рак надпочечника встречается редко и составляет 1–2% от всех гипертоний минералокортикоидного происхождения.

Второй по частоте причиной ПГА (от 30 до 40%) является идиопатический гиперальдостеронизм (ИГА) — форма ПГА, обусловленная двухсторонней гиперплазией надпочечников. Предполагают, что развитие гиперплазии может быть связано с повышенной чувствительностью надпочечников к эндогенному ангиотензину II либо с избыточной стимуляцией гипотетическим альдостеронстимулирующим фактором (АКТГ, β -эндорфин, серотонин, γ_3 -МСГ и др.) Макро- и микроскопически ИГА представляет собой диффузную либо диффузно-узелковую гиперплазию клубочковой зоны коры надпочечников.

Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм (ГПГА), называемый также дексаметазонподавляемым, — редкое семейное заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, впервые описанное D.J. Sutherland и др. в 1966 году. Распростра-

ненность ГПГА составляет 1–3% всех случаев ПГА. При этой форме ПГА результатом генетического дефекта является аномальная альдостерон-синтетическая активность клеток кортизолпродуцирующей пучковой зоны. Продукция минералокортикоидов находится под контролем АКТГ, а не ангиотензина II. Клубочковая зона коры надпочечников на фоне ГПГА подвергается атрофии. Гистологическое исследование надпочечников у больных ГПГА обнаруживает гиперплазию пучковой зоны (иногда узелковую) на фоне атрофии клубочковой зоны коры надпочечников, связанной с подавлением АРП.

Первичная гиперплазия клубочковой зоны одного надпочечника встречается крайне редко. Этиология и патогенез этой формы ПГА не изучены. Еще реже выявляется синдром эктопической продукции альдостерона.

Патогенез. Основным звеном в механизме развития всех форм ПГА является независимая от АРП гиперсекреция альдостерона. Избыток альдостерона ведет к повышению уровня натрия в плазме крови благодаря усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. Гипернатриемия влечет за собой повышение осмолярности крови, гиперсекрецию вазопрессина, усиление реабсорбции воды и возрастание объема внеклеточной жидкости. В результате наблюдается повышение АД — кардинальный симптом ПГА. Значительный вклад в развитие АГ вносит повышение периферического сосудистого сопротивления, обусловленное непосредственным воздействием альдостерона на специфические рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, повышение чувствительности сосудистой стенки к прессорным агентам (катехоламинам, простагландинам, ангиотензину II). В определенной степени к факторам, способствующим повышению АД у больных гиперальдостеронизмом, относят снижение уровня кальция в сыворотке крови, поскольку последний обладает достаточно выраженным гипотензивным эффектом по механизму так называемого «кальциевого парадокса» (Mac Arron D.A. et al., 1987). Реабсорбция натрия сопряжена с секрецией ионов калия, магния и водорода. Гипокалиемия и гипомagneмия проявляются нейромышечными расстройствами, а также снижением чувствительности эпителия собирательных трубочек к вазопрессину с развитием синдрома несахарного диабета, нарушением секреции инсулина (чаще легким или умеренным) и изредка — зрительными расстройствами. Длительная гипокалиемия и метаболический алкалоз приводят к повреждению почечных

канальцев, развитию межуточного воспаления и склерозу интерстиция с формированием «гипокалиемической почки». Имеются сообщения о более частом, чем в общей популяции, формировании у больных ПГА кистозных изменений в почках. Первичный гиперальдостеронизм закономерно приводит к выраженному ремоделированию сердечно-сосудистой системы. Характерно появление концентрической гипертрофии миокарда, периваскулярного и миокардиального фиброза с нарушением ДФЛЖ.

Механизм развития клинических проявлений при вторичном гиперальдостеронизме связывают с гиперпродукцией альдостерона ненадпочечниковыми стимулами и лежащим в основе патогенеза усилением секреции ренина клетками юкстагломерулярного аппарата почек.

Патогенез псевдогиперальдостеронизма отличается гетерогенностью, и механизм развития может быть связан с дефицитом ряда ферментов, генными мутациями и некоторыми наследственными заболеваниями.

Клиническая картина. Отличается значительным разнообразием симптомов, их непостоянством и неспецифичностью. В типичных случаях выделяют три основных синдрома: сердечно-сосудистый, нервно-мышечный и почечный. При малосимптомном течении заболевания часть признаков (например, нервно-мышечный, почечный синдром) могут отсутствовать.

У подавляющего числа больных (90–100% случаев) наблюдается стойкое повышение АД (особенно диастолического), сопровождающееся сильными головными болями в лобной области. Как правило, повышению АД у больных ПГА присущи характерные черты симптоматической АГ — относительно раннее появление, стабильно высокие, но хорошо переносимые цифры АД, отсутствие редукции АД в ночные часы, резистентность к традиционной терапии. Развивается гипертрофия и перегрузка левого желудочка сердца, признаки которых выявляются при ЭКГ- и ЭхоКГ-исследованиях. Степень ГЛЖ далеко не всегда соответствует уровню АД и тяжести гипертонии, а определяется активностью ряда прессорных гуморальных систем (ренин-ангиотензиновой, симпатoadреналовой). В генезе прогрессирования фиброза у больных ПГА придают значение как повышению после нагрузки, так и гуморальным факторам, в частности альдостерону. Следует отметить, что у 30–40% больных ПГА АГ носит кризовый характер, у части пациентов выявляют мягкую и даже пограничную АГ, а в ряде случаев (до 10%) гипертензия приобретает злокачественное течение.

Признаки гипокалиемии, развивающейся вследствие избыточной потери калия почками под влиянием альдостерона, укладываются в клинические проявления нервно-мышечного синдрома, выявляемого примерно в 50–75% случаев. Больные отмечают общую мышечную слабость, утомляемость, слабость в нижних конечностях, парестезии, боли в мышцах, судороги и периодические параличи. Специфичным для больных ПГА, хотя и редким (у 20–25% больных), считается появление периодических моно- или параплегии, полностью проходящих в течение нескольких часов — дней.

Изменение функции почечных канальцев у больных ПГА наблюдаются примерно с той же частотой, что и гипокалиемия. Клинически эти отклонения могут сопровождаться полиурией, гипозостенурией, никтурией, полидипсией и жаждой. Генез этих проявлений, укладывающихся в картину нефрогенного несахарного диабета, связан со снижением чувствительности эпителия собирательных трубочек к вазопрессину. Более половины больных ПГА имеют бессимптомное нарушение толерантности к углеводам, которое приблизительно у четверти пациентов достигает степени явного СД, преимущественно легкого течения. В ряде случаев пациенты с ПГА страдают различными психоэмоциональными расстройствами (астенические, ипохондрические, тревожно-депрессивные), обусловленными стойкими водно-электролитными нарушениями.

Диагностика. Основана на лабораторно-инструментальных методах исследования, дополняемых клиническими признаками заболевания. Типичными лабораторными маркерами ПГА считаются повышенный уровень альдостерона, сниженная АРП и гипокалиемия. Диагностические мероприятия осуществляются в три этапа:

- 1) скрининговое обследование, позволяющее сделать подозрение в отношении наличия у больного ПГА достаточно обоснованным;
- 2) подтверждение первичности, т.е. автономности гиперсекреции альдостерона;
- 3) топическая диагностика и дифференциальный диагноз отдельных форм ПГА с целью выработки оптимальной тактики лечения.

На этапе скрининга у каждого больного с АГ необходимо как минимум дважды определить уровень калия сыворотки крови. Спонтанная гипокалиемия присутствует у большинства больных ПГА. Более углубленному обследованию должны подвергаться больные, имеющие АГ в сочетании с одним из следующих призна-

ков: спонтанная гипокалиемия менее 3,5 ммоль/л; гипокалиемия менее 3 ммоль/л; отсутствие нормализации уровня калия в течение 4 мес. после отмены диуретиков. Следует помнить, что от 7 до 38% пациентов с ПГА могут иметь нормальный уровень калия. Кроме того, нормальные значения этого показателя выявляются у значительного числа больных с ГПГА. Выявление на этапе скрининга нормального или повышенного уровня АРП у пациента, не принимающего мочегонные и гипотензивные препараты, практически исключает ПГА. Простым скрининговым методом диагностики ПГА является исследование отношения альдостерона плазмы (нг/дл) к АРП (нг/мг/ч). Значение этого отношения более 25 считается предположительным, а более 50 — диагностическим в отношении ПГА. За 2–4 недели до исследования необходимо отменить β-блокаторы и ингибиторы АПФ, за 6–8 недель — спиронолактон. В качестве метода скрининга можно рассматривать каптоприловый тест: у здоровых людей и больных эссенциальной гипертензией однократный прием каптоприла снижает опосредованную РААС секрецию альдостерона. У больных ПГА этого не происходит, т.к. продукция альдостерона автономна, а активность РААС подавлена. До и через 120 мин после приема каптоприла *per os* в дозе 25 мг исследуется содержание альдостерона и АРП. Диагностическим является сохранение концентрации альдостерона после приема каптоприла на уровне 15 нг/дл и выше. Повысить чувствительность метода можно используя в качестве критерия отношение альдостерон/АРП (значение выше 50 после приема каптоприла в пользу ПГА). За три дня до проведения пробы необходимо отменить ингибиторы АПФ и диуретики.

Подтверждение автономности гиперсекреции альдостерона основано на возможности подавления активности РААС и секреции альдостерона солевой нагрузкой или увеличением внутрисосудистого объема, закономерно наблюдаемого у здоровых людей и лиц с функциональным гиперальдостеронизмом и отсутствующим при ПГА. Наличие у пациента тяжелой гипертензии, застойной сердечной недостаточности, выраженной ретинопатии, анамнестических указаний на перенесенные инсульт и инфаркт миокарда являются противопоказанием к проведению нижеописанных проб.

1. Определение суточной экскреции альдостерона с мочой проводится на 4-й день после пребывания больного на диете с произвольным содержанием натрия в сочетании с дополнительным приемом *per os* 10–12 г натрия хлорида в сутки. При ПГА экскреция альдостерона составляет 14 мкг/сут

и более, при условии выделения с мочой натрия не менее 250 ммоль/л.

2. До и через каждый час на фоне инфузии изотонического солевого раствора исследуются уровни альдостерона и кортизола в крови. Внутривенное введение 2 л физиологического раствора со скоростью 500 мл/ч в течение 4–6 ч у здоровых людей приводит к снижению уровня альдостерона на 50% и более. Сохранение концентрации альдостерона в крови на уровне 10 нг/дл и более подтверждает диагноз ПГА. Информативность пробы подтверждается снижением кортизола на фоне инфузии, подтверждающим, что выявленный уровень альдостерона не отражает стресс-опосредованный выброс АКТГ.

На этапе диагностики отдельных форм ПГА с последующей топической диагностикой прежде всего возникает необходимость разграничить две основные формы ПГА: альдостерому и ИГА. Последний характеризуется менее выраженными клиническими и лабораторными проявлениями, однако более надежно разграничить эти состояния позволяют следующие тесты.

1. Постуральная (ортостатическая) проба. После ночного сна у пациента берут кровь для определения альдостерона, АРП и кортизола. Забор крови повторяют после двух часов пребывания больного в вертикальном положении (прогулка). У больных с альдостеромой наблюдается снижение концентрации альдостерона параллельно со снижением кортизола (так называемая аномальная ортостатическая реакция). В случае ИГА, напротив, происходит повышение секреции альдостерона также на фоне снижения кортизола. Недостатком пробы является достаточно высокий процент неинформативных результатов вследствие выброса АКТГ (до 32%).
2. Экскреция с мочой тетрагидро-18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола. Суточная экскреция этих оксигенированных в 18-м положении производных кортизола у больных альдостеромой превышает 60 мкг/сут и 15 мкг/сут соответственно, в то время как при ИГА данные показатели не отличаются от таковых у здоровых людей. Причина — закономерно меньшая, чем в норме, степень дифференцировки клеток опухоли, которые обладают ферментативными свойствами как клубочковой, так и пучковой зон. При ИГА зональность коры надпочечников не нарушена. Данный

тест обладает, пожалуй, наибольшей чувствительностью и, в дополнение, позволяет диагностировать ГПГА.

Определенные трудности могут возникнуть при диагностике так называемых «неклассических» вариантов ПГА — альдостерон-продуцирующей ренинчувствительной аденомы (АПРА) и первичной гиперплазии надпочечника. Будучи нераспознанными, данные состояния лишают пациента возможности своевременного радикального хирургического лечения.

Альдостеронпродуцирующая ренинчувствительная аденома (от 1,7 до 2,7% всех случаев ПГА) по всем лабораторным диагностическим критериям соответствует низкорениновому гиперальдостеронизму. При КТ выявляется солитарная аденома одного из надпочечников. Однако ортостатическая проба обнаруживает реакцию, характерную для ИГА, а именно нарастание уровня альдостерона. Как правило, оказываются нормальными содержание 18-гидроксикортикостерона сыворотки крови и экскреция 18-оксипроизводных кортизола с мочой. Ускользания опухоли от влияния РААС при длительном наблюдении не отмечено. Причиной феномена АПРА может быть высокая степень дифференцировки опухолевых клеток, сохраняющих рецепторы к ангиотензину II.

Первичная гиперплазия надпочечника (0,8–5,2% от всех случаев ПГА) — редкая разновидность низкоренинового гиперальдостеронизма, связанная с односторонней автономной мелко- или крупнонодулярной гиперплазией одного из надпочечников. При этой форме результаты лабораторных тестов полностью идентичны таковым при альдостероме: наблюдается аномальная ортостатическая реакция альдостерона и повышение суточной экскреции тетрагидро-18-оксо- и 18-гидроксикортизола. Причина заболевания до настоящего времени неясна.

Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм в отличие от других форм ПГА характеризуется семейным анамнезом, аутосомно-доминантным типом наследования, дебютом АГ и метаболических расстройств в детском или молодом возрасте и отсутствием изменений в надпочечниках. Результаты гормональных исследований и проб подтверждают наличие ПГА и имеют в целом такую же направленность, как у больных синдромом Конна. УЗИ, КТ и МРТ, как правило, не выявляют патологических изменений в надпочечниках. Наиболее точным и специфичным подтверждением диагноза ГПГА является выявление повышенной в десятки раз суточной экскреции тетрагидро-18-оксокортизола и 18-гид-

рокси Kortизола. Имеются сообщения о возможности прямого генетического тестирования на предмет ГПГА (по образцам крови). Кроме того, подтвердить диагноз ГПГА помогает проба с 2 мг дексаметазона с последующим определением суточной экскреции альдостерона и выявляющая полное подавление выработки альдостерона. Возможно проведение пробной терапии дексаметазоном (0,5–1 мг/сут) в течение 3–4 недель, которое в случае ГПГА дает отчетливое клиническое улучшение.

С целью проведения топической диагностики ПГА может быть использована КТ, позволяющая визуализировать альдостеромы в виде односторонних солитарных образований низкой плотности (0–10 единиц) диаметром в среднем 1,6–1,8 см. При ИГА надпочечники на КТ выглядят нормальными либо симметрично увеличенными, с узлами или без таковых. Магнитно-резонансная томография при диагностике ПГА не имеет преимуществ перед КТ. Ультразвуковое исследование надпочечников редко позволяет получить достоверную информацию при диагностике ПГА. На УЗИ альдостерома выглядит как гипэхогенное образование с четкой капсулой. Возможно использование радиоизотопного сканирования или сцинтиграфии надпочечников с NP-59 (¹³¹I-6β-йодметил-19-норхолестерол), позволяющее разграничить односторонние поражения (чаще всего АПА) от двухсторонних (чаще — ИГА), дифференцировать выявленную при КТ крупную аденому от рака коры надпочечников (захват препарата раковыми клетками существенно нарушен). Наибольшей чувствительностью в дифференциальной диагностике АПА и ИГА обладает методика катетеризации надпочечниковых вен с отдельным определением концентрации альдостерона в венозной крови, оттекающей от левого и правого надпочечников. Концентрация альдостерона на стороне, с которой расположена альдостерома, как правило, превышает таковую с противоположной стороны в 10 раз и более.

Дифференциальная диагностика. Проводится с заболеваниями, которые сопровождаются АГ и гипокалиемией. Развитие вторичного гиперальдостеронизма при ренальных гипертензиях, злокачественном течении гипертонической болезни, выраженной застойной недостаточностью кровообращения, циррозе печени, нефротическом синдроме, длительном лечении салуретиками, приеме эстрогенсодержащих контрацептивов, ренинсекретирующих опухолях почек и синдроме Бартера, в отличие от ПГА, сопровождается повышенной активностью ренина в плазме крови, нормальным от-

ношением альдостерон/АРП (< 25) и снижением секреции альдостерона в пробе с каптоприлом. Подтверждением диагноза служит выявление сохраненной реактивности РААС в виде подавления секреции альдостерона ниже порогового уровня (< 14 мкг/сут в моче и < 10 нг/дл в плазме крови) в ходе тестов с солевой или объемной нагрузкой.

Нередко сопровождается гипокалиемией низкорениновая форма эссенциальной гипертензии, но у этих пациентов в отличие от ПГА уровень альдостерона, как правило, остается нормальным и снижается после приема каптоприла, инфузии изотонического раствора и на фоне диеты с повышенным содержанием соли.

При ряде заболеваний клиническая и лабораторная симптоматика, напоминающая ПГА, бывает обусловлена гиперпродукцией различных соединений, обладающих минералокортикоидной активностью, а не избытком альдостерона. Все они характеризуются низким уровнем альдостерона плазмы. Так, рак коры надпочечников почти всегда сопровождается не только гиперпродукцией глюкокортикоидов, но и повышением секреции минералокортикоидов и андрогенов. При этом клиническую картину определяют гормоны, выделяемые в наибольшем количестве. Гиперминералокортицизм при раке надпочечников обусловлен гиперпродукцией предшественников альдостерона — ДОК, кортикостерона и 18-гидроксикортикостерона. Синдром Иценко—Кушинга также иногда сопровождается признаками избытка минералокортикоидов. Чаще всего подобные явления имеют место при синдроме эктопической продукции АКТГ, который обычно характеризуется наибольшей интенсивностью гиперпродукции кортизола.

Проведения дифференциальной диагностики с ПГА требуют некоторые врожденные дефекты синтеза стероидных гормонов. Например, при дефиците 11β -гидроксилазы дефект гидроксирования приводит к недостатку выработки кортизола, компенсаторной гиперпродукции кортикотропина, повышению продукции предшествующих ферментативному блоку стероидов. В итоге стероидогенез протекает преимущественно по пути синтеза надпочечниковых андрогенов, а также 11-дезоксикортизола и ДОК. В результате развивается минералокортикоидзависимая гипертензия, сопровождающаяся гипокалиемией, низким уровнем АРП и гонадотропинов, происходит вирилизация больных женского пола и преждевременное половое развитие у мальчиков.

При ВДКН, обусловленной дефицитом 17α -гидроксилазы происходит нарушение синтеза кортизола и андрогенов без нарушения

продукции минералокортикоидов. Синтез альдостерона, поначалу усиленный под влиянием кортикотропина, прекращается в результате подавляющего влияния РААС. При этом продукция ДОК сохраняется и приводит к повышению давления и гипокалиемии. Дефицит половых гормонов при мужском генотипе ведет к формированию мужского псевдогермафродитизма и к недоразвитию вторичных половых признаков и менархе у девочек. При лабораторном обследовании выявляют снижение альдостерона и ренина плазмы и повышение дезоксикортикостерона, кортикотропина и гонадотропных гормонов.

Комплексом свойственных ПГА метаболических расстройств (АГ и низкая АРП) характеризуется синдром мнимого избытка минералокортикоидов, в основе которого лежит дефицит 11β -ГСДГ. Гиперсекреция гормонов, обладающих минералокортикоидной активностью при данном синдроме отсутствует. В норме 11β -ГСДГ защищает почки от влияния кортизола, а в условиях его дефицита происходит активное взаимодействие кортизола с минералокортикоидными рецепторами дистальных отделов нефрона, вызывая задержку натрия, потерю калия и развитие характерного симптомокомплекса. Кроме того, при подозрении на ПГА следует исключить синдром Лиддла — редкое семейное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, в основе которого лежит мутация гена, кодирующего β - или γ -субъединицу эпителиального амилорид- и триамтеренчувствительного натриевого канала. Синдром характеризуется повышением реабсорбции натрия и секреции калия в дистальных канальцах почек независимо от уровня глюко- и минералокортикоидов.

Следует помнить, что к появлению клинического симптомокомплекса, напоминающего ПГА, может привести бесконтрольное применение минералокортикоидных препаратов, например, таких как флудрокортизон.

Лечение. Важно учитывать этиологию синдрома, необходимость коррекции гипертензии и метаболических расстройств. Всем больным назначается диета со строгим ограничением поваренной соли (< 2 г/сут). Важнейшей задачей на первом этапе лечения является восстановление калиевого гомеостаза. С этой целью показан антагонист альдостерона — спиронолактон (верошпирон, альдактон), назначаемый в дозах 200–400 мг/сут в 3–4 приема. Начинать следует с 50 мг 2 раза в сутки, с дальнейшим быстрым увеличением дозы до 150–200 мг/сут. Эффект препарата оценивают через 5–7 дней.

При необходимости дозу увеличивают (вплоть до 600 мг/сут). Если на фоне лечения достигнута нормокалиемия, но сохраняется гипертензия, терапию следует усилить салуретиками (гидрохлортиазид 25–50 мг/сут или фуросемид 80–160 мг/сут). До устранения гипокалиемии предпочтение среди гипотензивных препаратов следует отдавать блокаторам кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, обладающих способностью угнетать (в эксперименте) продукцию альдостерона и усиливать натрийурез (фелодипин 15–25 мг/сут, нифедипин 30–90 мг/сут).

Диагностированная альдостерома является показанием к хирургическому удалению опухоли (адреналэктомия). Перед операцией, в течение 1–3 мес., проводится коррекция гипертензии и метаболических расстройств. Оперативное лечение, как правило, приводит к нормализации обмена калия и снижению АД. В отдаленном послеоперационном периоде наблюдается развитие резидуальной гипертензии (до 70–80% больных), патогенез которой связывают с избыточной активацией РААС и неполноценностью системы депрессорных простагландинов, а также сохраняются признаки выраженного ремоделирования сердца и сосудов, преимущественно в виде концентрической ГЛЖ и его диастолической дисфункции.

При альдостеронсекретирующей карциноме надпочечника выполняется удаление опухоли с последующей химиотерапией.

Методом выбора при ИГА является консервативная терапия (антагонисты альдостерона, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензина II). Длительная терапия спиронолактоном сопровождается рядом побочных эффектов. У мужчин может развиваться эректильная дисфункция, снижение либидо и гинекомастия, а у женщин — нарушения менструальной функции. Альтернативой спиронолактону могут быть амилорид (10–30 мг/сут в два приема) или триамтерен (до 300 мг/сут в 2–4 приема). Только отсутствие эффекта от медикаментозного лечения служит показанием к хирургическому лечению в объеме субтотальной резекции гиперплазированных надпочечников.

Лечение ГПГА основано на подавлении кортикотропинзависимой гиперпродукции альдостерона. Назначается дексаметазон в индивидуально подобранной дозе. При необходимости терапия усиливается гипотензивными препаратами.

«Неклассические» варианты ПГА, при условии правильной и своевременной диагностики, хорошо поддаются оперативному лечению.

Псевдогиперальдостеронизм поддается лечению дексаметазоном. Препаратом выбора для лечения синдрома Лиддла является пожизненная терапия триамтереном в дозах 100–200 мг/сут. Радикальным методом лечения является трансплантация почки.

Профилактика не разработана.

Прогноз. Хирургическое лечение приводит к стойкой нормализации гормональных показателей и величины АД примерно у половины больных с альдостеромой. В отдаленном послеоперационном периоде у подавляющего числа больных имеется резидуальная гипертензия. У больных с мелко- и крупноузловой гиперплазией надпочечников полного выздоровления не наблюдается, требуется постоянная терапия антагонистами альдостерона и, в ряде случаев, ингибиторами стероидогенеза. Длительность АГ, стойкие и высокие цифры АД, выраженные почечные изменения, выявляемые до оперативного лечения, отягчают прогноз заболевания.

6.9. Синдром гипоальдостеронизма

Определение. Под изолированным гипоальдостеронизмом понимают селективную недостаточность секреции альдостерона при интактном биосинтезе кортизола.

Заболевание впервые описали Скансе и Хекфельт в 1958 г. Заболевание протекает либо в виде изолированной недостаточности альдостерона, либо в сочетании с дефицитом кортикостероидов, либо сопровождается снижением чувствительности рецепторов к действию альдостерона. Изолированный гипорениновый гипоальдостеронизм чаще встречается у мужчин.

Классификация. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). Синдром гипоальдостеронизма имеет шифр E27.4.

Этиология и патогенез. Сведения об этиологии заболевания немногочисленны и разноречивы. Наиболее частая причина гипоальдостеронизма — первичная надпочечниковая недостаточность аутоиммунного генеза. При этом в сыворотке крови определяются аутоантитела к клеткам коры надпочечников. Гиперрениновый гипоальдостеронизм встречается при длительно протекающих хронических заболеваниях. Причиной угнетения секреции альдостерона являются гипоксия, высвобождение цитокинов и предсердного натрийуретического гормона. Гипорениновый гипоальдостеронизма связан с разрушением юстагломерулярного

аппарата, нарушением превращения неактивного ренина в активную форму, дефектами симпатической иннервации почек и прочими дефектами синтеза и секреции ренина либо с развитием нефропатии (диабетической, интерстициальной). Недостаточность секреции альдостерона наблюдается при дефиците ферментов, ответственных за его синтез, после адреналэктомии по поводу удаления альдостеромы, псевдогипоальдостеронизме, а также при лечении большими дозами гепарина или полисульфатированных гликозаминогликанов.

Клиническая картина. Заболевание носит волнообразный характер и проявляется выраженной общей мышечной слабостью, головокружениями, склонностью к обморокам. Отмечаются стойкая гипотония, брадикардия, нарушения ритма и проводимости, избыточная потеря натрия и гиперкалиемия. Гипоальдостеронизм, вызванный дефицитом 18-гидроксилазы, проявляется либо только бессимптомной гиперкалиемией, либо выраженной гипонатриемией, гиперкалиемией, резким снижением ОЦК и шоком. Псевдогипоальдостеронизм 1-го типа у новорожденных проявляется дегидратацией, потерей натрия и воды, несмотря на нормальное содержание альдостерона и ренина в крови, что обусловлено снижением чувствительности тканей-мишеней к альдостерону. Для синдрома Гордона (псевдогипоальдостеронизм 2-го типа) характерны гиперкалиемия, гиперхлоремия, метаболический ацидоз при нормальном или сниженном содержании ренина в крови и нормальной функции клубочков почек.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Основана на выявлении низкого уровня альдостерона и гиперкалиемии. Для гипоренинового гипоальдостеронизма характерно отсутствие нарастания уровня АРП при проведении ортостатической пробы с фуросемидом. Решающим в диагностике гипоальдостеронизма, вызванного дефицитом 18-гидроксилазы, является оценка соотношения уровней альдостерона и метаболитов 18-гидроксикортикостерона. Дифференцировать заболевание следует с гиперальдостеронизмом, развившемся на фоне СД и хронического нефрита, с синдромом ортостатической гипотонии, врожденной гиперплазией коры надпочечников (ВГКН) с дефектом 11-гидроксилазы.

Лечение. Заключается во введение жидкости и хлорида натрия. Показанием к назначению медикаментозной терапии (минералокортикоиды) является тяжелая гиперкалиемия.

Профилактика зависит от причин развития заболевания.

Прогноз, как правило, благоприятный.

6.10. Феохромоцитома

Феохромоцитома — доброкачественная или злокачественная опухоль хромоаффинной ткани надпочечниковой или вненадпочечниковой (функционирующая параганглиома) локализации, продуцирующая и секретирующая в кровь катехоламины — норадреналин, адреналин и дофамин.

Впервые заболевание было описано в 1886 г., а термин «феохромоцитома» предложил Pick для обозначения опухолей, клетки которых окрашивались солями хрома в темный цвет (*phaios* — темный, *chroma* — цвет, *kytos* — полость, *oma* — опухоль). Феохромоцитомы встречаются гораздо чаще, чем диагностируются, поэтому истинная распространенность хромоаффинном не установлена. Частота выявления хромоаффинном в общей популяции составляет примерно 1–2 случая на 100 000 населения в год. Более точно о распространенности хромоаффинном, вероятно, свидетельствует статистика патологоанатомических исследований, говорящая о частоте от 20 до 150 случаев на 100 000 аутопсий. Среди общего числа больных, страдающих АГ, на долю феохромоцитом приходится от 0,1 до 1% случаев. Заболевание может возникнуть в любом возрасте, однако чаще наблюдается в возрастной группе от 20 до 50 лет. Несколько чаще болеют женщины. Иногда (10%) феохромоцитомы выявляются в нескольких поколениях одной семьи. Около 10% всех феохромоцитом диагностируются у детей. В основном (85–90%) феохромоцитомы локализируются в мозговом веществе надпочечников. Вненадпочечниковые опухоли чаще всего расположены по ходу брюшной аорты, в органе Цуккеркандля, в грудной полости, в области головы и шеи, а также в других органах, где имеются хромоаффинные клетки (почки, печень, ПЖ, селезенка, межпредсердная перегородка, мочевого пузырь, простата, матка). В большинстве случаев выявляется одна опухоль, при этом чаще отмечается поражение правого надпочечника. Менее 10% феохромоцитом являются злокачественными. Как правило, хромоаффинномы имеют небольшие размеры (в среднем 2–5 см) и массу около 70 г, однако встречаются большие опухоли, достигающие 3–5 кг веса и 25–40 см в диаметре.

Классификация. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), гиперфункция мозгового слоя надпочечников имеет шифр E27.5 и включает гиперплазию мозгового слоя надпочечников и катехоламиновую гиперсекрецию.

По течению заболевания выделяют:

- 1) бессимптомное;
- 2) типичное, с повышением АД:
 - пароксизмальная форма (кризовые подъемы АД);
 - постоянная форма (постоянно повышенное АД);
 - смешанная форма;
- 3) атипичное:
 - гипотоническая форма;
 - в сочетании с гиперкортицизмом.

По тяжести течения выделяют:

- ◆ легкое (редкие кризы или бессимптомная форма);
- ◆ средней тяжести (частое развитие кризов, отсутствие осложнений);
- ◆ тяжелое (наличие осложнений со стороны ЦНС, сердечно-сосудистой системы, азотовыделительной функции почек, вторичного СД).

По локализации:

- 1) надпочечниковые (85–90%);
 - односторонние;
 - двусторонние (10–15%);
- 2) внадпочечниковые:
 - в паравертебральных симпатических ганглиях;
 - внутри- и внеорганные скопления хромаффинной ткани;
 - хемодектомы (внутреннее ухо, *glomus carotis*).

По морфологическому строению:

- ◆ доброкачественное (трабекулярный, альвеолярный, дисконкомплексированный и смешанный типы);
- ◆ злокачественное (по признакам атипии, сосудистой и капсулярной инвазии — встречаемость 65%; по признакам метастазирования и инвазии в окружающие органы — встречаемость 5%);
- ◆ мультицентрическое (результат тотального генетического поражения мозгового вещества надпочечников).

Этиология. Вопросы этиологии феохромоцитом до настоящего времени окончательно не ясны. К возникновению опухолей хромаффинной ткани могут приводить различные нарушения гормонального равновесия в организме (например, длительное введение СТГ или эстрогенов). Усилению функциональной активности симпатoadреналовой системы в ряде случаев могут способствовать различные диэнцефальные нарушения. Известно, что до 25–30%

от общего числа больных феохромоцитомой имеют различные генетические дефекты, передающиеся по аутосомно-доминантному типу. В наследовании заболевания участвует RET-протоонкоген, который локализуется на 10-й хромосоме, а при синдроме МЭН II обнаружена мутация в 10-м и 11-м экзоне этого гена. На процесс туморогенеза спорадических феохромоцитом соматические мутации RET-протоонкогена имеют незначительное влияние. Для семейных форм феохромоцитом считается более характерным двустороннее поражение и более высокая частота малигнизации. Наследственная природа заболевания подтверждается также доказанным сочетанием феохромоцитом с заболеваниями четко установленного наследственно-хромосомного генеза. Характерными примерами могут служить: синдром МЭН IIa (синдром Сиппла) — сочетание медулярного рака ЩЖ, феохромоцитомы и паратиреоидной аденомы; синдром МЭН IIb (синдром Горлина) — сочетание медулярного рака ЩЖ, феохромоцитомы, паратиреоидной аденомы, невромы слизистых, ганглионевромы ЖКТ и патологии мышц и скелета; сочетание феохромоцитомы с врожденной кожной ангиомой тройничного нерва, менингеальной ангиомы и ангиомы сосудистой оболочки глаз (синдром Стерджа—Вебера); сочетание хромоаффиномы с нейрофиброматозом (синдром Реклингхаузена); наличие у больного феохромоцитомы, ангиоматоза сетчатки и ганглиобластомы мозжечка (синдром Хиппеля—Линдау). Примерно в 15% случаев при синдромах Хиппеля—Линдау и Реклингхаузена выявляется вненадпочечниковая локализация хромоаффина.

Патогенез. Формирование клинической картины болезни является следствием воздействия избыточной секреции катехоламинов на большинство органов и систем, а также гиперстимуляции α - и β -адренорецепторов, широко представленных в организме. Считается, что гиперсекреция катехоламинов опухолью хромоаффинной ткани связана с повышением активности фермента тирозингидроксилазы, которая не тормозится допамином и норадреналином в процессе их увеличенного синтеза. Механизм действия катехоламинов основан на их способности, связываясь с адренорецепторами на мембране клетки, воздействовать на внутриклеточные ферментные системы: аденилатциклаза—цАМФ и гуанилатциклаза—цГМФ. Однако в ряде тканей адреналин и норадреналин действуют по-разному. Это обусловлено наличием в тканях различных (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) рецепторов. Рецепторы α преобладают в сосудах кожи, почек, кишечника, трабекулах селезенки, а β -рецепторы —

в сердце, мышцах бронхов, сосудах скелетных мышц. К настоящему времени идентифицировано, как минимум, девять подтипов адренергических рецепторов: пять для α и четыре для β . Вопрос о функциональном значении каждого из этих подтипов рецепторов пока окончательно не решен.

Механизм формирования повышенного АД у больных феохромоцитомой прежде всего зависит от характера и типа избыточной секреции катехоламинов опухолью. Так, адреналин оказывает возбуждающее действие преимущественно на α_2 - и β_2 -адренорецепторы, при этом наблюдается учащение ритма, увеличивается сердечный выброс и значительно возрастает систолическое АД. Норадреналин, напротив, оказывает преимущественное действие на α_1 - и β_1 -адренорецепторы, что способствует урежению ЧСС, а изменений сердечного выброса практически не наблюдается. При этом отмечается значительное повышение как систолического, так и диастолического АД. Помимо катехоламинов, определенная роль в патогенезе АГ принадлежит другим веществам, секретлируемым опухолью (серотонин, эндотелин, опиоидные пептиды, нейропептид Y) и способным, в свою очередь, влиять на секрецию норадреналина, адреналина и дофамина тканью феохромоцитомы и тем самым оказывать прямое воздействие на системный кровоток. Среди других факторов, способствующих повышению АД, необходимо отметить изменение чувствительности α - и β -адренергических рецепторов, включение ренин-ангиотензиновой системы, нарушения регуляции АД на уровне ЦНС, а также снижение функций депрессорной системы.

В основе патогенеза миокардиодистрофии, развивающейся на фоне гиперсекреции опухолью катехоламинов, лежит выраженное разобщение процессов дыхания и фосфорилирования, усиление гликогенолиза, приводящие к снижению обеспечения миокарда кислородом. В результате адренергической стимуляции повышается напряжение миокарда, растет систолический градиент давления в полостях желудочков сердца и развивается гипертрофия миокарда. Прогрессирующий кардиосклероз на фоне выраженной гипертрофии миокарда приводит к развитию концентрической кардиомиопатии. Высокая постнагрузка на фоне некоронарогенной миокардиодистрофии или некрозов миокарда ведет к развитию недостаточности кровообращения различной степени тяжести, вплоть до развития в отдельных случаях отека легких, возникновения инфаркта миокарда и тяжелых возвратных желудочковых

аритмий. Несомненную роль в развитии сердечной недостаточности у больных феохромоцитомой играет ухудшение диастолической релаксации миокарда, связанное с рецепторно-опосредованной внутриклеточной перегрузкой ионизированным кальцием. В основе нарушений ритма сердца, наблюдаемых у больных феохромоцитомой, чаще всего лежит выраженное аритмогенное действие адреналина, приводящее к потере калия миокардиальной клеткой.

Клиническая картина. Заподозрить феохромоцитому необходимо во всех случаях появления таких симптомов, как стойкое повышение АД, кризовое течение АГ, выявление АГ у детей, сочетание стойкого повышения АД с СД, наличие новообразований в области надпочечников, лихорадки неясной этиологии, а также наличия у ближайших родственников больного полиэндокринопатий.

Заболевание характеризуется обилием жалоб и клинических проявлений. К объективным признакам избытка катехоламинов относят такие симптомы, как повышение АД (у 85–100% больных), тахикардия (50–75%), потливость (60–70%), головная боль (72–92%), различные нарушения ритма сердца, общее возбуждение, чувство тревоги, страх смерти, тремор конечностей, похудание (40–70%), ортостатическая гипотония, бледность кожи лица и туловища. Гораздо реже наблюдаются такие симптомы, как нарушение зрения, ощущение жара, полидипсия, полиурия, одышка, парестезии, приливы, головокружение, судороги, шум в ушах. Многообразие клинических проявлений заболевания связано со степенью функциональной активности опухоли, с возможностью смешанной опухолевой секреции (катехоламины, серотонин, гистамин, ренин, вазоактивные кишечные пептиды, эндотелин и т.д.), с размерами и локализацией опухоли, с разнообразием адренергического аппарата и широким представительством адренорецепторов в различных органах.

Важнейшим клиническим проявлением заболевания является АГ. Примерно в трети случаев наблюдается пароксизмальный вариант гипертензии, характеризующийся резким повышением АД с его нормализацией в межприступный период. Наиболее часто встречается смешанный вариант (44%), при котором на фоне постоянно повышенного АД периодически отмечается развитие типичных катехоламиновых кризов. В остальных случаях феохромоцитомы протекает без кризов со стабильно высокой АГ. Необходимо отметить, что у ряда больных, несмотря на высокий уровень катехоламинов в крови, повышение АД может отсутствовать. Виной тому адренер-

гическая десенситизация, вызванная генетически обусловленным изменением структуры адренорецепторов, которые теряют способность реагировать на гиперкатехоламинемия. Развитие кризового повышения АД при пароксизмальном и смешанном варианте может быть спровоцировано физической нагрузкой, переменой положения тела, эмоциональным напряжением, пальпацией опухоли, приемом алкоголя или медикаментов (β -адреноблокаторов, анестетиков).

Высокий уровень циркулирующих в крови катехоламинов вызывает значительные изменения в миокарде. В результате прямого токсического действия катехоламинов и повышенной постнагрузки развивается гипертрофия миокарда, прогрессирует кардиосклероз, формируется дилатационная кардиомиопатия. На развитие изменений в миокарде сказывается также и диффузный коронаророспазм, возникающий на фоне катехоламинового криза. На электрокардиограмме выявляются признаки хронической коронарной недостаточности, выявляется смещение сегмента *ST*, отрицательный зубец *T*. Частое развитие нарушений ритма сердца связано с аритмогенным действием адреналина, которое ведет к потере калия миокардиальной клеткой. При суточном мониторинге ЭКГ наиболее часто выявляются синусовая тахикардия, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, а нередко и миграция водителя ритма.

Гиперкатехоламинемия приводит к развитию обменных нарушений. В результате увеличения глюконеогенеза и торможения секреции инсулина избытком адреналина возникают нарушения углеводного обмена различной степени: от нарушенной толерантности к глюкозе вплоть до развития диабета.

В редких случаях, когда феохромоцитомой продуцируется АКТГ, в клинической картине наблюдается превалирование симптомов гиперкортицизма над проявлениями избытка катехоламинов.

Метастазы злокачественных феохромоцитом, как правило, функционально активны. Излюбленная локализация метастазов — легкие, кости черепа, позвоночника и ребра, поэтому процесс метастазирования клинически проявляется болями в груди и пояснице, различной неврологической симптоматикой.

Клиническое течение существенно осложняют такие осложнения, как острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая сердечная недостаточность, фатальные нарушения ритма, не-

фросклероз, почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром и ишемический колит. Наиболее опасным и тяжелым осложнением феохромоцитомы является катехоламино-вый криз, встречающийся примерно у 10% больных. Криз развивается внезапно и заканчивается так же быстро, как и начинается. Нормализация АД нередко сопровождается профузным потоотделением и непроизвольным мочеиспусканием, выраженной общей слабостью. Помимо кризового подъема АД, катехоламиновый криз характеризуется развитием бурной вегетативной симптоматики в виде: головной боли, беспокойства, сердцебиений, чувства нехватки воздуха, нарушений зрения, потливости, одышки, похолодания и влажности кистей и стоп, побледнения или покраснения лица, а также появлением тошноты, рвоты, болей в животе и груди, парестезий и судорог. Кризы у больных феохромоцитомой могут встречаться с различной частотой: от 1–2 в месяц до 5–10 в день. Продолжительность приступов также существенно варьирует — от нескольких минут до нескольких часов и даже дней. Несвоевременное оказание помощи может привести к летальному исходу вследствие кровоизлияния в мозг, развития фатальных нарушений ритма сердца или острой сердечной недостаточности с отеком легких.

Диагностика. Включает оценку клинической картины, этап лабораторных исследований и этап топической диагностики. К наиболее чувствительным и высокоспецифическим клиническим симптомам опухоли из хромоаффинной ткани относят наличие головной боли, учащенного сердцебиения и потливости, а также подъема АД, сопровождающиеся бледностью кожных покровов, выраженным беспокойством и чувством страха.

На этапе лабораторной диагностики исследуется уровень катехоламинов, хромогранина-А и нейропептида-У в плазме крови, изучается содержание адреналина, норадреналина, дофамина и метанефринов (биологически неактивные продукты метилирования адреналина и норадреналина) в суточной моче, метанефринов в разовой порции мочи, экскреция с мочой ванилилминдальной кислоты (конечного продукта метаболизма адреналина и норадреналина) и экскреция ванилилминдальной кислоты в 3-часовой порции мочи после криза.

В случае наличия у больного феохромоцитомы величина вышеупомянутых показателей существенно превышает нормальные величины. В течение ближайших часов после кризового подъема АД возможно выявление ряда неспецифических лабораторных по-

казателей, косвенно указывающих на наличие феохромоцитомы. К ним относят гипергликемию, нейтрофильный лейкоцитоз, умеренный эритроцитоз, глюкозурию.

В сомнительных случаях правильной диагностике заболевания помогает проведение специальных тестов. Все стимуляционные пробы, применяемые в диагностике хромаффином, основаны на способности препаратов либо стимулировать секрецию катехоламинов опухолью (гистамин, тирамин, глюкагон), либо блокировать периферическое вазопрессорное действие этих соединений (фентоламин, тропафен). При пароксизмальном характере повышения АД выполняются пробы с гистамином, тирамином, глюкагоном и др. Непременным условием для проведения теста с гистамином является исходно нормальное АД. Проба с гистамином заключается в измерении АД до и после (ежеминутно в течение четверти часа) внутривенного введения 0,05 мг гистамина, растворенного в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия. При феохромоцитоме наблюдается значительный рост величины АД (на 60/40 мм рт. ст. против исходных) в течение нескольких минут. Чрезмерное повышение АД требует немедленного внутривенного введения α -адреноблокаторов (фентоламин, тропафен).

При наличии у больного постоянной формы гипертензии (при величине АД не ниже 160/110 мм рт. ст.) используется проба с фентоламином, заключающаяся в исследовании уровня АД до и сразу после (каждую минуту в течение 5 мин) внутривенного введения 5 мг фентоламина. Снижение АД в течение 5 мин на 40/25 мм рт. ст. и более по сравнению с исходными значениями позволяет заподозрить у больного наличие феохромоцитомы.

На этапе топической диагностики для определения локализации опухоли применяются методы ультразвуковой диагностики, КТ, МРТ, сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином и исследование содержания катехоламинов в надпочечниковых венах. Для топирования вненадпочечниковой локализации феохромоцитом предпочтительно проведение ПЭТ с (18F)-дигидрооксифенилаланином или (18F)-деоксиглюкозой. Около 70% феохромоцитом экспрессируют рецепторы к соматостатину. На этом основана методика выявления метастазов феохромоцитом путем введения октреотида меченного индием (^{111}In — диамин-триаминпентацетат), который захватывается рецепторами соматостатина.

Дифференциальная диагностика. Проводится с различными состояниями, сопровождающимися повышением АД (нейроцир-

куляторной астенией, гипертонической болезнью и симптоматическими АГ и др.), болезнями, при которых имеются нарушения углеводного обмена, мигренью, состояниями, сопровождающимися пароксизмальными формами тахикардии, ДТЗ, диэнцефальным синдромом, проявлениями климактерического синдрома, инсультом, преходящей ишемией мозга, с энцефалитом, неврозами, психозами и другими тревожными состояниями. Для дифференциальной диагностики гипертонической болезни и феохромоцитомы успешно применяется клонидиновый тест, основанный на способности клонидина снижать тонус симпатической нервной системы, уменьшая, таким образом, уровень норадреналина в крови. Утром натощак, находясь в горизонтальном положении, обследуемый принимает перорально 0,3 г клонидина (клофелина). Взятие крови для определения уровня норадреналина осуществляется до и через 3 ч после приема препарата. У больных гипертонической болезнью и у здоровых людей секреция норадреналина после приема клонидина значительно снижается, а у больных феохромоцитомой изменения уровня норадреналина в крови не происходит. Проба противопоказана беременным.

Опухоли хромаффинной ткани необходимо дифференцировать с раком надпочечников, фибросаркомой легочной артерии, нейробластомой и ганглионевромой, нейрофиброматозом, порфирией, столбняком, карциноидом, отравлениями свинцом. Симптомы, требующие исключения феохромоцитомы, могут развиваться у наркоманов на фоне приема амфетаминов или кокаина, алкалоидов спорыньи.

Лечение. Радикальный метод лечения феохромоцитомы — хирургический. Выполняется односторонняя или тотальная адреналэктомия. При наличии у больного неоперабельной опухоли проводится радиоизотопное лечение метайодбензилгуанидином в больших дозах или комбинированное лечение радиоизотопными (^{131}I) и химиопрепаратами (циклофосфамид, винкристин, дакарбазин и др.). Операционная летальность при удалении хромаффинном достигает 2–4%. В связи с этим большое значение принадлежит правильной предоперационной подготовке больных, заключающейся в нормализации АД и других гемодинамических показателей. Для стабилизации показателей гемодинамики могут быть использованы α -адреноблокаторы длительного действия (доксазозин, феноксипензамин). Феноксипензамин назначается либо в инфузии (0,5 мг/кг массы тела больного в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 2 ч), либо внутрь по 10–15 мг 3–4 раза в день. Начальная

суточная доза феноксibenзамина 10 мг, затем она увеличивается до 0,5–1 мг/кг массы тела. Доксазозин принимается внутрь по 1 мг 1–2 раза в день. При необходимости доза повышается на 1–2 мг в день с интервалом в 1–2 недели до максимальной дозы в 16 мг/сут. С этой же целью могут быть использованы антагонисты кальция (нифедипин 30–60 мг 1–2 раза в день или никардипин 20–40 мг каждые 8 ч), которые помимо вазодилаторного действия и снижения АД, блокируют поступление кальция в клетки феохромоцитомы, ингибируют высвобождение катехоламинов. Возможно применение ингибиторов АПФ, т.к. катехоламины стимулируют продукцию ренина. Показан также α -метилпаратирозин, блокирующий гидроксилирование тирозина и ингибирующий биосинтез катехоламинов. Прием α -метилпаратирозина начинают с 250 мг каждые 6 ч, затем дозу необходимо увеличить на 250–500 мг в день, иногда до 4 г/сут. В среднем препарат принимается в дозе 1–2 г в день. Тяжелая тахикардия, нередко сопровождаемая аритмией, служит показанием к назначению β -блокаторов (обзидан, эсмолол), прием которых возможен только на фоне уже созданной надежной блокады α -адренорецепторов. В среднем суточная пероральная доза обзидана должна составлять около 40–60 мг.

За 4–5 дней до операции вместо препарата длительного действия феноксibenзамина назначается быстродействующий фентоламин. Для проведения анестезии предпочтительны энфлюран, пропофол, гексенал или диприван. Непосредственно перед операцией внутривенно капельно вводят 1 л плазмозаменителей с целью профилактики послеоперационной гипотонии. Профилактика тяжелых коллаптоидных состояний достигается постоянным мониторингом АД, ЭКГ и ЦВД. Наличие у пациента явлений недостаточности кровообращения требует назначения кардиотонизирующей терапии. В послеоперационном периоде особое внимание уделяется профилактике нарушений ритма, надпочечниковой недостаточности и преходящей гипогликемии (5% глюкоза в/в капельно 100 мл/ч).

Оказание помощи при развитии феохромоцитарного криза проводится в условиях реанимационного отделения. Основными направлениями терапии криза являются купирование гипертензии, создание блокады катехоламинов и адренорецепторов, мероприятия, направленные на устранение возможных осложнений (инсульт, инфаркт, отек легких, коллапс, отек мозга и т.д.) Для купирования криза могут быть использованы аденолитики либо блокаторы каль-

циевых каналов, либо прямые вазодилататоры. Фентоламин с целью купирования криза вводят внутривенно струйно. Начальная пробная доза 1 мг, затем, если необходимо, по 2–5 мг в/в струйно или капельно (100 мг в 500 мл 5% глюкозы или физраствора). После купирования криза адренолитики вводятся каждые 2 или 4 ч (в зависимости от динамики давления) в течение суток. В дальнейшем препараты назначаются перорально и не отменяются до операции (например, дибенцилин по 20–40 мг в день под контролем АД). Начальная доза нитропруссид натрия при купировании кризов составляет приблизительно 2,5 мг/кг/мин и титруется под контролем АД до достижения нормальных цифр АД. Нитропруссид натрия применяется в дозе 0,5–5 мг/кг/мин. При этом максимальная доза препарата не должна превышать 800 мг/мин. При необходимости, на фоне созданной надежной блокады α -адренорецепторов, используют β -блокаторы. Терапия эсмололом начинается с внутривенного струйного введения в дозе 500 мкг/кг в течение минуты, затем в/в капельно из расчета 25–100 мкг/кг/мин. В качестве препаратов симптоматической терапии могут назначаться сердечные гликозиды, диуретики, нитраты.

Профилактика заболевания не разработана.

Прогноз. На прогноз и течение заболевания значительное влияние оказывают своевременность диагностики заболевания, наличие осложнений (инфаркт, инсульт, катехоламиновый криз, отек легких), локализация опухоли и наличие метастазирования. По данным литературы, до 50% феохромоцитом диагностируются посмертно. В случае радикального удаления опухоли и отсутствия гормонально-активных метастазов прогноз, как правило, благоприятный. Пятилетняя выживаемость после удаления доброкачественных опухолей около 90%, злокачественных — в 2 раза ниже. В отдаленные сроки после устранения гиперкатехоламинемии у 50–60% больных сохраняется АГ, у половины — признаки коронарной недостаточности, у трети — различные нарушения ритма.

6.11. Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия (дисфункция) коры надпочечников (ВГКН) — гетерогенная группа аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, проявляющихся сходным симптомокомплексом и обусловленных различными генетическими дефектами

ферментов и транспортных белков, ответственных за биосинтез стероидных гормонов.

Распространенность ВГКН среди младенцев составляет от 1 : 5000 до 1 : 67000. Около 90% всех случаев ВГКН приходится на долю недостаточности фермента 21-гидроксилазы.

В основе патогенеза всех форм ВГКН лежит дефект генов, кодирующих различные ферменты стероидогенеза и транспортные белки, в результате чего снижается синтез кортизола, и по механизму обратной отрицательной связи стимулируется образование кортикотропина. Избыток АКТГ приводит к усилению стероидогенеза и развитию двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Клинические проявления различных форм ВГКН зависят от того, какие именно кортикостероиды присутствуют в организме в избытке или в недостатке.

Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов, имеют шифр E25.0 и включают врожденную гиперплазию надпочечников, дефицит 21-гидроксилазы и врожденную гиперплазию надпочечников, вызывающую потерю соли.

В зависимости уровня дефекта того или иного фермента стероидогенеза выделяют следующие формы ВДКН:

- ◆ недостаточность 21-гидроксилазы (P450c21): классическая и неклассическая (постпубертатная) формы;
- ◆ недостаточность 17 α -гидроксилазы (P450c17) с недостаточностью 17,20-лиазы или без нее (синдром Биглиери);
- ◆ недостаточность P450-оксидоредуктазы (дефицит P450or);
- ◆ недостаточность 11 β -гидроксилазы (P450c11): классическая и неклассическая формы;
- ◆ недостаточность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы (3 β -HSD);
- ◆ недостаточность 20,22-десмолазы (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера, дефицит StAR-протеина);
- ◆ недостаточность ароматазы (дефицит P450arom);
- ◆ недостаточность 18-гидроксилазы (недостаточность альдостеронсинтетазы, дефицит P450aldo).

Недостаточность 21-гидроксилазы

Недостаточность 21-гидроксилазы (дефицит P450c21) — наиболее распространенная форма ВГКН (90%), вызванная мутациями

гена CYP21, характеризующаяся снижением синтеза кортизола и альдостерона и усилением биосинтеза надпочечниковых андрогенов, с развитием клинических проявлений глюкокортикоидной и минералокортикоидной недостаточности, женского псевдогермафродитизма и постнатальной вирилизации.

Распространенность классической недостаточности P450c21 составляет в разных популяциях от 1 : 10 000 до 1 : 15 000 новорожденных. Две трети от общего числа приходится на сольтеряющую форму синдрома. Частота неклассической («взрослой») формы в общей популяции около 0,3%.

Классификация. По клиническому течению недостаточность 21-гидроксилазы условно разделяют на три формы:

- ◆ сольтеряющая форма дефицита P450c21;
- ◆ простая вирильная форма дефицита P450c21;
- ◆ неклассическая форма дефицита P450c21.

Этиология и патогенез. Причиной развития дефицита P450c21 являются точечные мутации, делеции и большие генные конверсии гена CYP21. Дефицит 21-гидроксилазы приводит к блокированию конверсии 17-гидроксипрогестерона и ДОК в 11-дезоксикортизол. В результате снижается образование кортизола, увеличивается образование кортикотропина и развивается гиперплазия коры надпочечников. Активный процесс стероидогенеза, происходящий до ферментативного блока, вызывает избыточное накопление предшественников кортизола, а также надпочечниковых андрогенов, синтез которых происходит без участия 21-гидроксилазы, формируя соответствующую клиническую картину. Недостаточный биосинтез альдостерона сопровождается возрастанием активности ренина в плазме и ростом уровня ангиотензина II. Недостаточность минералокортикоидов ведет к снижению уровня натрия в плазме крови благодаря ослаблению реабсорбции натрия в почечных канальцах.

Клиническая картина недостаточности 21-гидроксилазы характеризуется развитием вирильного синдрома и синдрома потери соли. Гиперпродукция андрогенов, начинающаяся еще внутриутробно, приводит к ранней пренатальной вирилизации. Девочки рождаются с признаками ложного женского гермафродитизма — от умеренной гипертрофии клитора до полной маскулинизации гениталий. При этом внутренние половые органы остаются женскими. У мальчиков изменения отсутствуют, иногда при рождении отмечается увеличение полового члена, гиперпигментация

мошонки. Явления вирилизации в результате надпочечниковой гиперандрогении в постнатальном периоде усиливаются и ведут к появлению признаков преждевременного полового созревания. Развитие синдрома потери соли связано с нарушением биосинтеза как глюко-, так и минералокортикоидов. К симптомам андрогенизации присоединяются явления надпочечниковой недостаточности, усугубляются нарушения водно-солевого баланса, возникают нарушения ритма сердца, развивается коллапс. Постпубертатная (неклассическая) форма недостаточности 21-гидроксилазы может наблюдаться у детей старшего возраста, в пубертатном периоде и у взрослых. Признаки надпочечниковой недостаточности и пренатальная вирилизация наружных половых органов при этой форме отсутствуют. Развивается раннее лобковое и подмышечное оволосение, гирсутизм, акне, облысение висков, аменорея, бесплодие. Гормональные нарушения напоминают таковые при классических формах синдрома, но степень их выраженности существенно ниже.

Диагностика вирильной формы синдрома дефицита P450c21 базируется на характерных клинических признаках, повышенном содержании в крови андростендиона, АКТГ и 17-гидроксипрогестерона, снижении концентрации тестостерона. Диагностика сольтеряющей формы недостаточности 21-гидроксилазы основана на клинических проявлениях (гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия, метаболический ацидоз), высокой АРП и избыточном содержании 17-гидроксипрогестерона в плазме крови. При наличии выраженного вирильного синдрома целесообразно определение полового хроматина и кариотипа. В пользу дефицита P450c21 свидетельствует наличие у ребенка с бисексуальным строением половых органов кариотипа 46XX. Окончательно можно верифицировать диагноз путем молекулярной диагностики мутаций в гене CYP21.

Дифференциальная диагностика проводится с андростеромой, гермафродитизмом, различными вариантами преждевременного полового созревания, андрогенпродуцирующими опухолями гонад, другими формами ВГКН (недостаточность 11 β -гидроксилазы, недостаточность 20,22 десмолазы и недостаточность 3 β -гидрокси-стероиддегидрогеназы) и надпочечниковой недостаточностью. Целесообразно исключить наличие кишечных инфекций, псевдогиперальдостеронизма и пилоростеноза.

Лечение направлено на замещение дефицита кортизола, подавление кортикотропин-зависимого синтеза предшественников надпочечниковых андрогенов и коррекцию минералокортикоидной

недостаточности при сольтеряющей форме синдрома. Хирургическое лечение с целью коррекции строения половых органов и их соответствия генетическому полу (пластика влагалища, клиторэктомия) возможно только на первом году жизни ребенка. Лечение неклассической формы дефицита P450c21 отличается от терапии классических форм синдрома более низкими дозами препаратов, используемых с целью заместительной терапии.

Профилактика и прогноз. Своевременно начатая и адекватная терапия позволяет считать прогноз для жизни относительно благоприятным.

Недостаточность 17 α -гидроксилазы

Недостаточность 17 α -гидроксилазы (дефицит P450c17) — форма ВГКН, вызванная дефектами гена CYP17, характеризующаяся блокированием образования кортизола и половых стероидов без нарушения биосинтеза альдостерона, с развитием клинических проявлений мужского псевдогермафродитизма, гипогонадизма и формированием АГ.

Этиология и патогенез. Заболевание развивается в результате мутаций гена CYP17, вызывающих недостаточность фермента P450c17. Вследствие дефицита 17 α -гидроксилазы блокируется превращение прогестерона в 17-гидроксипрогестерон и прегненолона в 17-гидроксипрегненолон, а также превращение 17-гидроксипрегненолона и 17-гидроксипрогестерона соответственно в ДГЭА и андростендион. Нарушение биосинтеза кортизола сопровождается сдвигом стероидогенеза в сторону избыточного образования дезоксикортикостерона, что приводит к гипокалиемии и повышению АД. При дефиците P450c17 страдает синтез половых стероидов в надпочечниках, а также синтез тестостерона и эстрадиола в гонадах, что клинически проявляется у мальчиков развитием мужского псевдогермафродитизма, у девочек — развитием первичного гипогонадизма в пубертатном периоде.

Клиническая картина при дефиците P450c17 характеризуется признаками избытка минералокортикоидов (АГ и гипокалиемия) и дефицита половых гормонов. У новорожденных генетических девочек изменения наружных и внутренних гениталий отсутствуют. В пубертатном возрасте отмечается задержка полового развития, первичная аменорея и симптомы, характерные для недостаточности яичников. Новорожденные с генетическим мужским полом имеют наружные гениталии промежуточного типа (мужской псев-

догермафродитизм) либо фенотипически нормальные наружные женские половые органы. Клинически значимых проявлений глюкокортикоидной недостаточности не наблюдается, т.к. при данной форме ВГКН имеется значительный избыток кортикостерона, обладающего глюкокортикоидной активностью.

Диагностика. Верификация диагноза осуществляется путем молекулярно-генетического анализа гена CYP17. Кроме того, всем детям с неправильным строением наружных половых органов проводится кариотипирование. При лабораторном обследовании при дефиците P450c17 определяется снижение в крови уровней 17-гидроксипрогестерона, кортизола, тестостерона, альдостерона и ренина. Уровни кортикотропина, прогестерона и дезоксикортикостерона и кортикостерона повышены. Проведение пробы с АКТГ у больных с недостаточностью 17 α -гидроксилазы не приводит к повышению уровней 17 α -гидроксилированных стероидов.

Дифференциальная диагностика заключается в исключении синдрома тестикулярной феминизации и других форм ложного мужского гермафродитизма, а также различных форм гиперальдостеронизма.

Лечение. В препубертатном возрасте проводится заместительная терапия глюкокортикоидами с целью устранения дефицита кортизола и подавления АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона. С началом полового созревания у генетических девочек терапия дополняется эстрогенами и прогестинами. Пациенток с мужским кариотипом (XY) с феминным строением гениталий адаптируют в женском паспортном поле. Яички удаляются, а начиная с пубертатного возраста, проводится заместительная терапия женскими половыми гормонами. При АГ, сохраняющейся на фоне заместительной терапии, назначаются гипотензивные препараты.

Профилактика и прогноз. Прогноз определяется успехами в коррекции гипертензии. Больные нередко погибают от инсультов и почечной недостаточности.

Недостаточность 450-оксидоредуктазы

Недостаточность оксидоредуктазы (дефицит P450or) — форма ВГКН, вызванная дефектами гена POR, характеризующаяся развитием клинических проявлений, характерных для сочетанного дефицита P450c21 и дефицита P450c17.

Этиология и патогенез. Развитие данной формы ВГКН обусловлено различными мутациями гена *POR*, вызывающими недостаточность фермента P450-оксидоредуктазы, которая является донатором электронов для всех микросомальных ферментов семейства цитохрома P450 и осуществляет реакции гидроксирования стероидных соединений совместно с цитохромами P450c17 α и P450c21. Недостаточность P450-оксидоредуктазы наследуется по аутосомно-рецессивному типу и характеризуется широким спектром фенотипических проявлений от изолированных поражений стероидного синтеза до классического синдрома Антли—Бикслера (Antley—Bixler), который сопровождается развитием тяжелых врожденных краниолицевых и скелетных аномалий и часто приводит к смерти уже в младенческом возрасте. В результате недостаточности P450-оксидоредуктазы отмечается дефицит кортизола (от клинически незначимого до жизнеугрожающего) и недоразвитие половых органов.

Клиническая картина зависит от степени выраженности генетического дефекта и того, какой из микросомальных ферментов семейства цитохрома P450 страдает в большей степени. У новорожденных девочек выявляются проявления ложного женского гермафродитизма. Прогрессирование вирильного синдрома в постнатальном периоде не наблюдается. Мальчики рождаются либо с нормально сформированными наружными гениталиями, либо с умеренно выраженными проявлениями мужского псевдогермафродитизма.

Диагностика. Верификация диагноза осуществляется путем молекулярно-генетического анализа гена *POR* и выявления повышенной концентрации в моче метаболитов прегненолона и прогестерона, а также метаболитов, связанных с дефицитом 17-гидроксилазы и 21-гидроксилазы.

Лечение индивидуальное и определяется выраженностью клинических проявлений. По показаниям проводится заместительная терапия глюкокортикоидами. При необходимости проводится пластика наружных гениталий. При синдроме Антли-Бикслера показано раннее хирургическое вмешательство с целью устранения костных дефектов черепа.

Прогноз при своевременной диагностике относительно благоприятный.

Недостаточность 11 β -гидроксилазы

Недостаточность 11 β -гидроксилазы (P450c11) — форма ВГКН, вызванная дефектами гена *CYP11-B1*, характеризующаяся блоки-

рованием конечного этапа синтеза кортизола, усилением биосинтеза надпочечниковых андрогенов и накоплением дезоксикортикостерона и его предшественников, приводящих к повышению АД, женскому псевдогермафродитизму и постнатальной вирилизации у детей обоего пола.

Дефицит P450c11 составляет около 5–8% от общего количества больных с ВГКН. Среди представителей белой расы недостаточность 11 β -гидроксилазы встречается приблизительно у 1 из 100 000 новорожденных.

Классификация. Выделяют классическую и неклассическую формы недостаточности 11 β -гидроксилазы.

Этиология и патогенез. Различные дефекты гена CYP11-B1 приводят к развитию недостаточности 11 β -гидроксилазы, вследствие чего блокируется превращение ДОК в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол. В результате снижения биосинтеза кортизола усиливается образование кортикотропина, приводящее к чрезмерной стимуляции коры надпочечников и накоплению продуктов стероидогенеза, предшествующих ферментативному блоку: 11-дезоксикортизола, ДОК и предшественников андрогенов (ДГЭА, андростендиона). Накопление дезоксикортикостерона и его предшественников вызывает задержку натрия и воды, снижение АРП и ведет к повышению АД, а избыток надпочечниковых андрогенов — к вирилизации.

Клиническая картина недостаточности 11 β -гидроксилазы характеризуется наличием АГ у большинства пациентов. Для новорожденных с дефицитом P450c11 характерны клинические проявления в виде внутриутробной вирилизации у девочек, вплоть до женского псевдогермафродитизма и ускоренного псевдопубертата для детей обоего пола. Для неклассической формы характерны дисменорея, преждевременные адренархе, гирсутизм, инфертильность.

Диагностика. Для верификации диагноза выполняется молекулярно-генетический анализ гена CYP11-B1. В пользу дефицита P450c11 у новорожденных с неправильным строением наружных гениталий свидетельствуют наличие АГ в сочетании с вирилизацией, высокое содержание в сыворотке крови 11-дезоксикортизола, ДОК, кортикотропина и андрогенов (особенно андростендиона), снижение АРП.

Дифференциальная диагностика проводится с ВГКН, псевдогиперальдостеронизмом, сольтеряющими формами ВГКН.

Лечение состоит в заместительной терапии глюкокортикоидами, направленной на восполнение дефицита кортизола, подавление

ние секреции кортикотропина и АКТГ-зависимого синтеза ДОК, ДГЭА и андростендиона. Рекомендуемые дозы гидрокортизона для детей младшего возраста составляют 10–20 мг/м²/сут; в постпубертатном периоде возможно увеличение дозы. Коррекция гипертензии, резистентной к глюкокортикоидной терапии проводится гипотензивными препаратами.

Профилактика и прогноз. Правильно организованное лечение позволяет обеспечить нормальное половое развитие и фертильность пациента. При своевременно начатом лечении прогноз для жизни благоприятный.

Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы

Недостаточность 3β-гидроксистероиддегидрогеназы (дефицит 3β-HSD) — относительно редкая форма ВГКН, вызванная дефектами гена HSD3B2, характеризующаяся нарушением синтеза прогестерона и блокированием биосинтеза всех классов стероидов, с развитием клинических проявлений глюко- и минералокортикоидной недостаточности и нарушением развития наружных половых органов у лиц обоего пола.

Дефицит 3β-HSD впервые был описан А.М. Bongiovanni в 1962 г. как адреногенитальный синдром.

Классификация. Выделяют классическую и неклассическую формы недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания служат мутации гена HSD3B2, кодирующего фермент 3β-HSD II типа, представленный в надпочечниках и половых железах. Развитие недостаточности 3β-гидроксистероиддегидрогеназы приводит к уменьшению или прекращению биосинтеза прогестерона, кортизола, альдостерона и половых гормонов, образующихся дистальнее ДГЭА, и клинически проявляется симптомами надпочечниковой недостаточности. Уровни прегненолона, 17-гидроксиpregненолона и ДГЭА-С значительно повышаются. Незначительная андрогенная активность ДГЭА-С сопровождается формированием гермафродитного строения наружных половых органов как у мальчиков, так и у девочек.

Клиническая картина. Типичным проявлением дефицита 3β-HSD у новорожденных является тяжелая надпочечниковая недостаточность. У большинства больных развивается синдром потери соли в виде похудания, рвоты, выраженного обезвоживания, гиперкалиемии и гипонатриемии. Мальчики имеют нарушения половой диф-

ференцировки от мужского фенотипа с гипоспадией до женского фенотипа. У новорожденных девочек наблюдается андрогенизация наружных половых органов. Неклассическая форма дефицита 3β -HSD встречается несколько чаще классической, развивается после адренархе или наступления пубертата, сопровождается гиперандрогенией с последующим гирсутизмом, акне и бесплодием. Наблюдается низкорослость, часто (до 50%) выявляется поликистоз яичников. У мальчиков вирилизация проявляется в виде ускоренного роста и увеличения наружных половых органов, у девочек — умеренная вирилизация.

Диагностика дефицита 3β -HSD основана на выявлении клинических симптомов, обнаружении в крови избыточного содержания кортикотропина, АРП, прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА-С, увеличения отношения δ -5-стероиды/ δ -4-стероиды и снижения уровней кортизола, альдостерона, андростендиона и тестостерона. Подтвердить диагноз помогает повышение прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и ДГЭА-С в ответ на стимуляцию кортикотропином (проба с АКТГ). Выполнение пробы с ХГТ у пациентов с мужским гермафродитизмом также приводит к повышению уровня δ -5-стероидов. Диагноз верифицируется путем выявления мутаций в гене HSD3B2.

Дифференциальная диагностика у больных с кариотипом 46XX должна проводиться с дефицитом P450c21, а у пациентов с кариотипом 46XY — с ВГКН обусловленной дефицитом 20,22-десмолазы.

Лечение. Проводится заместительная терапия кортикостероидами и минералокортикоидами. Дефицит 3β -HSD у девочек сопровождается вирилизацией наружных гениталий и требует хирургической коррекции. У генетических мальчиков в период полового созревания, с учетом степени андрогенизации, решается вопрос о выборе пола и в дальнейшем проводится либо терапия андрогенами, либо эстрогенами и прогестинами. У женщин при неклассической форме синдрома с наличием поликистозных яичников описан неплохой эффект от приема агонистов гонадолиберина.

Прогноз и профилактика. Дети выживают только при быстрой постановке диагноза и интенсивном терапевтическом вмешательстве.

Недостаточность 20,22-десмолазы

Недостаточность 20,22-десмолазы (дефицит P450csc, врожденная липоидная гиперплазия коры надпочечников, дефицит StAR-протеина) — очень редкая, тяжело протекающая форма ВГКН, вызванная

дефектами генов StAR или CYP11A1, характеризующаяся полным нарушением биосинтеза всех классов стероидов в надпочечниках и в половых железах, с ранним развитием тяжелой надпочечниковой недостаточности, ложного мужского гермафродитизма и первичного гипогонадизма.

Впервые это заболевание было описано А. Прадером в 1955 г.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания служат либо мутации гена StAR, вызывающие дефицит StAR-протеина, который обеспечивает транспорт ХС внутрь митохондрий, либо точечные мутации и делеция гена CYP11A1, кодирующего фермент P450_{ssc}. В результате происходит блокирование самого раннего этапа биосинтеза стероидных гормонов — превращения ХС в прегненолон. Подобный дефект стероидогенеза приводит к развитию дефицита всех стероидных гормонов не только в надпочечниках, но и в половых железах. В ответ на снижение уровня стероидов стимулируется выработка кортикотропина, ЛГ и ангиотензина II, увеличивающих захват ХС надпочечниками и гонадами. При синдроме Прадера ХС и его эфиры, не имея возможности превращения в прегненолон, откладываются в клетках корковой зоны, вызывая липоидную гиперплазию коры надпочечников. Дефект биосинтеза кортикостероидов вызывает раннее развитие тяжелой минералокортикоидной и глюкокортикоидной недостаточности, а отсутствие секреции андрогенов приводит к формированию женского фенотипа у новорожденных.

Клиническая картина определяется ранним развитием у новорожденных тяжелой ОНКН с сольтеряющим синдромом (дегидратация, гипотония, рвота, нарушения ритма и т.д.). В результате блокирования биосинтеза стероидов в половых железах у детей с генетическим мужским полом развитие наружных половых органов происходит по женскому типу (интерсексуальное строение гениталий, женский фенотип). Строение гениталий у девочек нормальное.

Диагностика недостаточности 20,22-десмолазы основана на выявлении клинических симптомов надпочечниковой недостаточности, снижении уровней всех стероидных гормонов и повышении уровня кортикотропина. Реакция в ответ на стимуляцию АКТГ и ХГТ (при мужском гермафродитизме) снижена. Надежно верифицировать диагноз позволяет выявление мутаций генов StAR или CYP11A1 методом молекулярно-генетического анализа.

Дифференциальная диагностика проводится с надпочечниковой недостаточностью другого генеза.

Лечение заключается в немедленном назначении новорожденным заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами. Пациентам, дожившим до пубертатного периода, дополнительно назначается терапия эстрогенами.

Прогноз. Неблагоприятный. Большинство новорожденных погибает в первые дни жизни от надпочечниковой недостаточности.

Недостаточность ароматазы

Недостаточность ароматазы (дефицит P450arom) — ВДКН, вызванная дефектами гена CYP19, характеризующаяся блокированием образования эстрадиола из тестостерона, с развитием клинических проявлений женского псевдогермафродитизма.

Этиология и патогенез. Причиной заболевания служат мутации гена CYP19, кодирующего фермент P450arom, благодаря которому осуществляется превращение тестостерона в эстрадиол. Синтез глюкокортикоидов не страдает и в отсутствие стимулирующего влияния АКТГ гиперплазия надпочечников не развивается. Синтез тестостерона в яичниках в результате развития дефицита P450arom увеличивается, способствуя развитию вирильного синдрома.

Клиническая картина характеризуется появлением у новорожденных девочек вирильного синдрома различной степени выраженности. В периоде полового созревания выявляются признаки гипергонадотропного гипогонадизма. Несвоевременное устранение гормональных нарушений может приводить к развитию первичной аменореи, поликистоза яичников, нередко остеопороза. Биосинтез кортизола и альдостерона не нарушается.

Диагностика основана на клинических проявлениях и выявлении низкого уровня эстрадиола и повышенного содержания гонадотропных гормонов гипофиза.

Лечение заключается в курсовом применении эстрогенов в сочетании с прогестинами.

Прогноз благоприятный.

Недостаточность 18-гидроксилазы

Недостаточность 18-гидроксилазы (недостаточность альдостеронсинтетазы, дефицит P450aldo) — довольно редкое нарушение стероидогенеза, вызванное дефектами гена CYP11B2, при котором развивается дефицит альдостерона, который приводит к потере соли и гипотонии.

Этиология и патогенез. В результате дефекта CYP11B2 происходит блокирование превращения 18-гидрокортикостерона в альдостерон. Известны две формы недостаточности альдостеронсинтазы — дефект 18-гидроксилазы (кортикостерон метилоксидазы I типа) и 18-оксидазы (кортикостерон метилоксидазы II типа). В результате дефекта наблюдается недостаточное образование альдостерона, а биосинтез предшественников альдостерона, дезокси-кортикостерона и других кортикостероидов также не страдает, секреция кортикотропина в норме.

Клиническая картина. Изолированная недостаточность CYP11B2, возникающая в связи с мутацией соответствующего гена, вызывает синдром изолированного гипоальдостеронизма. Клинически дефекты 18-гидроксилазы и 18-оксидазы проявляются однотипно. У новорожденных развивается синдром потери соли, отсутствуют признаки вирилизации и пигментация, характерные для других форм ВГКН.

Диагностика. Для больных с дефицитом 18-гидроксилазы характерно повышение уровней калия, ДОК, кортикостерона и АРП, а уровень альдостерона в сыворотке крови практически не определяется.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами ВГКН, сопровождающимися синдромом потери соли и ВГКН.

Лечение направлено на компенсацию электролитных нарушений. Минералокортикоиды — по показаниям.

Прогноз относительно благоприятный.

6.12. Врожденная гипоплазия надпочечников

Врожденная гипоплазия надпочечников — крайне редкая форма надпочечниковой недостаточности, которая встречается в виде sporadicческой, аутосомно-рецессивной и X-связанной формы. Развитие врожденной гипоплазии надпочечников связано с патологией одного из ядерных гормональных рецепторов или мутацией особого гена DAX-1, вызывающей сочетанную патологию в виде X-связанной формы ВГКН и гипогонадотропного гипогонадизма. У новорожденных определяются типичные симптомы надпочечниковой недостаточности, сопровождающиеся явлениями сольтеряющего криза. Лечебные мероприятия сводятся к заместительной терапии глюко- и минералокортикоидами.

6.13. Опухоли надпочечников

Кроме вышеописанных, относительно часто встречающихся объемных образований, вызывающих гиперпродукцию кортизола, альдостерона и катехоламинов, к гормонально-активным опухолям надпочечников относятся вирилизирующие (андростерома), феминизирующие и злокачественные (рак) опухоли коры надпочечников. Кроме того, возможно метастазирование в надпочечники злокачественных опухолей другой локализации (первичный рак легких, рак молочной и щитовидной желез, толстой кишки, меланома и лимфома). Среди гормонально-неактивных образований надпочечников целесообразно выделять кисты и псевдокисты, лимфомы, липомы, миелолипомы, ганглионевромы, нейрофибромы, гамартомы, нейробластомы и тератомы. При этом характер гормональной активности ряда объемных образований в надпочечниках (рак коркового слоя, нейробластома) позволяет отнести их как к той, так и к другой группе. Использование в процессе диагностического поиска современных методов исследования (КТ, МРТ, ПЭТ) привело к участвовавшим случаям выявления объемных образований в надпочечниках, протекающих без каких-либо клинических проявлений и признаков гормональной активности, именуемых инсиденталомами надпочечника.

Инсиденталома

Инсиденталома — объемное образование надпочечников, случайно обнаруженное (*insident* — случайный) в ходе их визуализации, без клинических признаков функциональной активности.

Частота выявления инсиденталом при КТ органов брюшной полости составляет от 0,6 до 4,4%. По данным аутопсий случайно выявленные объемные образования надпочечников составляют около 8%.

Классификация. Согласно международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), гормонально-неактивные опухоли надпочечников имеют шифр D 35 — доброкачественное новообразование других и неуточненных эндокринных желез и D 35.0 — надпочечника. Классифицировать инсиденталомы достаточно сложно, поскольку к их числу, при отсутствии клинических проявлений, могут быть отнесены самые разнообразные объемные образования, случайно обнаруженные в надпочечниках. Среди последних целесообразно выделять:

- ◆ доброкачественные (аденома) и злокачественные (аденокарцинома, кортикобластома) опухоли коры надпочечников;
- ◆ кисты и псевдокисты, лимфомы, липомы, миелолипомы, ганглионевромы, кровоизлияния в надпочечники;
- ◆ нейробластомы и тератомы или метастазы других опухолей;
- ◆ образования в надпочечниках фокального характера при микро- и макроузловой гиперплазии коры надпочечников;
- ◆ неклассифицируемые опухоли.

Этиология и патогенез. До настоящего времени окончательно не изучены. Считается, что причиной опухолей надпочечников могут служить разнообразные генетические дефекты или утрата генов, подавляющих рост опухоли. Полагают также, что формирование аденом надпочечников может явиться результатом компенсаторно-приспособительных реакций в корковом слое. К возникновению гиперпластических изменений надпочечников могут приводить разнообразные патологические процессы, сопровождающиеся изменениями гормональной регуляции. Имеется мнение, что к возникновению пролиферативных процессов в корковом веществе может приводить активация аномальных надпочечниковых рецепторов.

Клиническая картина. Клинически инсиденталомы, как правило, себя не проявляют. У ряда больных выявляется АГ, различные нарушения липидного и углеводного обменов, ожирение. Выявление инсиденталомы служит отправной точкой для дообследования пациента, включающего оценку гормональной активности образования, а в ряде случаев и дополнительные мероприятия топической диагностики.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Для исключения функциональной активности инсиденталом проводятся исследования электролитов крови, экскреции свободного кортизола и метанефринов с суточной мочой и малый дексаметазоновый тест. При необходимости в крови определяются уровни кортикотропина и кортизола с оценкой суточного ритма их секреции, тестостерона, андростендиона, ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона. Определенную помощь в оценке степени функциональной активности инсиденталом надпочечника может оказать выполнение скинтиграфии с использованием различных изотопов: ^{131}I -6 β -индометил-норхолестерина, ^{131}I -19-йодхолестерина, препарата скинтадрена (^{75}Se или селенометилнорхолестерина). При гормонально-неактивных образованиях (кисты или гематомы коркового слоя надпочечника) сканограммы характеризуются практически полным отсутствием

включения изотопа в опухолевидное образование. Специфичность этой методики при гормонопродуцирующих аденомах надпочечника составляет почти 100%. Чрескожная биопсия надпочечников показана следующим категориям пациентов с инсиденталомой:

- ◆ всем больным, у которых имеются злокачественные опухоли в анамнезе;
- ◆ всем пациентам, с доказанным раком вненадпочечниковой локализации (эпителиальные опухоли легких, молочных желез, кожи, ЩЖ, почек и т.д.);
- ◆ тем больным, у которых наличие метастазов в надпочечники может сказаться на лечении и прогнозе заболевания.

У пациента с доказанной опухолью вненадпочечниковой локализации (легких, ЖКТ, почек и молочных желез) инсиденталома может с уверенностью расцениваться как метастаз в надпочечник, если ее размер превышает 3 см, а образования диаметром менее 3 см являются метастазами только в 20–30% случаев.

Лечение. Лечебная тактика выбирается путем оценки размеров и возможной гормональной активности инсиденталомы. Хирургическое лечение (лапароскопическая адреналэктомия) инсиденталом показано:

- ◆ всем больным, у которых в процессе дообследования доказано наличие функционирующей опухоли;
- ◆ пациентам с гормонально-неактивными опухолями размерами более 4 см в диаметре;
- ◆ больным, у которых в процессе наблюдения обнаружен рост опухоли или другие признаки злокачественности.

Пациентам с гормонально-неактивными инсиденталомами меньших размеров показано активное динамическое наблюдение с оценкой функциональной активности и динамики роста образования. С этой целью необходимо исследование гормональных показателей и проведение контрольной КТ (МРТ, ПЭТ) через каждые 6–12 мес.

Прогноз при незлокачественных инсиденталомах — относительно благоприятный.

Андростерома

Андростерома — гормонально-активная вирилизирующая опухоль сетчатой зоны коры надпочечников, характеризующаяся избыточной секрецией андрогенов.

Андростеромы составляют около 3% от всех опухолей надпочечников.

Этиология и патогенез. Не изучены и лежат в плоскости общих вопросов онкологии.

Клиническая картина. Клиническая картина заболевания определяется вирилизирующим и анаболическим действием андрогенов. Возникновение андростеромы у детей сначала приводит к раннему физическому и половому развитию, затем рост ребенка резко замедляется. Больные отличаются низким ростом и мускулистостью. Для мальчиков характерно не соответствующее возрасту увеличение наружных половых органов. У девочек заболевание приводит к явлениям гипертрихоза, маскулинизации, отсутствию роста молочных желез.

Диагностика. Основывается на выявлении вирильного синдрома, повышения экскреции 17-кетостероидов с мочой и ДГЭА в плазме крови. Визуализация опухоли осуществляется с помощью УЗИ, КТ или МРТ.

Дифференциальная диагностика. Проводится с СПЯ, врожденной ВГКН, маскулинизирующими опухолями яичников и опухолью яичка, ложным гермафродитизмом, синдромом преждевременного полового созревания, синдромом гиперкортицизма, сопровождающимся вирильными проявлениями.

Лечение. Состоит в хирургическом удалении опухоли (адrena-лэктомия).

Прогноз. Определяется тем, насколько рано и своевременно диагностирована опухоль.

Кортикоэстрома

Кортикоэстрома — феминизирующая опухоль коры надпочечников, вырабатывающая избыточное количество эстрогенов.

Встречается крайне редко.

Этиология и патогенез заболевания окончательно не изучены. Избыток эстрогенов способствует раннему физическому развитию и преждевременному половому созреванию у девочек и отставанию в половом развитии у мальчиков.

Клиническая картина. У взрослых мужчин наблюдается изменение тембра голоса, уменьшение и даже прекращение роста волос на лице, перераспределение подкожной жировой клетчатки по женскому типу, увеличение грудных желез, исчезновение полового влечения и снижение потенции. Развивается атрофия яичек и в ряде случаев олигоспермия. Кортикоэстрома у мальчиков проявляется, прежде всего, гинекомастией. Наружные половые органы

соответствует возрасту, и лишь на поздних стадиях возможно отставание в половом развитии. Отмечается преждевременное созревание костной ткани. У девочек избыточная секреция эстрогенов вызывает развитие симптомов преждевременного полового созревания (ранний и ускоренный рост организма, оволосение на лобке, увеличение молочных желез и наружных половых органов, ранние менструации).

Диагностика. Диагноз устанавливается на основании характерных симптомов феминизации организма и подтверждается снижением уровня гонадотропинов в крови и их выделения с мочой.

Дифференциальная диагностика. Проводится с синдромом Клайн-фелтера, синдромом гиперкортицизма и состояниями, сопровождающимися явлениями гинекомастии (гиперфункция ЩЖ, заболевания печени).

Лечение — хирургическое.

Прогноз. При ранней диагностике и радикальной операции, и отсутствии метастазов прогноз относительно благоприятный.

Адренокортикальная карцинома

Адренокортикальная карцинома (рак коры надпочечников) — злокачественное новообразование коркового слоя.

Карцинома коры надпочечников составляет примерно 0,02–0,04% от общего числа злокачественных опухолей и встречается в среднем у 3 человек на 2 млн населения.

Классификация. Выделяют три стадии рака коры надпочечника:

1 ст. — T1 N0 MO;

2 ст. — T2 N0 MO;

3 ст. — T3 N0 MO или T1 — T3 N1 MO.

T1 — опухоль до 5 см в диаметре; T2 — опухоль более 5 см; T3 — опухоль с локально-инфильтративным ростом; N1 — поражение регионарных лимфатических узлов.

Этиология и патогенез. Вопросы происхождения и механизмов развития рака коры надпочечников до настоящего времени окончательно не изучены и относятся к числу общих проблем онкологии.

Клиническая картина. Характеризуется возникновением симптомов, характерных для онкологической патологии. Больные предъявляют самые разнообразные жалобы на слабость, отсутствие аппетита, тошноту, иногда рвоту, снижение массы тела, боли

в животе различной локализации. Нередко причиной обращения к врачу, при практически бессимптомно протекающих гормонально-неактивных адренокортикальных карциномах, является обнаружение отдаленных метастазов в легких, печени, костях или головном мозге. В клинической картине гормоносекретирующих карцином надпочечников (три четверти опухолей) чаще всего выявляется автономная гиперсекреция глюкокортикоидов, сопровождающаяся развитием симптомов тотального гиперкортицизма.

Диагностика. Основное значение в диагностике придается визуализации опухоли и возможных метастазов с помощью УЗИ, КТ и ЯМР-КТ, ПЭТ с оценкой возможного инвазивного роста. При подозрении на гормональную активность опухоли выполняются соответствующие гормональные исследования функционального состояния надпочечников.

Дифференциальная диагностика. Проводится с гормонально-активными опухолями коры надпочечника и метастатическим поражением надпочечников. Среди новообразований, метастазирующих в надпочечники, прежде всего необходимо выделить рак ЩЖ, бронхов, меланому и злокачественные лимфомы.

Лечение — хирургическое. При наличии неоперабельной опухоли проводится химиотерапия (лизодрен).

Прогноз неблагоприятный.

Нейробластома

Нейробластома — злокачественная солидная опухоль надпочечников, развивающаяся преимущественно в детском возрасте, состоящая из симпатогониев и симпатобластов и нередко продуцирующая катехоламины.

Этиология и патогенез — не изучены.

Клиническая картина. Из клинических проявлений заболевания могут наблюдаться повышение температуры тела, отсутствие аппетита, снижение массы тела, анемический синдром. В тех случаях, когда имеет место гормональная активность опухоли, в клинической картине заболевания отмечаются симптомы свойственные гиперкатехоламинемии.

Диагностика. Основана на использовании методик, позволяющих визуализировать опухоль, ее метастазы (УЗИ, КТ и ЯМР-КТ, ПЭТ, скintiграфия) и оценить гормональную активность (катехоламины, гомованилиновая и ванилилминдальная кислоты).

Лечение. Хирургическое удаление опухоли. При неоперабельных опухолях — комбинированная лучевая (радиоактивный кобальт) и химиотерапия (цитостатики).

Прогноз. При низкодифференцированных опухолях и высоком уровне амплификации онкогена прогноз неблагоприятный.

Вопросы тестового контроля к главе 6

1. В понятие патологического гиперкортицизма не входит:

1. Болезнь Иценко—Кушинга
2. Глюкостерома
3. Андростерома
4. Эктопический АКТГ-синдром
5. Гипоталамический синдром

Правильный ответ: 5

2. Для эктопического АКТГ-синдрома не характерно:

1. Положительная «большая» проба с дексаметазоном
2. Отрицательная «большая» проба с дексаметазоном
3. Отрицательная «малая» проба с дексаметазоном
4. Высокий уровень АКТГ
5. Гипокалиемия

Правильный ответ: 1

3. К этиологическим и провоцирующим факторам БИК не относятся:

1. Опухоли гипофиза
2. Опухоли надпочечников
3. Черепно-мозговая травма
4. Психическая травма
5. Нейроинфекция

Правильный ответ: 2

4. Повышение продукции глюкокортикоидов не сопровождается:

1. Похуданием
2. Ожирением
3. Появлением на коже стрий
4. Развитием остеопороза
5. Артериальной гипертензией

Правильный ответ: 1

5. Для тяжелой формы БИК не является характерным:

1. Прогрессирующая мышечная слабость
2. Патологические переломы костей
3. Сердечно-сосудистая недостаточность
4. Тяжелые психические расстройства
5. Сохраненный менструальный цикл

Правильный ответ: 5

6. Генез остеопороза при БИК обусловлен всем перечисленным, кроме:

1. Дефицита кальцитонина
2. Дефицита ПТГ
3. Избытка ПТГ
4. Избытка глюкокортикоидов
5. Недостатка солей кальция в костной ткани

Правильный ответ: 2

7. Сердечно-сосудистые нарушения при БИК не включают:

1. Брадикардию
2. Тахикардию
3. Артериальную гипертензию
4. Электролитно-стероидную кардиопатию
5. Гипертрофию ЛЖ сердца

Правильный ответ: 1

8. Артериальная гипертензия при БИК может быть обусловлена всем перечисленным, кроме:

1. Нарушения центральных механизмов регуляции сосудистого тонуса
2. Повышения функции коры надпочечников
3. Вторичного альдостеронизма
4. Снижения выделения ренина
5. Хронического пиелонефрита

Правильный ответ: 4

9. К осложнениям БИК не относится:

1. Пневмония
2. Кровоизлияние в мозг
3. Гипотензия

4. Психические расстройства
5. Почечная недостаточность

Правильный ответ: 3

10. Лабораторными методами при БИК может быть выявлено все перечисленное, кроме:

1. Тромбоцитопении
2. Эритроцитоза
3. Эозинопении
4. Лимфоцитопении
5. Нейтрофильного лейкоцитоза

Правильный ответ: 1

11. С целью выявления патологического гиперкортицизма не проводится:

1. Определение уровня кортизола в крови
2. Определение суточного ритма кортизола
3. Исследование 17-оксикортикостероидов в суточной моче
4. Исследование выделения 17-кетостероидов в суточной моче
5. Малая дексаметазоновая проба

Правильный ответ: 4

12. Отрицательный результат «большой пробы» с дексаметазоном позволяет исключить:

1. Болезнь Иценко—Кушинга
2. Аденоматоз коры надпочечников
3. Кортикостерому
4. Эктопический АКТГ-синдром

Правильный ответ: 1

13. В диагностике БИК не используют:

1. «Малую» пробу с дексаметазоном
2. «Большую» пробу с дексаметазоном
3. Пробу с церукалом
4. Пробу с октреотидом

Правильный ответ: 3

14. Болезнь Иценко—Кушинга необходимо дифференцировать со всеми перечисленными заболеваниями, кроме:

1. Гипоталамического синдрома с ожирением и АГ
2. Кортикостеромы

3. Эктопированного АКТГ-синдрома
4. Гипотиреоза

Правильный ответ: 4

15. Оптимальным методом лечения БИК при визуализации аденомы гипофиза является:
1. Ингибиторы стероидогенеза
 2. Селективная трансфеноидальная аденомэктомия
 3. Двусторонняя адреналэктомия
 4. Односторонняя адреналэктомия
 5. Лучевая терапия

Правильный ответ: 2

16. К ингибиторам стероидогенеза не относится:
1. Хлодитан
 2. Маммомит
 3. Кетоконазол
 4. Метопирон
 5. Перитол

Правильный ответ: 5

17. Наибольшая роль в развитии эктопического АКТГ-синдрома принадлежит:
1. Овсяно-клеточному раку легких
 2. Карциноиду вилочковой железы
 3. Островковым опухолям ПЖ
 4. Тимомам
 5. Медуллярному раку ЩЖ

Правильный ответ: 1

18. В процессе диагностики АКТГ-эктопированного синдрома необходимо выполнить все нижеперечисленное, кроме:
1. Исключить аденому гипофиза
 2. Оценить состояние надпочечников
 3. Оценить состояние гонад
 4. Выявить источник эктопической продукции кортикотропина

Правильный ответ: 3

19. К СИК не относится:

1. Доброкачественная или злокачественная опухоль коры надпочечника
2. Мелкоузелковая дисплазия коры надпочечников
3. Макроузелковая форма заболевания надпочечников первично-надпочечникового генеза
4. Врожденная дисфункция коры надпочечников
5. Неполный синдром гиперкортицизма

Правильный ответ: 4

20. Кортикоэстрома — опухоль коры надпочечников, продуцирующая в основном:

1. Анδροгены
2. Эстрогены
3. Альдостерон
4. Глюкокортикоиды
5. Адреналин

Правильный ответ: 2

21. Кортикостерома — опухоль коры надпочечника, продуцирующая в основном:

1. Андрогины
2. Эстрогены
3. Альдостерон
4. Глюкокортикоиды
5. Адреналин

Правильный ответ: 4

22. Андростерома — опухоль коры надпочечников, продуцирующая в основном:

1. Андрогины
2. Эстрогены
3. Альдостерон
4. Глюкокортикоиды
5. Адреналин

Правильный ответ: 1

23. Секреция альдостерона при первичном альдостеронизме:

1. Значительно увеличена
2. Незначительно увеличена

3. Умеренно снижена
4. Значительно снижена
5. Не изменена

Правильный ответ: 1

24. Секреция ренина при первичном альдостеронизме:

1. Значительно уменьшена
2. Незначительно уменьшена
3. Не изменена
4. Незначительно увеличена
5. Значительно увеличена

Правильный ответ: 1

25. Для первичного альдостеронизма характерны все перечисленные электролитные нарушения, кроме:

1. Гипокалиемии
2. Гиперкалиемии
3. Гипернатриемии
4. Гипохлорэмического алкалоза
5. Гиперкалиурии

Правильный ответ: 2

26. Симптомы, связанные с гипертензией, при ПГА проявляются всем перечисленным, кроме:

1. Сильных головных болей
2. Тошноты, рвоты
3. Болей в области сердца, сердцебиений, перебоев сердца
4. Ухудшения зрения вплоть до слепоты
5. Отсутствия гипертрофии миокарда

Правильный ответ: 5

27. Гормональные исследования при первичном альдостеронизме выявляют все перечисленное, кроме:

1. Увеличения уровня альдостерона в крови
2. Увеличения экскреции альдостерона с мочой
3. Снижения активности ренина в крови
4. Повышения активности ренина в крови
5. Нормальной суточной экскреции с мочой 17-оксикортикостероидов

Правильный ответ: 4

28. Недостаточность 17α -гидроксилазы обуславливает все перечисленное, кроме:
1. Избыточного образования дезоксикортикостерона
 2. Артериальной гипертензии
 3. Задержки натрия в организме
 4. Развития гипокалиемии
 5. Повышения уровня альдостерона в крови

Правильный ответ: 5

29. Этиологическими факторами первичной надпочечниковой недостаточности являются все перечисленные, кроме:
1. Туберкулеза
 2. Аутоиммунного поражения
 3. Амилоидоза
 4. Аденолейкодистрофии
 5. Кровоизлияния в гипофиз

Правильный ответ: 5

30. Патогенез первичной надпочечниковой недостаточности обусловлен всем перечисленным, кроме дефицита:
1. Глюкокортикоидов
 2. Минералокортикоидов
 3. Андрогенов у мужчин
 4. Эстрогенов у женщин
 5. Тиреоидных гормонов

Правильный ответ: 5

31. Больные с хронической надпочечниковой недостаточностью предъявляют все перечисленные жалобы, кроме:
1. Сильной слабости и быстрой физической утомляемости
 2. Похудания
 3. Повышения аппетита
 4. Потемнения кожи
 5. Тошноты, рвоты

Правильный ответ: 3

32. Особенности клинического течения первичного гипокортицизма является нередкое сочетание со всеми перечисленными заболеваниями, кроме:
1. Сахарного диабета
 2. Гипотиреоза

3. Гипопаратиреоза
4. Гипофункции яичников
5. Болезни Иценко—Кушинга

Правильный ответ: 5

33. Развитию острой надпочечниковой недостаточности способствует все перечисленное, кроме:
1. Неадекватной терапии заболевания
 2. Передозировки кортикостероидов
 3. Хирургического вмешательства
 4. Острых инфекций
 5. Интоксикаций

Правильный ответ: 2

34. Аддисонический криз клинически проявляется всем перечисленным, кроме:
1. Резкой дегидратации
 2. Коллапса
 3. Отеков
 4. Острой сердечно-сосудистой недостаточности
 5. Нарушения функции почек

Правильный ответ: 3

35. Гормональное исследование при первичной надпочечниковой недостаточности характеризуется всем перечисленным, кроме:
1. Увеличения уровня АКТГ в крови
 2. Снижения уровня АКТГ в крови
 3. Снижения уровня кортизола в крови
 4. Снижения выделения 17-ОКС с мочой
 5. Снижения содержания альдостерона с мочой

Правильный ответ: 2

36. Лечение больных с первичным гипокортицизмом проводят под контролем всего перечисленного, кроме:
1. Общего состояния больного
 2. Массы тела
 3. Артериального давления
 4. Пигментации кожи и слизистых
 5. Уровня 17-ОКС в моче

Правильный ответ: 5

37. Возникновение ВДКН связано с:

1. Иммунологическими факторами
2. Врожденной генетически обусловленной неполноценностью ферментных систем, участвующих в стероидогенезе
3. Канцерогенными факторами
4. Опухолями коры надпочечников
5. Ятрогенными факторами

Правильный ответ: 2

38. К ПГА не следует относить:

1. Альдостеронпродуцирующую аденому
2. Идиопатический гиперальдостеронизм
3. Глюкокортикоидподавляемый гиперальдостеронизм
4. Одностороннюю гиперплазию надпочечников
5. Гиперальдостеронизм при ренинпродуцирующей опухоли

Правильный ответ: 5

39. Методом выбора при лечении ИГА является:

1. Адреналэктомия
2. Консервативная терапия антагонистами альдостерона и блокаторами кальциевых каналов
3. Субтотальная резекция гиперплазированных надпочечников
4. Лучевая терапия
5. Адреналэктомия с последующей лучевой терапией

Правильный ответ: 2

40. Феохромоцитомы не являются составной частью синдрома:

1. Синдром Сипла
2. Синдром Горлина
3. Синдром Стерджа—Вебера
4. Синдром Бартера
5. Синдром Хиппеля—Линдау

Правильный ответ: 4

41. Какие из нижеперечисленных проб основаны на способности блокировать периферическое вазопрессорное действие катехоламинов опухолью:

1. Проба с гистамином
2. Проба с тирамином
3. Проба с фентоламином

4. Проба с глюкагоном

Правильный ответ: 3

42. В результате дефекта какого фермента стероидогенеза развивается липоидная гиперплазия коры надпочечников:

1. 17α -гидроксилазы
2. 20,22-десмолазы
3. 11β -гидроксилазы
4. Недостаточность 21-гидроксилазы
5. 3β -гидроксистероиддегидрогеназы

Правильный ответ: 2

43. Какая ВДКН характеризуется блокированием образования эстрдиола из тестостерона:

1. Дефицит P450 α
2. Дефицит 3β -HSD
3. Дефицит P450 α om
4. Дефицит P450c11
5. Дефицит StAR-протеина

Правильный ответ: 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

(в соавт. с *О.Ю. Степановой*)

7.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

Яичники представляют собой парные женские половые железы, расположенные в полости малого таза. Яичник имеет овоидную форму, его длина составляет 2,5–3,5 см, ширина 2–2,5 см, масса 5–8 г. Яичники, матка, маточные трубы и влагалище образуют внутренние половые органы женщины. Яичники выполняют две взаимосвязанные функции: в них происходит созревание женских половых клеток (фолликулогенез) и синтезируются половые стероидные гормоны (стероидогенез).

Закладка половых желез происходит в первые недели внутриутробного развития. На 20–21-й день на задней стенке брюшной полости зародыша формируются гонадные валики, не имеющие половой дифференцировки. Первичные половые клетки (гоноциты) образуются в стенке желточного мешка и на 5–6-й неделе эмбрионального развития мигрируют в гонадные валики. Половая дифференцировка индифферентных гонад начинается на 7–8-й неделе эмбриогенеза. При отсутствии фактора Y-хромосомы, детерминирующего развитие яичек (TDF-фактора), гонадные валики развиваются как яичники. Ген, индуцирующий развитие яичников, локализуется в длинном плече X-хромосомы. Под его влиянием гоноциты превращаются в овогонии, локализующиеся в корковом слое, который в гонадах эмбрионов женского пола получает пре-

имушественное развитие. Мозговой слой яичника атрофируется и сохраняется только у ворот яичника. Овогонии в развивающихся яичниках интенсивно размножаются путем митотического деления. С началом мейоза к концу третьего месяца эмбриогенеза они превращаются в овоциты первого порядка (профаза I мейотического деления) и вступают в длительный период покоя, вплоть до полового созревания. Развивающиеся половые клетки с окружающими их эпителиальными клетками образуют фолликулы.

Яичники покрыты зародышевым покровным эпителием (мезотелием), под которым находится плотная соединительнотканная белочная оболочка. Яичник состоит из широкого периферически лежащего коркового слоя и небольшого центрально расположенного мозгового вещества. В корковом слое расположены фолликулы различной степени зрелости. В мозговом веществе проходят сосуды и нервы. Строма яичника состоит из белочной оболочки, соединительной ткани и расположенных в ней фибробластов и фиброцитов. В области ворот яичника расположены скопления хлюсных клеток, сходных с клетками Лейдига яичка.

Фолликулы погружены в строму яичника и составляют основную массу коркового слоя. По степени развития различают *примордиальные, первичные и вторичные преантральные и третичные (антральные)* фолликулы. *Примордиальные фолликулы* численно преобладают и состоят из овоцита первого порядка, окруженного одним слоем уплощенных фолликулярных клеток. В яичниках новорожденных девочек находится 1–2 млн примордиальных фолликулов. Большинство из них подвергается атрезии и только около трехсот проходят все стадии развития и овулируют. В *первичных преантральных фолликулах* овоцит увеличивается за счет овоплазмы, появляется бесструктурная прозрачная оболочка (*zona pellucida*), фолликулярные клетки приобретают кубическую форму. Дальнейшее созревание фолликулов сопровождается увеличением слоев фолликулярных клеток вокруг овоцитов. Фолликулы, имеющие более одного слоя фолликулярных (гранулезных) клеток, называют *вторичными преантральными*. Деление фолликулярных клеток происходит под влиянием ФСГ, поэтому вторичные преантральные фолликулы обнаруживаются в яичниках только с наступлением полового созревания. Между фолликулярными клетками и окружающей стромой образуется соединительнотканная оболочка (*teca interna*), разделяющаяся на внутренний и наружный слой. Клетки теки под влиянием ЛГ превращаются в секреторные стероид-

продуцирующие клетки. В результате секреторной деятельности фолликулярных клеток из вторичных преантральных формируются *третичные антральные* (полостные) фолликулы. Зрелый третичный (предовуляторный) фолликул достигает 18–22 мм в диаметре. Большую часть его объема занимает полость, содержащая фолликулярную жидкость. После овуляции клетки гранулезы и теки под влиянием ЛГ подвергаются дифференцировке и лютеинизации с формированием желтого тела. При атрезии крупных фолликулов происходит гибель гранулезных клеток и овоцита, клетки внутренней теки образуют тека-лютеоциты, активно синтезирующие стероидные гормоны.

Стероидпродуцирующими клетками яичников являются гранулезные клетки, выстилающие полость фолликула, клетки внутренней теки, лютеоциты желтого тела, стромальные тека-клетки и хилусные клетки. Субстратом для синтеза половых гормонов в яичниках служит ХС. Из него образуется *прегненолон*, занимающий центральное место в биосинтезе всех стероидных гормонов. В дальнейшем возможны два пути биосинтеза: в фолликуле преобладает образование *андростендиона*, в желтом теле — *прогестерона*. Тека-клетки являются мишенью для ЛГ: тека-клетки фолликула синтезируют преимущественно андростендион, стромальные тека-клетки — *тестостерон*. Тестостерон и андростендион паракринно поступают в гранулезные клетки фолликула, где ароматизируются в эстрогены (*эстрадиол* и *эстрон*) под воздействием ФСГ-зависимой ароматазы.

Большая часть эстрадиола, прогестерона и тестостерона циркулирует в крови в связанном с белками состоянии. Эстрадиол связывается преимущественно с альбумином и в меньшей степени — с глобулином, связывающим половые стероидные гормоны. Эстрадиол быстро трансформируется в менее биологически активные эстрон и эстрона сульфат, конечными продуктами метаболизма которых являются 2-метоксиэстрон и *эстриол*, обладающие слабой гормональной активностью и экскретирующиеся с мочой.

Прогестерон связывается в крови с транскортином (преимущественно), альбумином и тироксинсвязывающим глобулином. Основной путь метаболизма прогестерона — превращение в *прегнандиол*, который экскретируется с мочой. Из прогестерона корой надпочечников и яичниками синтезируется 17-гидроксипрогестерон, участвующий в биосинтезе глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов.

Тестостерон циркулирует в крови в связанном с глобулином состоянии. В клетках-мишенях он восстанавливается до дигидротестостерона и связывается с цитозольными рецепторами. Тестостерон и андростендион метаболизируются до 17-кетостероидов и выделяются с мочой. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерон-сульфат в незначительном количестве синтезируются в яичниках и в большей степени — в надпочечниках. Эти стероиды в основном преобразуются в тестостерон.

Тканями и органами-мишенями для половых стероидных гормонов являются половые органы, молочные железы, кожа и ее придатки, костная, жировая ткань, уретра, мочевого пузырь, сердце, артерии. Эстрогены обеспечивают формирование женского фенотипа, стимулируют рост и развитие женских половых органов, молочных желез, усиливают образование остеобластов в костной ткани, способствуют закрытию эпифизарных зон роста в пубертатном периоде. В коже эстрогены повышают внутриклеточное содержание жидкости, стимулируют образование коллагена, обеспечивают нормальный рост и трофику волос и ногтей. Эстрогены вызывают «созревание» многослойного плоского эпителия влагалища и уретры, обеспечивают поддержание нормального тонуса связок и мышц тазового дна. Эстрогенная недостаточность приводит к развитию атрофических процессов в слизистых. Под влиянием эстрогенов, синтезирующихся в растущем фолликуле, в эндометрии происходит регенерация и пролиферация функционального слоя (фолликулярная фаза менструального цикла).

Прогестерон вызывает секреторные изменения эндометрия, подготавливая его к имплантации оплодотворенной яйцеклетки (лютеиновая фаза менструального цикла). Кроме того, прогестерон увеличивает вязкость цервикальной слизи, стимулирует развитие железистой ткани молочных желез, воздействует на терморегуляторный центр гипоталамуса.

Резкое снижение уровня эстрогенов и прогестерона в конце менструального цикла вызывает спазм сосудов, некротические изменения и десквамацию функционального слоя эндометрия (менструальное кровотечение).

Фолликулогенез и стероидогенез в яичниках находится под регулирующим влиянием гонадотропинов, секретируемых в передней доле гипофиза. Фолликулостимулирующий гормон стимулирует рост фолликула, пролиферацию клеток гранулезы и образование в них рецепторов к ЛГ. Под влиянием ФСГ усиливается

синтез ароматазы и ароматизация андрогенов в эстрогены в фолликулярных клетках. Лютеинизирующий гормон стимулирует синтез андрогенов в тека-клетках, продукцию прогестерона в клетках желтого тела и эстрадиола в гранулезных клетках. Под контролем ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ находится овуляция.

Лактотрофами гипофиза секретирется *пролактин*, определяющий развитие молочных желез и стимулирующий лактацию. Его повышенный уровень в крови тормозит стероидогенез и развитие фолликулов в яичниках.

Синтез ЛГ и ФСГ стимулируется ГРГ, который в дискретном режиме секретирется аркуатным ядром гипоталамуса, попадает в портальную систему гипофиза и связывается со специфическими рецепторами на поверхности гонадотрофов. Секреция пролактина гипофизом находится под ингибирующим влиянием дофамина, вырабатываемого в тубероинфундибулярной системе гипоталамуса. Эстрогены являются физиологическим стимулятором секреции пролактина.

В контроле секреции ГРГ принимают участие нейротрансмиттеры дофамин и серотонин, оказывающие тормозящее влияние на синтез ГРГ, а также норадреналин, обладающий стимулирующим действием. Эндогенные опиоидные пептиды (эндорфины, энкефалины, динорфины) тормозят продукцию ГРГ непосредственно в аркуатном ядре гипоталамуса, при этом тормозящее действие опиоидов реализуется в условиях высокого уровня эстрогенов в крови.

Гипоталамо-гипофизарно-оварияльная система функционирует по принципу отрицательной и положительной обратной связи. Механизм отрицательной обратной связи проявляется тормозящим действием половых стероидных гормонов (в первую очередь эстрогенов) на секрецию ГРГ (длинная петля обратной связи). Снижение уровня эстрадиола в крови ниже 100 пмоль/л приводит к значительному повышению уровня гонадотропинов в крови. Отрицательная обратная связь существует также между передней долей гипофиза и гипоталамусом («короткая петля») и между ГРГ и нейротитами гипоталамуса («ультракороткая петля»).

Положительная обратная связь начинает функционировать, когда уровень эстрадиола в крови достигает 500–800 пмоль/л (11–12-й день менструального цикла) и работает в течение двух дней. Предовуляторное повышение уровня эстрадиола в крови связано с ростом доминантного фолликула в яичнике. В это время повышение уровня эстрогенов стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ

гипофизом, обеспечивая овуляторный пик гонадотропинов и овуляцию.

Действие эстрогенов по механизму отрицательной обратной связи реализуется на уровне гипоталамуса и гипофиза, положительной обратной связи — преимущественно на уровне гипофиза.

В гранулезных клетках фолликулов синтезируется белковый гормон ингибин, избирательно тормозящий секрецию ФСГ гипофизом. Доминантный фолликул и желтое тело синтезируют ингибин- β -А.

Секреция гонадотропинов осуществляется циклически. Цирхоральные (почасовые) изменения уровня ФСГ и ЛГ в крови связаны импульсным характером секреции гонадотропинов. Каждому импульсу ГРГ соответствует кратковременный подъем уровня ЛГ и, в меньшей степени, ФСГ в крови.

Для пубертатного периода характерны циркадные (суточные) изменения уровня гонадотропинов с подъемами в ночное время в парадоксальную фазу сна.

Колебания уровня ЛГ и ФСГ имеют определенные закономерности в течение менструального цикла. В конце каждого менструального цикла в связи с регрессом желтого тела снижается содержание в крови эстрогенов и прогестерона, а секреция ФСГ, напротив, повышается (отрицательная обратная связь). Под влиянием ФСГ в конце лютеиновой фазы цикла происходит формирование группы антральных фолликулов. После окончания менструации на 5–6-й день цикла при размерах фолликулов 5–10 мм секреция ФСГ несколько снижается, тот фолликул, который сохраняет способность к дальнейшему росту и синтезу эстрадиола, становится доминантным (селекция доминантного фолликула), другие фолликулы группы постепенно атрезируются. В первые дни цикла содержание эстрадиола в крови низкое (120–150 пмоль/л), с ростом доминантного фолликула его уровень в крови повышается, и с 10–11-го дня цикла начинается его предовуляторный подъем (до 900–1500 пмоль/л), что приводит к увеличению продукции ЛГ (положительная обратная связь). В лютеиновую фазу содержание эстрадиола в крови снижается и приблизительно соответствует его уровню в середине фолликулярной фазы (300–400 пмоль/л). После овуляции в связи с формированием желтого тела быстро возрастает уровень прогестерона в крови, достигая 20–80 нмоль/л к 20–23-му дню цикла. К концу лютеиновой фазы содержание прогестерона и эстрадиола в крови резко снижается, вызывая менструальное кро-

вотечение и возрастание секреции ФСГ, инициирующего развитие следующей группы антральных фолликулов и следующий менструальный цикл.

Уровень гонадотропинов в крови определяется частотой и амплитудой секреции ГРГ. Выбросы ГРГ в портальную систему гипофиза происходят в фолликулярную фазу 1 раз в 40–90 мин, в лютеиновую фазу — 1 раз в 90–180 мин. Базальное (внеовуляторное) содержание ЛГ в крови колеблется в пределах 3–15 МЕ/л, овуляторный пик достигает 20–80 МЕ/л. Базальный уровень ФСГ варьирует от 1,5 МЕ/л до 10 МЕ/л, овуляторный пик составляет 10–15 МЕ/л. Продолжительность овуляторного пика составляет 48 ч, при этом овуляция происходит через 24–36 ч от начала подъема уровня ЛГ в крови.

Определенные циклические изменения содержания ЛГ и ФСГ происходят на протяжении всего периода жизни женщины. В первые месяцы после рождения содержание гонадотропинов в крови девочек может достигать их уровня в крови взрослых женщин. В дальнейшем уровень гонадотропинов снижается вследствие высокой чувствительности гипоталамуса к подавляющему действию половых стероидных гормонов. В допубертатный период функционирует только отрицательная обратная связь, и содержание гонадотропинов не превышает 1 МЕ/л вплоть до периода полового созревания. В пубертатный период нарастает объем жировой ткани, в которой происходит ароматизация надпочечниковых андрогенов в эстрогены. В результате значительно увеличивается содержание эстронов в крови, под действием которого повышается порог чувствительности гипоталамуса к подавляющему действию эстрогенов. Уровень гонадотропинов в крови возрастает, следствием чего является рост фолликулов в яичниках. На фоне повышения содержания в крови периферических и яичниковых эстрогенов происходит сенситизация гипофиза к их действию, становление положительной обратной связи и появление овуляторных менструальных циклов. Критическая масса тела, необходимая для инициации этих процессов, составляет 45–47 кг.

В результате постоянного процесса атрезии фолликулов в яичниках их число приблизительно к 50 годам снижается до критического уровня (1000–1500), уровень эстрогенов в крови резко уменьшается, и, в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи, содержание гонадотропинов повышается. Уровень ФСГ повышается в большей степени (в 10–12 раз), чем ЛГ (в 3–4 раза). Это

связано со снижением секреции яичниками ингибина, тормозящего синтез ФСГ, и его более продолжительным, чем у ЛГ, периодом полужизни в циркуляции.

7.2. Овариальная недостаточность

Овариальная недостаточность — это патологическое состояние, которое проявляется снижением или прекращением овуляторной и секреторной функции яичников.

Выделяют *первичную* овариальную недостаточность (первичный гипогонадизм), являющуюся следствием патологии непосредственно яичников, и *вторичную* овариальную недостаточность (вторичный гипогонадизм), связанную со снижением или прекращением выработки гонадотропных гормонов (ФСГ и ЛГ) и их стимулирующего влияния на функциональную активность яичников.

Классификация овариальной недостаточности

1. Гипергонадотропная недостаточность яичников (гипергонадотропный гипогонадизм):
 - количественные хромосомные aberrации и структурные хромосомные аномалии;
 - моногенные или полигенные нарушения;
 - инфекционное поражение гонад (туберкулез, герпес, краснуха, корь, паротит);
 - аутоиммунное поражение яичников;
 - влияние гонадотоксических физических и химических факторов (лучевая и химиотерапия);
 - хирургическая кастрация (овариоэктомия).
2. Гипогонадотропная недостаточность яичников (гипогонадотропный гипогонадизм):
 - первично-гипофизарная недостаточность:
 - геморрагический или ишемический инфаркт (кровоизлияние в опухоль гипофиза, массивная кровопотеря в родах, бактериально-токсический шок, осложнения антикоагулянтной терапии);
 - черепно-мозговая травма с разрывом ножки гипофиза;
 - крупные аденомы гипофиза, нарушающие его морфофункциональные связи с гипоталамусом;
 - аутоиммунное повреждение гипофиза;

- гранулематозные процессы (саркоидоз, гистиоцитоз X);
 - гемохроматоз (отложение гемосидерина в клетках гипофиза);
 - хирургическое или лучевое лечение аденом гипофиза;
 - первично-гипоталамическая недостаточность:
 - опухоли гипоталамуса (краниофарингиома, астроцитома, метастазы внегипоталамических опухолей);
 - воспалительные заболевания (диэнцефалит, менингит);
 - гранулематозные и аутоиммунные процессы;
 - черепно-мозговые травмы;
 - аневризмы передней и задней коммуникантных артерий;
 - врожденная аплазия или гипоплазия секретирующих ГРГ нейронов (в сочетании с гипоплазией передней комиссуры и обонятельных луковиц — генитоольфакторный синдром, синдром Каллманна);
 - функциональные нарушения секреции ГРГ:
 - стрессовые психогенные воздействия;
 - чрезмерные физические нагрузки;
 - снижение веса;
 - гиперпролактинемия.
3. Нормогонадотропная недостаточность яичников (нормогонадотропный гипогонадизм):
- начальная стадия некоторых форм гипергонадотропной недостаточности яичников (инфекционное, токсическое повреждение гонад, двухсторонняя резекция яичников, лучевая или химиотерапия);
 - начальная стадия некоторых форм гипогонадотропной недостаточности яичников (гиперпролактинемия, дефицит массы тела);
 - овариальные факторы (эстрогенпродуцирующие и андрогенпродуцирующие опухоли яичников, СПЯ, генитальный эндометриоз, хронический аднексит);
 - внеовариальные причины (ожирение, надпочечниковая гиперандрогенемия, первичный гипотиреоз, СД 1-го типа).

Код по МКБ-10. В зависимости от нозологии и клинической ситуации используются рубрики:

E22.1 Гиперпролактинемия.

E23.0 Гипопитуитаризм.

E23.3 Дисфункция гипоталамуса.

E28 Дисфункция яичников.

E28.0 Избыток эстрогенов.

E28.1 Избыток андрогенов.

E28.2 Синдром поликистозных яичников.

E28.3 Первичная яичниковая недостаточность.

E34.5 Синдром андрогенной резистентности.

Q50.0 Врожденное отсутствие яичника.

Q96.0 Кариотип 45X.

Q96.3 Мозаицизм 45X/46XX или XY.

Q97.0 Кариотип 47XXX.

Q97.1 Женщина с более чем тремя X-хромосомами.

Q97.2 Мозаицизм, цепочки с различным числом X-хромосом.

Q97.3 Женщина с 46 XY-кариотипом.

Q99.0 Мозаик (химера) 46XX/46 XY.

N91.0 Первичная аменорея.

N91.1 Вторичная аменорея.

N91.3 Первичная олигоменорея.

N91.4 Вторичная олигоменорея.

C56 Злокачественное новообразование яичника.

D27 Доброкачественное новообразование яичника.

Гипергонадотропная недостаточность яичников

Этиология и патогенез. Причиной гипергонадотропной овариальной недостаточности является патология яичников, обусловленная количественными или структурными хромосомными аномалиями, моногенными и полигенными нарушениями, инфекционным (корь, краснуха, герпес), аутоиммунным поражением гонад, воздействием ово- и гонадотоксических (физических и химических) и ятрогенных факторов (овариоэктомия, лучевая и химиотерапия).

В основе патогенеза гипергонадотропной недостаточности яичников лежит выраженный дефицит фолликулов (вплоть до их полного отсутствия) и абсолютная эстрогенная недостаточность.

При *врожденном дефиците фолликулов* специфические признаки развиваются со времени пубертатного периода. Клинические

симптомы гипергонадотропной недостаточности, возникшей после полового созревания, появляются при снижении общего числа фолликулов до критически низкого уровня, при котором полноценная циклическая деятельность яичников становится невозможной.

При снижении уровня эстрадиола в крови ниже порогового (менее 100 пмоль/л) содержание гонадотропинов в крови повышается по механизму отрицательной обратной связи, действующей в системе «яичники—гипофиз». При этом уровень ФСГ в крови повышается в большей степени (в 10–12 раз), чем ЛГ (в 3–4 раза). Это связано: 1) с уменьшением секреции яичниками ингибина, избирательно тормозящего секрецию ФСГ гипофизом; 2) с дефицитом эстрогенов, снижающих тонус эндогенной опиоидной системы, которая оказывает тормозящее влияние на секрецию гонадолиберина гипоталамусом.

Дисгенезия гонад — это врожденная патология, обусловленная нарушением закладки и дифференцировки гонад вследствие хромосомных аномалий. Они составляют около 35% от общего числа хромосомных aberrаций и являются наиболее частой причиной аменореи у больных с отсутствием вторичных половых признаков.

Возможны различные формы дисгенезии гонад:

1. Типичная форма дисгенезии гонад — синдром Шерешевского—Тернера.
2. Чистая форма дисгенезии гонад — синдром Свайера.
3. Смешанная форма дисгенезии гонад.

Классическим вариантом числовой хромосомной аномалии является синдром Шерешевского—Тернера (*моносомия по X-хромосоме*) с кариотипом (45XO), описываемый как *типичная форма дисгенезии гонад*. Возможны многочисленные мозаичные варианты кариотипа (45XO/46XX, 45XO/47XXX, 45XO/46XX/47XXX) и структурные аномалии X-хромосомы: делеция ее короткого или длинного плеча, изохромосома по длинному или короткому плечу, изодицентрическая X-хромосома, кольцевидная, встроенная X-хромосома. В длинном плече X-хромосомы установлена так называемая «критическая» зона, интактность которой в обеих X-хромосомах необходима для нормального развития яичников.

Чистая форма дисгенезии гонад (синдром Свайера) характеризуется сохранностью обеих половых хромосом (кариотип 46XX или 46XY), а развитие заболевания связано с нарушением миграции половых клеток или их гибелью в процессе эмбриогенеза в результате воздействия инфекционных, токсических факторов или генных

мутаций. При *смешанной форме дисгенезии гонад* выявляются мозаичные варианты кариотипа с наличием Y-хромосомы (45XO/46XY, 45XO/47XXY, 45XO/46XY/47XXY), при которых может наблюдаться асимметрия в строении гонад, одна из которых представляет дисгенетическое яичко.

Клиническая картина. Клинические проявления типичной формы дисгенезии гонад представлены низким весом при рождении, отставанием в росте с раннего детства, отсутствием пубертатного скачка роста. Часто выявляются *стигмы дисэмбриогенеза*: бочкообразная форма грудной клетки, широко расставленные соски, короткая шея с низким ростом волос и крыловидными кожными складками, неправильная форма ушных раковин, птоз верхнего века, «готическое» небо, деформация зубов, вальгусная деформация коленных и локтевых суставов, множественные пигментные пятна на коже. Нередки также врожденные пороки сердца, крупных сосудов, почек. В пубертатном возрасте вторичные половые признаки не развиваются, наружные половые органы и матка гипопластичны, на месте гонад обнаруживаются их рудименты или половые тяжи. Постоянные признаки синдрома — низкорослость, половой инфантилизм и первичная аменорея.

При мозаичных формах синдрома Шерешевского—Тернера четкой корреляции между генотипом и фенотипом не прослеживается. Количество фолликулов в яичниках может варьировать от неизмененного до их полного отсутствия. При сохранении части фолликулярного аппарата возможно спонтанное половое развитие, период регулярных менструаций или олигоменореи, после чего наступает вторичная гипергонадотропная аменорея (*стертая форма дисгенезии гонад*). В редких случаях репродуктивная функция у больных с мозаичным кариотипом 45XO/46XX не нарушена.

Больные с *синдромом Свайера* характеризуются нормальным или высоким ростом с удлинненными конечностями (позднее закрытие зон роста), отсутствием соматических аномалий, неразвитыми молочными железами, отсутствием или слабым оволосением лобка и подмышечных впадин. Как правило, больные обращаются к врачу в пубертатном возрасте в связи с отсутствием вторичных половых признаков и менструаций. При обследовании выявляются развитые по женскому типу, но инфантильные наружные половые органы, рудиментарная матка и двусторонние гонадные тяжи.

При *смешанной форме дисгенезии гонад* низкорослость и другие стигмы моносомии по X-хромосоме отсутствуют из-за наличия

в кариотипе Y-хромосомы. Больные хорошо развиты физически, имеют некоторыми мужские черты в строении фигуры (широкие плечи, узкий таз), женские наружные половые органы. В пубертатном возрасте появляется вторичное половое оволосение, но развитие молочных желез отсутствует или недостаточное. При обращении к врачу больные предъявляют жалобы на отсутствие молочных желез, менструаций и симптомы маскулинизации. При осмотре выявляется отсутствие или слабое развитие молочных желез, наличие вторичного полового оволосения, наружные половые органы обычно сформированы по женскому типу с различной степенью маскулинизации (от гипертрофии клитора до уrogenитального синуса). Внутренние половые органы представлены гипопластичной маткой, фиброзным тяжом (соединительная ткань, напоминающая овариальную строму), с одной стороны, и дисгенетической гонадой с элементами тестикулярной ткани — с другой.

Нарушение закладки гонад может быть следствием моногенных нарушений, например, *галактоземии*. Галактоза и ее метаболиты оказывают отрицательное влияние на паренхиму яичника в эмбриональном периоде и способствуют снижению биологической активности молекул эндогенных гонадотропинов, содержащих галактозу и галактозамин.

Синдром тестикулярной феминизации — это наследственно обусловленное заболевание (сцепленный с X-хромосомой рецессивный или доминантный признак), обусловленное структурным дефектом либо отсутствием рецепторов к андрогенам. Больные имеют мужской кариотип (46XY) и мужские гонады, но внутриутробно происходит дегенерация вольфова протока, так как отсутствует влияние тестостерона и дигидротестостерона. Вследствие выработки яичками антимюллерова фактора производные мюллеровых протоков (матка, маточные трубы, верхняя часть влагалища) не развиваются. Формирование наружных половых органов происходит автономно по женскому типу с коротким, слепо заканчивающимся влагалищем. При этом уровень тестостерона в крови нормальный или сниженный, содержание эстрадиола — выше, чем у здоровых мужчин, а уровень гонадотропинов повышен вследствие резистентности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию андрогенов.

Клиническая картина. Ввиду женского фенотипа больные воспитываются как девочки. В пубертатном возрасте у них развиваются молочные железы и женское строение фигуры под действием

эстрогенов, конверсирующихся из андрогенов. Рост, как правило, нормальный. При гинекологическом осмотре выявляются развитые по женскому типу наружные половые органы и слепо заканчивающееся влагалище. Вторичное оволосение выражено слабо или отсутствует. Молочные железы обычно имеют достаточно большие размеры, но соски и околососковые кружки бледные и недостаточно развиты. При обращении к врачу больные предъявляют жалобы на отсутствие менструаций (первичная аменорея).

Гипергонадотропная форма аутоиммунного оофорита — выявляется у 10,5% женщин с вторичной аменореей. Недостаточность яичников обусловлена аутоиммунным поражением клеток гранулезы фолликулов или рецепторов к гонадотропинам у генетически предрасположенных лиц. Деструкция овариальной ткани связана с индукцией Т-клеточной реакции против яичниковых антигенов и последующей стимуляцией В-клеточного ответа.

Активация аутореактивных Т-клеток происходит в результате молекулярной мимикрии, которая обусловлена общностью некоторых аминокислотных остатков в структуре овариальных белков и эндогенных неовариальных или чужеродных агентов (микробы, вирусы, лекарственные вещества и химикалии). Указанные агенты могут вызывать перекрестную клеточную реакцию либо усиливать иммуногенность собственных тканей. При этом белки яичников становятся мишенью аутоагрессии и воздействия вырабатывающихся антител, направленных против клеток гранулезы и теки, яйцеклетки, отдельных структур стероидпродуцирующих клеток яичников (цитоплазмы, мембраны), против рецепторов к гонадотропинам и непосредственно к гонадотропинам. В случае образования аутоантител против примордиальных фолликулов, фолликулярный аппарат яичников повреждается вплоть до его полного уничтожения и замещения соединительной тканью. Дефицит фолликулов приводит к развитию вторичной гипергонадотропной аменореи.

Если происходит образование аутоантител к рецепторам гонадотропинов, то развивается *синдром резистентных яичников* — форма аутоиммунного оофорита, обусловленная рефрактерностью яичников к гонадотропной стимуляции.

Клиническая картина. В анамнезе нередко частые инфекционные, а также аутоиммунные заболевания. При аутоиммунном поражении фолликулярного аппарата у женщин с предшествующей нормальной менструальной и репродуктивной функцией в возрасте 35–40 лет развивается аменорея, нередко ей предшествует

опсоолигоменорея. Через несколько месяцев после прекращения менструаций развивается симптомокомплекс, характерный для постменопаузального периода: 1) психоэмоциональные проявления (раздражительность, бессонница, слабость, беспокойство, депрессия, невнимательность); 2) вазомоторные симптомы (приливы жара, повышенная потливость, головные боли, сердцебиения); 3) метаболические нарушения (остеопороз, увеличение атерогенных фракций липидов в крови); 4) трофические расстройства (сухость кожи и слизистых, ломкость и выпадение волос); 5) прогрессирование атрофических процессов в молочных железах и половых органах на фоне аменореи.

При аутоиммунном поражении рецепторов к гонадотропинам клинические симптомы появляются несколько лет после менархе на фоне предшествующей опсоолигоменореи у женщин с правильным телосложением, нормальным развитием вторичных половых признаков, наружных и внутренних половых органов. При этом фолликулярный аппарат яичников сохранен.

Ятрогенные причины гипергонадотропной овариальной недостаточности включают лучевое воздействие, влияние цитостатиков, применяемых при онкологических заболеваниях, овариоэктомия или резекцию яичников по поводу СПЯ, эндометриоза и опухолевых заболеваний.

Гипогонадотропная недостаточность яичников

Гипогонадотропная недостаточность яичников может быть обусловлена патологией гипофиза и гипоталамуса, функциональными нарушениями секреции ГРГ и гиперпролактинемией.

Этиология и патогенез гипофизарной гипогонадотропной недостаточности яичников. Причиной овариальной недостаточности могут явиться аденомы гипофиза (пролактинома, соматотропинома, кортикотропинома и др.), аутоиммунный гипофизит, гемохроматоз и гранулематозные процессы в гипофизе (саркоидоз, гистиоцитоз X), врожденная аплазия или гипоплазия гипофиза, ятрогенные факторы, повреждение гипофиза с разрывом его ножки, вызванное черепно-мозговой травмой, геморрагическим инфарктом и ишемическим некрозом гипофиза. Ишемический некроз может явиться следствием системной антикоагулянтной терапии и ДВС-синдрома. *Послеродовый гипопитуитаризм (синдром Шиена)* наблюдается у женщин после массивной кровопотери в родах.

При аутоиммунном поражении гипофиза (лимфоцитарный гипофизит) происходит диффузная инфильтрация ткани гипофиза лимфоцитами и деструкция гипофизарных клеток, обуславливающая недостаточную секрецию тропных гормонов, в том числе гонадотропинов.

Повреждающее действие на клетки гипофиза может оказывать гемохроматоз — заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, при котором отмечается отложение гемосидерина в различных тканях и органах, в том числе в гипофизе.

Ятрогенные формы гипопитуитаризма связаны с хирургическим и лучевым лечением аденом гипофиза. Частота послеоперационного гипопитуитаризма зависит от размеров, локализации аденомы гипофиза, способа ее удаления (трансфеноидальный или транскраниальный доступ) и не превышает 3–4%. Гипопитуитаризм, развивающийся на фоне фиброза гипофиза, является основным отдаленным (через 10–15 лет) осложнением радиотерапии аденом гипофиза. Частота этого осложнения через 10 лет после облучения может приближаться к 50%. Риск развития гипопитуитаризма возрастает при сочетании хирургического и лучевого лечения аденомы.

В детском возрасте патология гипофиза приводит к низкорослости и отсутствию полового развития (*гипофизарный нанизм*).

Независимо от этиологии степень нарушения функции гипофиза зависит от объема поврежденной гипофизарной ткани. Пангипопитуитаризм возникает при повреждении не менее 90% ткани гипофиза. Менее выраженная и менее стойкая симптоматика является следствием некроза 70–75% ткани железы. Нарушение регуляции функции яичников гипофизом приводит к развитию овариальной недостаточности.

Клиническая картина. Симптомы заболевания появляются после осложненного кровотечения или бактериальным шоком родов, терапии опухолей гипофиза и т.д. При этом гонадотропная овариальная недостаточность проявляется аменореей и ановуляторным бесплодием и часто сочетается с тиреотропной и адренотропной недостаточностью. Легкая степень недостаточности может проявляться быстрой утомляемостью, зябкостью, головными болями, тенденцией к гипотензии, пастозностью, сухостью кожи, ломкостью волос и ногтей. При тяжелой недостаточности тропных гормонов развивается клиника выраженного вторичного гипотиреоза (микседема, облысение, сонливость, снижение памяти), вторичной надпочечниковой недостаточности (гипотензия, слабость,

адинамия, депигментация кожи), овариальной недостаточности (стойкая аменорея, гипотрофия половых органов и молочных желез). Может значительно снижаться масса тела. При послеродовом гипопитуитаризме у больных отмечается агалактия, анемия, может развиваться острая надпочечниковая недостаточность.

Для гипофизарного нанизма характерно резкое отставание в росте и физическом развитии с раннего детства, пропорциональное телосложение, но пропорции тела свойственны детскому возрасту. Вторичные половые признаки, как правило, отсутствуют, половые органы у большинства больных недоразвиты. Имеется первичная аменорея. Важным признаком гипофизарного нанизма является задержка сроков окостенения скелета.

Этиология и патогенез гипоталамической гипогонадотропной недостаточности яичников. Термин «гипоталамический гипогонадизм» означает интактность яичников и передней доли гипофиза в патологическом процессе, который может локализоваться не только в гипоталамусе, но и в других отделах мозга, влияние которых на функцию яичников опосредуется через гипоталамус. При этом общим звеном для всех форм гипоталамической недостаточности яичников является нарушение частоты и амплитуды импульсной секреции ГРГ.

Первично-гипоталамическая патология может быть обусловлена *врожденным нарушением секреции ГРГ* вследствие аплазии или гипоплазии секретирующих нейронов. Сочетание аплазии или гипоплазии передней комиссуры и обонятельных луковиц характерно для *генито-ольфакторного синдрома (синдром Каллманна)*, который наследуется по аутосомно-доминантному типу и встречается часто у мужчин, а у женщин — значительно реже. В этих случаях помимо гипогонадотропного гипогонадизма имеется anosmia или глухота, а также возможны другие неврологические нарушения (глухота, цветовая слепота).

К наследственно обусловленным формам гипогонадотропной недостаточности яичников относится *синдром Лоренса—Муна—Бидля*, при котором ядра гипоталамуса подвергаются дегенеративным изменениям. Эта патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Синдром характеризуется ожирением, умственной отсталостью, пигментным ретинитом, полидактилией и половым инфантилизмом.

Приобретенный дефицит ГРГ связан с органическим поражением гипоталамуса: опухоли (краниофарингиома, астроцитомы, дис-

герминома, метастазы внегипоталамических опухолей), воспалительные (диэнцефалит, менингит) и грануломатозные (саркоидоз, гистиоцитоз X) заболевания, черепно-мозговые травмы, сосудистая патология (аневризмы передней или задней коммуникантных артерий), внутренняя гидроцефалия и др.

Клиническая картина. Врожденный дефицит ГРГ проявляется отсутствием или недоразвитием вторичных половых признаков и первичной аменореей. Возрастное усиление функциональной активности коры надпочечников обуславливает незначительное оволосение лобка. Следствием эстрогенной недостаточности является характерное евнухоидное строение скелета. Больные имеют нормальный или высокий рост, относительно длинные конечности (позднее закрытие эпифизарных зон роста вследствие эстрогенной недостаточности). Определение «костного» возраста выявляет отставание биологического возраста от календарного. Гинекологическое обследование выявляет гипоплазию наружных половых органов и матки. Средний объем яичников меньше возрастной нормы, но фолликулярный аппарат сохранен.

При органическом поражении гипоталамической области овариальная недостаточность является частым, но второстепенным по значению проявлением основного заболевания. К признакам, которые указывают на вовлечение в патологический процесс гипоталамуса, относятся нарушения циркадных ритмов выделения нейрорганомонов, сна и бодрствования, пищевого поведения (ожирение или потеря массы тела), терморегуляции (гипотермия, гипертермия), развитие несахарного диабета, выпадение полей зрения.

Функциональные нарушения как причина гипогонадотропной недостаточности яичников могут быть обусловлены несколькими факторами. Стрессовые психогенные воздействия могут приводить к нарушению продукции гонадолиберина и циклической деятельности яичников. Примером является аменорея военных лет, развивающаяся у части женщин без связи с голоданием и потерей веса. Другими причинами функциональных нарушений являются чрезмерные физические нагрузки (профессиональный спорт) и снижение веса ниже критического уровня.

Гипогонадотропная гиперпролактинемическая недостаточность яичников. Гиперпролактинемическая недостаточность яичников обнаруживается у 20–30% женщин с функциональным бесплодием. При этом аменорея относительно редко бывает первичной и обычно развивается в возрасте от 20 до 40 лет. В большинстве слу-

чаев стойкая гиперпролактинемия имеется у больных с пролактин-секретирующей аденомой гипофиза.

В основе нарушения функции яичников при гиперпролактинемии лежит усиление опиоидного торможения секреции ГРГ гипоталамусом и повреждение положительной обратной связи в системе «гипоталамус—гипофиз—яичники». У значительной части пациенток с гиперпролактинемической недостаточностью яичников уровни ФСГ и ЛГ не выходят за пределы физиологических колебаний.

Клинические проявления гиперпролактинемии изложены в разделе «Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы».

Нормогонадотропная недостаточность яичников

Этиология и патогенез. Нормогонадотропная недостаточность яичников является одной из самых распространенных причин нарушений менструального цикла и бесплодия. Эта форма овариальной недостаточности характеризуется неизменным содержанием гонадотропинов в крови при сохраненном фолликулярном аппарате яичников, который поддерживает продукцию эстрогенов на уровне, необходимом для запуска механизма отрицательной обратной связи. При этом имеется неэффективность положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, связанная с несостоятельностью секреции эстрогенов растущим доминантным фолликулом, которая является причиной ановуляции.

Нормогонадотропная овариальная недостаточность может быть обусловлена различными овариальными и экстрагонадными факторами и являться начальной стадией других форм овариальной недостаточности (гипогонадотропной или гипергонадотропной).

К экстрагонадным факторам, наиболее часто приводящим к развитию нормогонадотропной недостаточности яичников, относятся ожирение, дефицит массы тела, первичный гипотиреоз, СД, надпочечниковая гиперандрогенемия, СПЯ, функциональная и органическая гиперпролактинемия, гипоталамические нарушения, связанные с повреждением механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом.

Нормогонадотропная недостаточность яичников, связанная с гиперпролактинемией или дефицитом массы тела, фактически является начальной стадией гипогонадотропной аменореи.

Особенности клинической картины нормогонадотропной недостаточности яичников: 1) нормальный рост; 2) своевременное менархе; 3) нормальное развитие вторичных половых признаков; 4) вторичная аменорея, опсоолигоменорея, сохраненный менструальный цикл; 5) ановуляторное бесплодие; 6) невынашивание беременности.

Ожирение. Вырабатываемый адипоцитами лептин стимулирует продукцию гонадолиберина гипоталамусом, что приводит к повышению образования ЛГ и ФСГ (в значительно меньшей степени, чем ЛГ) гипофизом. Кроме того, увеличение объема жировой ткани сопровождается формированием инсулинорезистентности и ответной гиперинсулинемией. Следствием длительной гиперинсулинемии является повышение чувствительности яичников к гонадотропной стимуляции, а также и торможение процессов ароматизации и конверсии яичниковых андрогенов в эстрогены. Инсулин также тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероидные гормоны, увеличивая этим содержание биологически активных андрогенов в крови.

В жировой ткани под влиянием фермента ароматазы усиливается конверсия андростендиона в эстрон. Обусловленная данным процессом хроническая гиперэстрогемия оказывает сенсibiliзирующее действие на гонадотрофы гипофиза к гонадолиберину. При этом пик секреции гонадотропинов наступает преждевременно и овуляция не происходит, так как доминантный фолликул еще не достиг необходимой стадии развития.

Сахарный диабет. Длительная неудовлетворительная компенсация СД 1-го типа, возникшего в допубертатном возрасте, приводит к формированию синдрома Мориака, одним из проявлений которого является первичная аменорея, сочетающаяся с низкорослостью, гепато- и спленоmegалией. При менее выраженной декомпенсации развивается нормогонадотропная недостаточность яичников (нарушение лютеиновой фазы (НЛФ) или ановуляция), проявляющаяся олигоменореей или аменореей. У ряда больных СД 1-го типа причиной гормональной недостаточности яичников является их аутоиммунное поражение (аутоиммунный оофорит), которому способствует генетическая предрасположенность к системной и органной аутоиммунной патологии.

Нарушение функции яичников при СД 2-го типа развивается по тем же механизмам, что при ожирении (см. выше).

Гипотиреоз. В структуре причин гормональной недостаточности яичников первичный гипотиреоз составляет менее 4–5%. Не-

посредственной причиной ановуляции у больных гипотиреозом является повреждение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом.

Клиническая картина первичного гипотиреоза имеет типичные проявления (утомляемость, сонливость, ухудшение памяти, повышенная чувствительность к холоду, ломкость и выпадение волос, запоры, тугоухость, отечность и сухость кожи, брадикардия, уменьшение пульсового давления). Нарушение функции яичников проявляется опсоолигоменореей или аменореей, может выявляться гиперпролактинемия. Начальные стадии первичного гипотиреоза могут не препятствовать овуляции и наступлению беременности.

Эндометриоз. Данное заболевание характеризуется наличием ткани, сходной по гистологической структуре и функции с эндометрием, за пределами его нормальной локализации (в теле матки, маточных трубах, яичниках, брюшине малого таза, ретроцервикальной области, влагалище, шейке матки и далеко за пределами органов малого таза). Секреция эктопированным эндометрием простагландинов нарушает овуляторный эффект ЛГ и процесс разрыва фолликула. Генитальный эндометриоз приблизительно у 80% больных сочетается с нормогонадотропной овариальной недостаточностью.

Клиническая картина эндометриоза характеризуется наличием болевого синдрома (хронические или рецидивирующие боли в нижних отделах живота, крестце, пояснице, усиливающиеся в период менструаций), нарушением менструального цикла (кровомазания до и после месячных) и бесплодием, развивающимся приблизительно в половине случаев.

Нормогонадотропная недостаточность яичников, связанная с гиперпролактинемией, фактически является начальной стадией гипогонадотропной аменореи и рассмотрена в соответствующем разделе.

Диагностика овариальной недостаточности. Причиной обращения к врачу больных с овариальной недостаточностью является, как правило, *бесплодие* или *нарушение менструального цикла*.

Бесплодие делят на *первичное* (отсутствие беременности у женщины в течение одного года регулярной половой жизни без применения каких-либо методов контрацепции) и *вторичное* (бесплодие у женщины, имевшей в прошлом беременность).

Нарушения менструального цикла характеризуются изменением периодичности, продолжительности и объема менструальных

кровоотделений. Различают следующие нарушения менструального цикла:

- ◆ *первичная аменорея* — отсутствие спонтанных менструаций в возрасте 16 лет и старше;
- ◆ *вторичная аменорея* — отсутствие спонтанных менструаций в течение 6 месяцев и более после периода регулярных или нерегулярных менструаций;
- ◆ *гипоменорея* — скудные менструации;
- ◆ *гиперменорея* — обильные менструации (объем менструального отделяемого превышает 100 мл);
- ◆ *олигоменорея* — непродолжительные (менее 3 суток) менструации;
- ◆ *полименорея* — затяжные (более 7 суток) менструации;
- ◆ *опсоменорея* — редкие месячные, интервал между которыми более 35 дней;
- ◆ *пройоменорея* — частые месячные, интервал между которыми менее 21 дня;
- ◆ *менорагия* — синоним *гиперполименорея*, циклические обильные и продолжительные менструации;
- ◆ *метрорагия* — маточное кровотечение;
- ◆ *альгоменорея* — болезненные менструации.

Нарушение циклической деятельности яичников может проявляться как отсутствием овуляции (ановуляцией), так и недостаточностью функции желтого тела.

Недостаточность лютеиновой фазы — уменьшение по интенсивности или продолжительности секреции прогестерона желтым телом, следствием чего является недостаточная секреторная трансформация эндометрия и нарушение имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Менструальный цикл при НЛФ может быть не изменен либо укорочен, а продолжительность менструального кровотечения — увеличена. Следствием недостаточности лютеиновой фазы является бесплодие или невынашивание беременности в ранние сроки.

Ановуляция (отсутствие овуляции) — основная причина гормонального бесплодия, при котором стероидогенез в яичниках в различной степени понижен. Наиболее выраженная гипофункция яичников наблюдается в тех случаях, когда фолликулы отсутствуют или когда не происходит инициации доминантного фолликула. Секреторная трансформация эндометрия при ановуляции отсутствует или выражена слабо. Гипоэстрогемия является причиной

гипоплазии матки. При формировании доминантного фолликула гипоэстрогемия менее выражена, а при лютеинизации неовулировавшего фолликула имеется не только предовуляторный подъем эстрогенов, но и последующее повышение уровня прогестерона в крови. При ановуляции с формированием доминантного фолликула менструальный цикл может быть не изменен или нарушен по типу опсоолигоменореи. Ановуляция без инициации доминантного фолликула проявляется аменореей.

Этапы диагностики овариальной недостаточности. На 1-м этапе необходимо установить следующее.

1. Факт наличия гормональной недостаточности яичников (на основании возраста менархе, характера нарушений менструального цикла, степени развития вторичных половых признаков; весоростовых показателей, наличия/отсутствия гирсутизма, лакторей, стигм дисэмбриогенеза).
2. Тип овариальной недостаточности с использованием *тестов функциональной диагностики*, позволяющих оценить характер менструального цикла, наличие овуляции, полноценность лютеиновой фазы (измерение базальной температуры, определение шеечного индекса, кольпоцитологическое исследование), УЗИ яичников, биопсии эндометрия, определения уровня прогестерона в крови во вторую фазу менструального цикла (при сохраненном менструальном цикле).

Измерение базальной (ректальной) температуры проводится ежедневно на протяжении 2–3 циклов. Тест основан на гипертермическом влиянии прогестерона на терморегуляторный центр гипоталамуса. При овуляторном цикле базальная кривая имеет две фазы. В фолликулярную фазу цикла базальная температура не превышает 37 °С, несколько снижается перед овуляцией (на 0,2–0,3°) и затем быстро (в течение 1–2 дней) поднимается выше 37 °С после овуляции. Разница базальной температуры в фолликулярную и лютеиновую фазы составляет 0,4–0,6°. Продолжительность гипертермической (лютеиновой) фазы не менее 9 дней и не более 14 дней. Накануне менструации отмечается падение базальной температуры ниже 37 °С.

При недостаточности лютеиновой фазы кривая базальной температуры имеет двухфазный характер, но слабо выражен подъем базальной температуры (менее 0,4 °С) и укорочена гипертермическая фаза (менее 9 дней).

В случае ановуляторного менструального цикла кривая базальной температуры имеет монофазный характер с отсутствием гипертермической фазы.

Определение шеечного индекса включает в себя оценку таких параметров, как количество цервикальной слизи, степень ее вязкости, симптом зрачка (увеличение диаметра наружного зева и появление в нем прозрачной слизи), феномен папоротника (кристаллизация солей шеечной слизи при высыхании на предметном стекле). Шеечный индекс выражается в баллах: значения от 0 до 8 баллов свидетельствуют о слабом воздействии эстрогенов, от 10 до 12 баллов — о выраженном.

При недостаточности лютеиновой фазы шеечный индекс свидетельствует о достаточном действии эстрогенов, при ановуляторном цикле — шеечный индекс невысокий на протяжении всего менструального цикла и не снижается во вторую его фазу.

Кольпоцитологическое исследование позволяет оценить морфологические особенности влагалищного эпителия в ходе созревания, связанные с влиянием на него эстрогенов и прогестерона. Путем соотношения определенных типов клеток влагалищного эпителия определяют *индекс созревания*, который характеризует эффект эстрогенов. Для количественной оценки клеток влагалищного мазка рассчитывают *кариопикнотический индекс* (процентное содержание в мазке клеток с пикнотическим ядром) и *эозинофильный индекс* (доля клеток с эозинофильной цитоплазмой). Максимальное значение этих индексов по времени соответствует овуляции.

Для недостаточности лютеиновой фазы характерен гиполутеиновый тип мазка с сохраненным высоким кариопикнотическим индексом, что отражает достаточное действие эстрогенов, но слабое гестагенное влияние на ткани-мишени.

При ановуляции предовуляторный подъем уровня эстрогенов отсутствует и влагалищный эпителий к середине менструального цикла созревает в недостаточной степени, при этом процентное содержание зрелых поверхностных клеток во влагалищном мазке уменьшено, а кариопикнотический и эозинофильный индексы — снижены. Во вторую половину цикла отсутствуют признаки гестагенного влияния на влагалищный эпителий, в т.ч. понижение кариопикнотического индекса при динамическом исследовании.

Ультразвуковое исследование яичников. Ультразвуковое исследование является неинвазивным инструментальным методом диагностики. Трансвагинальное УЗИ стало неотъемлемой частью

обследования женщины с нарушениями менструального цикла и репродуктивной функции.

При ультразвуковом исследовании исключаются грубые морфологические дефекты развития полового аппарата: гипоплазия или агенезия матки и яичников, аномалии развития матки, опухоли матки или яичников. Функциональное состояние репродуктивной системы оценивается на основании размеров матки (наличие или отсутствие гипоплазии), степени соответствия эндометрия и фолликулярного аппарата яичников фазе и дню менструального цикла.

Биопсия эндометрия проводится для уточнения функционального состояния эндометрия. Биопсия эндометрия, проведенная в позднюю лютеиновую фазу, максимально отражает влияние прогестерона на секреторные превращения эндометрия и может свидетельствовать о полноценности функции желтого тела.

Наличие овариальной недостаточности необходимо подтвердить *гормональным исследованием*. Большая вариабельность уровня половых стероидных гормонов в крови диктует необходимость соотношения их определения с днем менструального цикла (табл. 7.1).

Эстрадиол — наиболее активный эстроген в периферической крови. Его уровень является прямым индикатором фолликулярной активности. Содержание эстрадиола в крови здоровых женщин на протяжении менструального цикла колеблется в широких пределах. Наиболее низкие значения (110–150 пмоль/л) определяются в первые дни менструального цикла и накануне месячных. С 10–11-го по 13-й день цикла наблюдается предовуляторный подъем уровня эстрадиола в крови с 270–550 пмоль/л до 900–1500 пмоль/л. В день овуляции (14-й день цикла) уровень эстрадиола несколько

Таблица 7.1

Содержание гонадотропинов, эстрадиола и прогестерона в крови здоровых женщин репродуктивного возраста

Гормон	Фаза менструального цикла		
	фолликулярная	периовуляторная	лютеиновая
ФСГ (МЕ/л)	1,5–10	10–15	1,5–7
ЛГ (МЕ/л)	3–15	20–80	2–17
Эстрадиол (пмоль/л)	110–330	900–1500	300–750
Прогестерон (нмоль/л)	1–6,4	6–8	18–80

снижается (650–850 пмоль/л) и затем в течение лютеиновой фазы цикла сохраняется в пределах 270–750 пмоль/л. Содержание эстрадиола ниже 100 пмоль/л нередко сочетается с недоразвитием или обратным развитием вторичных половых признаков. У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование проводится в фолликулярную фазу менструального цикла. При ановуляторных циклах содержание эстрадиола в крови обычно не превышает 500 пмоль/л. Определение эстрадиола в крови должно проводиться при ациклических кровотечениях и гиперполименорее. Значительное повышение уровня эстрадиола (абсолютная гиперэстрогемия) наблюдается при эстрогенпродуцирующих опухолях яичников — гранулезоклеточных или текомах.

Уровень *прогестерона* в крови в фолликулярную фазу цикла колеблется в пределах 2–4 нмоль/л и несколько повышается в день овуляции (4–6 нмоль/л). В лютеиновую фазу цикла содержание прогестерона в крови резко возрастает, достигая наибольших значений к 20–23-му дню цикла (20–80 нмоль/л). Определение содержания уровня прогестерона в крови в эти дни позволяет оценить наличие овуляции и полноценность лютеиновой фазы менструального цикла. Уровень прогестерона в крови, определяемый на 20–23-й день менструального цикла, соответствующий базальному уровню и не превышающий 6–7 нмоль/л, указывает на ановуляцию. При лютеинизации неовулировавшего фолликула уровень прогестерона в начале второй фазы менструального цикла может достигать 40–50 нмоль/л с последующим быстрым снижением.

Недостаточность лютеиновой фазы характеризуется сниженным содержанием прогестерона в крови (менее 15–18 нмоль/л).

Для определения степени дефицита эстрогенов при аменорее проводят пробу с 1% прогестероном, который вводят внутримышечно ежедневно в течение 5 дней. При нормальном уровне эстрогенов через 2–4 дня наступает ответная менструальноподобная реакция (положительная проба). При выраженной гипоестрогемии, а также при наличии органических изменений эндометрия — проба отрицательная.

На **2-м этапе** диагностики устанавливают форму овариальной недостаточности (гипогонадотропную, гипергонадотропную и нормогонадотропную) с помощью исследования уровня гонадотропинов в крови (в первую очередь ФСГ).

Колебания уровня гонадотропинов в крови в течение менструального цикла обусловлены усилением их секреции в перивуляторный период (овуляторный пик). Базальный (внеовуляторный)

уровень гонадотропинов в крови определяется на 2–7-й день сохраненного менструального цикла. Содержание ЛГ в крови колеблется в пределах 3–15 МЕ/л и в преовуляторный период достигает значений 20–80 МЕ/л. Базальный уровень ФСГ варьирует у здоровых женщин от 1,5 до 10 МЕ/л. Его овуляторный подъем менее выражен и составляет 10–15 МЕ/л.

При *гипогонадотропной недостаточности яичников* уровень гонадотропинов в крови снижен: ФСГ менее 1,5 МЕ/л и ЛГ менее 3 МЕ/л. Гипогонадотропная недостаточность яичников, характеризующаяся снижением продукции гонадотропинов, всегда является следствием центральных нарушений регуляции их функции и проявляется аменореей.

Гипергонадотропная овариальная недостаточность проявляется повышением уровня гонадотропинов в крови, при этом уровень ФСГ превышает нормальные значения в 10–12 раз, ЛГ — в 3–4 раза. Гипергонадотропная овариальная недостаточность возникает вследствие первичного поражения яичников с выраженным снижением числа или полным отсутствием примордиальных и полостных фолликулов с развитием абсолютной гипоестрогемии. При этом повышение уровня гонадотропинов в крови происходит в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи между яичниками и гипофизом.

Нормогонадотропная недостаточность яичников характеризуется неизменным уровнем гонадотропинов в крови, не выходящим за пределы физиологических колебаний их базального уровня у здоровых женщин репродуктивного возраста.

Диагностировать уровень повреждения в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе при нормогонадотропной недостаточности яичников позволяет тест с экзогенным эстрадиолом, с помощью которого можно оценить интактность или повреждение положительной обратной связи между яичниками и гипофизом. При ненарушенном механизме положительной обратной связи на 4–5-й день после внутримышечного введения 4 мг эстрадиола (2 мг в сутки в течение двух дней) происходит повышение ЛГ в крови до уровня, соответствующего периовуляторному подъему ЛГ в крови здоровых женщин (20–40 МЕ/л).

При сохраненном менструальном цикле уровень гонадотропинов необходимо определять при наличии признаков СПЯ (гирсутизм, ожирение, увеличение и поликистозная структура яичников). При истинном (первичном) поликистозе яичников наблюдается увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (более 2,5).

На **3-м этапе** диагностики на основании дополнительных методов исследования (гормональных, иммунологических, генетических, лучевых, лапароскопии) устанавливается конкретное заболевание, ставшее причиной овариальной недостаточности.

О патологии гипоталамуса и гипофиза, лежащих в основе гипогонадотропной недостаточности яичников, свидетельствуют данные КТ и МРТ, позволяющие выявить новообразования, аплазию либо гипоплазию гипофиза. Проведение функциональной пробы с ГРГ дает возможность определить уровень поражения. При *функциональной сохранности гипофиза* в ответ на внутривенное болюсное введение 200–500 мкг ГРГ происходит 3–5-кратное повышение уровня ЛГ и увеличение уровня ФСГ в 1,5–2 раза. Отсутствие или недостаточное увеличение секреции гонадотропинов указывает на *первичное поражение гипофиза*.

При пангипопитуитаризме определяется не только снижение уровней ФСГ и ЛГ, но также ТТГ, АКТ и пролактина.

Повышение пролактина характерно для гипогонадотропной гиперпролактинемической недостаточности яичников. Определение уровня пролактина в крови обязательно при всех нарушениях менструального цикла (опсоолигоменорея, аменорея) и бесплодии. Гиперпролактинемия устанавливается при наличии увеличенных концентраций пролактина (выше 700 МЕ/л или 25 мг/мл) в сыворотке крови при нескольких исследованиях (как минимум двух-трех) для исключения спонтанных колебаний. Для уточнения характера гиперпролактинемии (функциональный, органический) проводится проба с внутривенным введением 200–500 мкг тиролиберина. При пролактиноме содержание пролактина незначительно повышается, не изменяется или парадоксально снижается.

О гипогонадотропной недостаточности яичников, связанной с дефицитом массы тела, свидетельствуют данные осмотра и низкие значения ИМТ ($< 19 \text{ кг/м}^2$).

Гипергонадотропная аменорея, неправильное строение наружных гениталий, наличие стигм дисэмбриогенеза являются показанием для определения полового хроматина в клетках букального эпителия, проведения цитогенетического исследования (кариотипирования) с целью диагностики хромосомных заболеваний (дисгенезия гонад, синдром тестикулярной феминизации и др.). Диагноз подтверждают данные УЗИ органов малого таза, лапароскопии и гистологического исследования ткани гонад (гипопластичная матка, фиброзные тяжи, наличие тестикулярной ткани в дисгенетической гонаде). Для выявления аномалий структуры

генома и отдельных генов используют молекулярно-генетические методы исследования.

Гистологическое исследование ткани яичников, выявление антиовариальных антител (в норме от 0 до 10 ЕД/мл) и аутоантител к микросомальной фракции гранулы яичников (в норме от 0 до 260 ЕД/мл) позволяет диагностировать аутоиммунный оофорит.

При нормогонадотропной недостаточности яичников в сочетании с симптомами гиперандрогении исследуют уровни ДГЭА и ДГЭА-С, базальный и стимулированный АКТГ, уровни 17-гидроксипрогестерона в крови, повышение которых свидетельствует о надпочечниковом генезе нарушений.

В норме уровень общего тестостерона в крови женщин репродуктивного возраста не превышает 3 нмоль/л, свободного тестостерона — 15 пмоль/л. Высокий уровень тестостерона (более чем в 5 раз превышающий нормальные значения) в сочетании с быстро прогрессирующей вирилизацией указывает на наличие андроген-продуцирующей опухоли яичников.

Визуализацию опухолей надпочечников осуществляют с помощью КТ, яичников — с использованием УЗИ, МРТ, лапароскопии.

Диагностика гипотиреоза осуществляется на основании определения в крови уровней общих или свободных фракций тиреоидных гормонов (понижены) и ТТГ (повышен).

О наличии эндометриоза свидетельствуют данные гинекологического исследования, УЗИ органов малого таза (инфильтраты и рубцовые изменения в области придатков, заднего свода влагалища), кольпоскопии (эндометриоз шейки матки), гистероскопии, КТ, лапароскопии.

Методы диагностики СПЯ изложены в соответствующем разделе.

Требования к формулировке диагноза. Полный диагноз формулируется на основании этапов диагностического процесса, повторяющегося в обратном порядке.

1. Выносится название заболевания, явившегося конечным этапом диагностики и причиной овариальной недостаточности (пролактинома, хромосомная aberrация, аутоиммунный оофорит).
2. Указывается форма овариальной недостаточности (гипергонадотропная, гипогонадотропная, нормогонадотропная).
3. Указывается тип овариальной недостаточности (ановуляция или недостаточность лютеиновой фазы).
4. Перечисляются основные клинические проявления заболевания (нарушения менструального цикла, степень недораз-

вития вторичных половых признаков, гирсутизм, лакторея, низкорослость, остеопороз и др.).

5. Отражается характер бесплодия (первичное или вторичное).
6. Указывается сопутствующая патология, которая может оказывать существенное влияние на течение и исход последующей беременности.

Дифференциальная диагностика. В ходе проведения дифференциальной диагностики при аменорее необходимо исключить врожденную аплазию матки и влагалища (синдром Рокитанского—Кюстнера) и патологию выводящих путей: облитерацию канала шейки матки, облитерацию влагалищного отверстия, внутриматочные синехии после перенесенного воспалительного процесса в полости матки (синдром Ашермана).

Примеры формулировки диагноза

- ◆ Хромосомная абберация 45X0/46XX. Гипергонадотропная недостаточность яичников. Ановуляция. Бесплодие I. Вторичная аменорея.
- ◆ Врожденная недостаточность секреции гонадолиберина. Гипогонадотропная недостаточность яичников. Ановуляция. Гипогенитализм. Аменорея I. Аносмия. Бесплодие I.
- ◆ Аутоиммунный оофорит. Нормогонадотропная недостаточность. Ановуляция. Опсоолигоменорея. Бесплодие II. Аутоиммунный тиреодит.

Лечение овариальной недостаточности. Комплекс проводимых лечебных мероприятий определяется характером основного патологического процесса, формой овариальной недостаточности и временем развития клинических проявлений (возраст).

В случае нормогонадотропной недостаточности яичников проводят лечение основного заболевания (гипотиреоз, эндометриоз, СПЯ, компенсируют метаболические нарушения при СД), а для стимуляции овуляции назначают антиэстрогены или гонадотропины.

Для лечения гипогонадотропной овариальной недостаточности, обусловленной опухолями гипоталамо-гипофизарной области, используют хирургический или лучевой методы. При доказанном гипопитуитаризме назначают пожизненную ГЗТ глюкокортикоидами, T_4 , эстрогенами и гестагенами с целью компенсации соответствующих утраченных функций периферических эндокринных желез. Для индукции овуляции используют менопаузальный гонадотропин.

Первично-гипоталамическая овариальная недостаточность требует стимуляции развития вторичных половых признаков путем назначения эстрогенов в течение 4–6 мес. в непрерывном режиме с последующим переходом на длительную циклическую ГЗТ комбинацией эстрогенов и гестагенов в циклическом режиме (в течение 25 дней каждого месяца). Для индукции овуляции используют менопаузальные гонадотропины или импульсное введение ГРГ. Лечение *гиперпролактинемической* недостаточности яичников изложено в соответствующем разделе.

При *дисгенезии гонад* первоначально проводится стимуляция развития вторичных половых признаков (терапия эстрогенами). Если в кариотипе определяется Y-хромосомы или ее участок, стимуляция проводится после гонадэктомии в связи с высоким риском развития опухоли из тестикулярной ткани в дисгенетической гонаде. В дальнейшем проводится длительная циклическая ГЗТ эстрогенами и гестагенами. При типичной форме дисгенезии гонад лечение включает также назначение препаратов соматотропина для коррекции низкорослости.

При *синдроме тестикулярной феминизации* проводят гонадэктомию после полового созревания, после чего назначают эстрогены.

При гипергонадотропной форме аутоиммунного оофорита применяют ГЗТ эстрогенами и гестагенами, а бесплодие устраняют методом экстракорпорального оплодотворения с использованием донорской яйцеклетки.

Лечение овариальной недостаточности при дефиците массы тела включает устранение причины снижения веса: рациональное питание, повышение калорийности диеты, снижение физических нагрузок, лечение заболеваний ЖКТ. Восстановление овуляторного менструального цикла происходит после достижения массы тела, составляющей 90% и более от идеальной. При отсутствии эффекта, с целью восстановления положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, назначается циклическая терапия эстрогенами и гестагенами. При сохранении гипогонадотропной аменореи овуляция может быть индуцирована гонадотропинами.

7.3. Гормонально-активные опухоли яичников

Гормонально-активные опухоли яичников представляют собой новообразования, обладающие самостоятельной гормональной активностью или стимулирующие трансформацию или пролифе-

рацию смежных незлокачественных овариальных стромальных клеток (Дедов И.И., 2000). Они составляют 5–6% всех новообразований яичников. Вырабатываемые данными опухолями гормоны и биологически активные соединения (эстрогены, андрогены, прогестины, ХГТ, кортизол, T_4 и серотонин) обуславливают формирование соответствующего симптомокомплекса. Большинство гормонально-активных опухолей продуцируют стероидные гормоны (гранулезоклеточная опухоль, текома, андробластомы, склерозирующая стромально-клеточная опухоль и некоторые другие). Источником их развития являются стероидпродуцирующие клетки и элементы специализированной стромы полового тяжа.

Эстрогенпродуцирующие опухоли яичников

Наиболее часто встречаются гранулезоклеточные опухоли и текомы яичников. Гранулезоклеточные опухоли возникают из гранулезных клеток фолликула. Составляют 2–3% среди всех первичных опухолей яичника. Встречаются в любом возрасте: от детского до постменопаузального.

Текомы — стромальные опухоли, клетки которых содержат большое количество богатой липидами цитоплазмы и напоминают тека-клетки фолликула. Частота встречаемости — 2,5%. Имеют солидное строение, капсулу, плотную консистенцию, содержат мелкие кистозные полости. Встречаются преимущественно у женщин в постменопаузальном возрасте. Данные опухоли синтезируют эстрогены, избыток которых тормозит овуляцию, препятствует образованию желтого тела и стимулирует пролиферацию эндометрия.

Избыточная продукция эстрогенов в соответствии с механизмом отрицательной обратной связи приводит к снижению уровня гонадотропинов в крови.

Клиническая картина. Обусловлена гормональной активностью опухоли и зависит от возраста больной. В детском возрасте наблюдается ложное преждевременное половое созревание. Как и при истинном преждевременном половом созревании отмечаются раннее телархе и адренархе, могут появиться ациклические маточные кровотечения. При этом овуляторные менструальные циклы отсутствуют. В возрасте до 10 лет темпы роста ускорены, в последующем происходит преждевременное закрытие зон роста трубчатых костей, что приводит к низкорослости.

В репродуктивном возрасте появляются ациклические маточные кровотечения, возможно развитие гиперпластических процессов в эндометрии.

У женщин постменопаузального возраста возобновляются нерегулярные кровянистые выделения из половых путей, обусловленные гиперплазией эндометрия. Имеется высокий риск развития рака эндометрия.

Диагностика. Уровень эстрадиола в крови больных девочек повышен, тогда как уровень гонадотропинов соответствует допубертатному возрасту. В отличие от истинного преждевременного полового созревания, секреторная реакция гипофиза на экзогенный гонадолиберин снижена и соответствует допубертатному возрасту. При УЗИ органов малого таза выявляется не соответствующее возрасту увеличение размеров матки, признаки опухоли яичника, отсутствие антральных фолликулов.

У женщин репродуктивного возраста уровень эстрадиола намного превышает его физиологические значения. Уровень гонадотропинов в крови снижен. Такое же соотношение наблюдается и у женщин постменопаузального возраста.

Дифференциальная диагностика. В первую очередь необходимо дифференцировать эстрогенпродуцирующие опухоли яичников и эстромы надпочечников. Для уточнения диагноза проводят КТ и МРТ надпочечников и яичников.

Лечение. Заключается в хирургическом удалении гормонально-активных опухолей с последующим гистологическим исследованием. После удаления опухоли симптомы преждевременного полового развития у детей и клинические проявления у взрослых женщин постепенно регрессируют.

Андрогенпродуцирующие опухоли яичников

К андрогенсекретирующим (вирилизирующим) опухолям яичников относятся опухоль стромы полового тяжа — андробластома, липидно-клеточная опухоль и гонадобластома. В ряде случаев источником продукции андрогенов могут явиться гранулезоклеточная опухоль и текома.

Андробластома встречается чаще у женщин 20–40 лет и, как правило, доброкачественная. *Гонадобластома* — злокачественная опухоль, развивающаяся из дисгенетических гонад. Избыточная секреция андрогенов опухолевыми клетками приводит к нарушению фолликулогенеза в яичниках и вирилизации.

Клиническая картина. В клинической картине преобладает стремительная вирилизация (гирсутизм, огрубение голоса, гипертрофия клитора, маскулинизация фигуры) и дефеминизация (аменорея, атрофия молочных желез, гипоплазия половых органов). Проявлениями гиперандрогении являются также андрогенная алоpecia и дерматия (жирная себорея, акне).

Возникновение вирилирующей опухоли яичника в возрасте до 8 лет приводит к преждевременному половому созреванию по гетеросексуальному типу.

Диагностика. Основывается на характерных клинических проявлениях: быстрое прогрессирование выраженного вирильного синдрома, внезапное прекращение менструаций на фоне предшествующих регулярных менструальных циклов. При гинекологическом осмотре выявляется одностороннее увеличение яичника.

Результаты гормонального обследования выявляют значительное повышение уровней общего и свободного тестостерона, андростендиона в крови.

Визуализация опухоли осуществляется с помощью УЗИ и МРТ яичников.

Дифференциальная диагностика. Проводится дифференциальная диагностика с неклассической формой ВДКН, синдромом гиперкортицизма, андрогенпродуцирующими опухолями надпочечника.

При неклассической форме ВДКН выявляется семейный анамнез клинических симптомов, определяется повышение уровней ДГЭА и ДГЭА-С, высокий уровень базального и стимулированного АКТГ 17-гидроксипрогестерона в крови (через 2–4 ч после внутримышечного введения 1 мг пролонгированного препарата АКТГ — синактена-депо). Под влиянием приема глюкокортикоидов (семидневный тест с дексаметазоном в дозе 2 мг/сут) уровень андрогенов в крови и экскреция 17-кетостероидов с мочой снижается (выраженное подавление) в отличие от опухолей яичника с автономной продукцией андрогенов.

Для синдрома патологического гиперкортицизма характерны типичное изменение внешности, АГ, стрии, увеличение содержания свободного кортизола в суточной моче, отрицательный результат малой дексаметазоновой пробы.

При андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников отмечается резкое увеличение содержания в крови тестостерона и ДГЭА-С, которое не устраняется приемом дексаметазона, а при раке может парадоксально повышаться.

Лечение. Проводится хирургическое лечение. Обязательно осуществляется осмотр малого таза и сальника с целью выявления метастазов. После удаления опухоли яичника симптомы вирилизации подвергаются обратному развитию. В случае сохранения здоровой ткани яичника возможно восстановление овуляторного менструального цикла.

При наличии отдаленных метастазов проводится химиотерапия.

7.4. Синдром поликистозных яичников

Кардинальными признаками синдрома поликистозных яичников (синдром Штейна—Левенталя) являются хроническая ановуляция или нарушения менструального цикла, овариальная гиперандрогения в сочетании с двусторонним увеличением и поликистозом яичников при отсутствии других причин гиперпродукции андрогенов.

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) и связанная с ним *овариальная гиперандрогения* стоит на втором месте среди причин, вызывающих вторичную аменорею. Встречается у 1,4–11% гинекологических больных и у 30–40% женщин с эндокринным бесплодием. Пик заболеваемости СПЯ приходится на возраст 20–30 лет.

Этиология и патогенез. В развитии СПЯ не исключена роль наследственного фактора, однако 95% его случаев — спонтанные. В основе заболевания лежит повышение частоты и амплитуды импульсной секреции гонадолиберина гипоталамусом, приводящее к гиперсекреции ЛГ гипофизом, а также нарушение дофаминергического контроля секреции гонадолиберина (при этом у 30–40% больных наблюдается гиперпролактинемия). Абсолютная или относительная гиперсекреция ЛГ гипофизом (выражается повышением коэффициента ЛГ/ФСГ) приводит к нарушению ароматизации яичниковых андрогенов в эстрогены и процессов роста и атрезии фолликулов.

У 40% больных СПЯ имеет место инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии. Инсулин и ИФР-1 повышают чувствительность яичников к ЛГ, что приводит к усилению синтеза андрогенов. Инсулин также тормозит продукцию печенью глобулина, связывающего половые стероидные гормоны, увеличивая этим содержание биологически активных андрогенов в крови.

Ароматизация андростендиона в эстрон в жировой ткани приводит к гиперэстрогемии у больных с избыточной массой тела, что способствует сенсбилизации гипофиза к гонадолиберину, а также гиперстимуляции яичников и их кистозной трансформации.

Клиническая картина. Для СПЯ характерен симптомокомплекс, включающий в себя двухстороннее увеличение яичников, опсоолигоменорею или аменорею, бесплодие, ожирение и гирсутизм.

Нарушения менструального цикла по типу опсоолигоменореи (у 48% больных) начинаются с менархе, постепенно нарастают вплоть до вторичной аменореи (15–40% больных). Возраст менархе соответствует популяционному (в отличие от больных с надпочечниковой гиперандрогемией). Первичная аменорея редка и встречается не более чем у 3% больных. У 10% пациенток менструальный цикл сохранен.

Бесплодие обусловлено хронической ановуляцией. Преобладает первичное бесплодие (75–85% больных), доля вторичного не превышает 15–25%.

Гирсутизм — избыточный рост терминальных волос у женщины по мужскому типу (над верхней губой, на подбородке, боковой поверхности лица, на груди, по средней линии живота и на бедрах) развивается у большинства больных (в 80% случаев), постепенно прогрессируя с периода менархе (при надпочечниковой гиперандрогемии — до начала менструальной функции). Выделяют три степени выраженности гирсутизма: *легкая* — оволосение по белой линии живота, верхней губы, околососковых областей; *средняя* — оволосение распространяется на подбородок, боковую поверхность лица, внутреннюю поверхность бедер; *тяжелая* — оволосение распространяется на грудь, спину, ягодицы, плечи.

У 2–3% женщин СПЯ протекает без гирсутизма из-за индивидуально сниженной чувствительности кожи к действию андрогенов. Другими проявлениями гиперандрогемии являются жирная себорея, угревая сыпь (акне), алопеция (редко).

Ожирение наблюдается примерно у 45–75% больных, при этом ИМТ чаще не превышает 30–33. Ожирение инициирует метаболические нарушения, которые характеризуются повышением уровня триглицеридов, ЛПНП и снижением ЛПВП в крови. У некоторых больных выявляется нарушение толерантности к глюкозе.

Вследствие гиперэстрогемии могут развиваться гиперпластические процессы в эндометрии, сопровождающиеся ациклическими кровотечениями (встречаются у 10–15% больных).

Диагностика. К диагностическим критериями СПЯ относят: 1) нарушение овуляции (маркером являются нарушения менструального цикла по типу олиго- и аменореи); 2) клинические и лабораторные проявления гиперандрогенемии (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину); 3) выявление с помощью УЗИ признаков поликистозных яичников (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину). Диагноз может быть установлен только при выявлении как минимум двух из трех представленных диагностических критериев.

Особенности анамнеза и клинической картины (жалобы, данные осмотра), характерные для СПЯ, представлены выше.

Лабораторные исследования

1. Гормональное обследование проводится только в фолликулиновую фазу сохраненного либо индуцированного гестагенами менструального цикла. Следует определить:
 - уровни ФСГ и ЛГ в крови (содержание ФСГ чаще не превышает физиологических колебаний у здоровых женщин, содержание ЛГ может быть повышено, при этом соотношение ЛГ/ФСГ — более 2,5);
 - уровни общего и свободного тестостерона, дигидротестостерона и андростендиона в крови (повышены);
 - уровень прогестерона в крови (определяется на 20–23-й день цикла и соответствует ановуляции или НЛФ);
 - уровень ДГЭА-С в крови (для исключения андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника);
 - уровень ТТГ в крови (для исключения гипотиреоза как причины нарушения менструального цикла и/или бесплодия);
 - уровень пролактина в крови (для исключения гиперпролактинемического гипогонадизма).
2. Проведение проб:
 - с приемом 2 мг дексаметазона в сутки в течение 3 дней (снижение уровня андрогенов в крови и экскреции 17-кетостероидов с мочой не превышает 20–25% в отличие от гиперандрогенемии надпочечникового происхождения);
 - базальный и стимулированный АКТГ уровень 17-гидроксипрогестерона в крови (в пределах нормы в отличие от надпочечниковой гиперандрогенемии).
3. Проба на толерантность к глюкозе (может выявляться нарушение) позволяет оптимизировать лечение.

4. Исследование общих липидов и липопротеиновых фракций в крови (возможно повышение уровня триглицеридов, ЛПНП и снижение ЛПВП в крови) также позволяет оптимизировать лечение.

Инструментальные исследования

1. Ультразвуковое исследование органов малого таза. Для СПЯ характерно двухстороннее увеличение яичников (объем яичников более 9 см³), гиперплазия стромы (более 25% объема яичников), утолщение капсулы яичника, расположенные по периферии яичника множественные (более 10) фолликулы диаметром до 7 мм.
2. Диагностическая лапароскопия позволяет выявить двухстороннее увеличение яичников со сглаженной, без следов овуляции поверхностью и плотной, белесоватой с перламутровым оттенком капсулой, сквозь которую просвечивают кистозно-измененные фолликулы диаметром 6–8 мм и более.
3. Морфологическая диагностика (биопсия яичника). Гистологическое исследование биоптатов яичников выявляет кистозную атрезию фолликулов с дегенерацией клеток гранулезы, гиперплазию и гипертрофию клеток внутренней теки, межуточной ткани коркового слоя, сохраненное или несколько уменьшенное количество примордиальных фолликулов. Желтые и белые тела отсутствуют или встречаются редко.

Дифференциальный диагноз. При изолированном нарушении менструального цикла без гирсутизма необходимо исключить такие эндокринные нарушения, как первичный гипотиреоз, гиперпролактинемический гипогонадизм, синдром гиперкортицизма.

При наличии гирсутизма СПЯ необходимо дифференцировать от других форм гиперандрогении, к которым относятся: 1) идиопатический гирсутизм; 2) врожденный гипертрихоз; 3) андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников; 4) гиперпродукция андрогенов надпочечниками неопухолевого генеза (неклассическая форма ВДКН); 5) ятрогенные состояния, вызванные приемом некоторых лекарственных средств (препараты андрогенов, анаболические стероиды, некоторые гестагены и др.).

Требования к формулировке диагноза включают: 1) указание нозологической формы; 2) указание таких проявлений симптомокомплекса, как аменорея (первичная, вторичная), бесплодие (первичное, вторичное), ожирение (с указанием степени: I–III; формы:

андроидная, гиноидная; фазы: стабильная, прогрессирующая), гирсутизм, акне (с указанием степени тяжести).

Пример формулировки диагноза

Синдром поликистозных яичников. Аменорея II. Бесплодие I. Ожирение I степени, андроидная форма, стабильная фаза. Гирсутизм.

Лечение. Лечение при СПЯ направлено на устранение симптомов вирилизации, нормализацию массы тела и восстановление овуляторного менструального цикла. Используются немедикаментозные, медикаментозный и хирургический методы.

Немедикаментозные методы используют для снижения массы тела (низкокалорийная диета с ограничением жиров и углеводов, физические нагрузки) дополнительно к фармакологической терапии ожирения и гирсутизма (депиляция и лазерная эпиляция). Мероприятия по коррекции массы тела являются обязательным подготовительным этапом восстановления фертильности при ановуляторном бесплодии у больных с ожирением.

Фармакологические методы лечения

1. Повышение чувствительности тканей к инсулину. Также осуществляется на подготовительном этапе лечения. Назначают бигуанид метформин в дозе 1000–1500 мг/сут, при наступлении беременности препарат отменяют. Наибольшая эффективность метформина выражена у пациенток с нарушением толерантности к глюкозе.
2. Фармакологическая индукция овуляции. Осуществляется с целью восстановления фертильности после нормализации массы тела. Назначают нестероидный синтетический антиэстроген — кломифен-цитрат по 50 мг/сут с 5-го дня менструального цикла в течение 5 дней. При отсутствии эффекта проводится 3–4 последовательных курса терапии с постепенным повышением дозы кломифена до 100–150 мг/сут. Препарат блокирует рецепторы эстрогенов на гонадотрофах гипофиза, благодаря чему увеличивается секреция ФСГ, что способствует нормализации роста и созревания фолликула, овуляции и образованию желтого тела.

У 30% больных отмечают резистентность к антиэстрогенам. В этой ситуации назначают средства второго ряда — препараты ФСГ (пурегон, гонал-Ф) и агонисты гонадолиберина (бусерелин).

3. Лечение женщин, не заинтересованных в беременности, проводится комбинированными оральными контрацепти-

вами комбинированные оральные контрацептивы. Целью является восстановление регулярного менструального цикла. Лечебный эффект обусловлен торможением секреции ЛГ и синтеза андрогенов в яичниках, а также повышением синтеза глобулина, связывающего половые стероиды. Назначают препараты: Диане-35, Жаннин, Ярина, Фемоден, Логест, Марвелон, Мерсилон, Новинет, Регулон.

4. Фармакологическое лечение гирсутизма и акне. Используют антиандрогенные препараты и низкодозированные комбинированные оральные контрацептивы (см. выше), в состав которых входят этинилэстрадиол (оказывает ингибирующее действие на 5α -редуктазу с уменьшением конверсии тестостерона в дигидротестостерон в коже) и гестаген с выраженным антиандрогенным (*ципротерона ацетат*, *диеногест*, *дропириенон*) или минимальным андрогенным (*левоноргестрел*, *гестоден*, *дезогестрел*) эффектом.

Ципротерона ацетат (Андрокур) — антиандрогенный препарат, по химической структуре являющийся прогестагеном, механизм действия которого основан на блокаде рецепторов андрогенов в тканях-мишенях.

Флутамид и *бикалутамид (Билумид, Калумид, Касодекс)* — нестероидные препараты, основной метаболит которых блокирует связывание дигидротестостерона с рецепторами андрогенов. В высоких дозах подавляют синтез и ускоряют метаболизм андрогенов.

Во время лечения антиандрогенами необходимо использовать адекватные методы контрацепции в связи с высоким риском развития аномалий у детей мужского пола.

Эфлорнитина гидрохлорид — ингибирует фермент декарбоксилазу орнитина в коже и угнетает синтез полиаминов. Действует локально, подавляя рост волос. Препарат выпускается в виде 13,9% крема, наносится на лицо 2 раза в день. Эффект развивается через 6–8 недель применения.

Средством резервной терапии для больных с выраженной гиперандрогемией являются агонисты ГРГ. На фоне применения агонистов ГРГ у больных с СПЯ отмечается подавление гонадотропной функции гипофиза, снижение соотношения ЛГ/ФСГ, уменьшение объема яичников, продукции ими эстрадиола и тестостерона. Наибольший эффект достигается на фоне сочетанного применения агонистов ГРГ с комбинированными оральными контрацептивами (Диане-35).

Хирургический метод лечения

Оперативное лечение проводится при неэффективности консервативной терапии в течение 1–2 лет. В настоящее время используется оперативная лапароскопия, при которой проводится электрокаутеризация или лазерная каутеризация яичников, реже — эндоскопическая резекция яичников. Частота восстановления овуляторного менструального цикла достигает 80%. Если беременность не наступает в течение 2–3 мес. после операции, целесообразно прибегнуть к медикаментозной индукции овуляции антиэстрогенами.

При неэффективности консервативного и хирургического методов восстановления фертильности прибегают к современным вспомогательным репродуктивным технологиям: внутриматочной инсеминации и экстракорпоральному оплодотворению.

Критерии эффективности лечения: 1) восстановление регулярного менструального цикла; 2) восстановление фертильности; 3) уменьшение выраженности гирсутизма; 4) регрессия акне; 5) снижение (нормализация) массы тела.

Госпитализация показана при отсутствии эффекта от консервативных методов восстановления фертильности с целью проведения оперативного лечения. Длительность госпитализации не превышает 5–7 дней.

Тестовые задания к разделу 7

1. Для лиц женского пола характерным является набор хромосом:
 1. 46 XX
 2. 46 XY
 3. 47 XXY
 4. 45 X0
 5. 47 XXX

Правильный ответ: 1

2. Для лиц мужского пола характерным является набор хромосом:
 1. 45 X0
 2. 46 XX
 3. 46 XY
 4. 47 XXY
 5. 47 XXX

Правильный ответ: 3

3. Дифференцировку генитального пола определяет влияние:
1. Половых клеток
 2. Эстрогенов
 3. ФСГ
 4. ЛГ
 5. Гонадолиберина

Правильный ответ: 1

4. Овариальный стероидогенез происходит:
1. В фолликулярных клетках
 2. В клетках теки
 3. В лютеоцитах
 4. В хилусных клетках
 5. Во всех перечисленных клетках

Правильный ответ: 5

5. Клетки фолликула яичника вырабатывают:
1. Ингибин
 2. Ароматазу
 3. Мейозстимулирующий фактор
 4. Факторы роста
 5. Все перечисленное

Правильный ответ: 5

6. Наиболее выраженным биологическим эффектом на тканевом уровне обладает:
1. Тестостерон
 2. Дегидроэпиандростерон
 3. 17α -гидроксипрогестерон
 4. Дигидротестостерон
 5. Андростендион

Правильный ответ: 4

7. Диагноз гипогонадотропного гипогонадизма устанавливается на основании:
1. Определения уровня гонадотропинов в крови
 2. Определения уровня половых гормонов в крови
 3. Определения экскреции метаболитов половых гормонов с мочой
 4. Пробы с синактеном
 5. Пробы с ХГТ

Правильный ответ: 1

8. Для синдрома Тернера не характерно:

1. Короткая шея с крыловидными кожными складками
2. Низкое положение ушных раковин, низкорослость
3. Отсутствие полового хроматина
4. Кариотип 45 ХО
5. Кариотип 47 ХХУ

Правильный ответ: 5

9. Тета-клетки яичника вырабатывают:

1. Эстрадиол
2. Эстрон
3. Тестостерон и андостендиол

Правильный ответ: 3

10. Основным фактором центральной регуляции функции фолликулярных клеток яичника является:

1. АКТГ
2. ЛГ
3. Пролактин
4. ФСГ
5. Дофамин

Правильный ответ: 4

11. Основным фактором центральной регуляции функции клеток теки является:

1. АКТГ
2. ЛГ
3. Пролактин
4. ФСГ
5. Ингибин

Правильный ответ: 2

12. Кариотип синдрома Тернера:

1. 45 Х0
2. 46 ХХ
3. 47 ХХХ
4. 46 ХУ
5. 47 ХХУ

Правильный ответ: 1

13. Поражение яичников в постпубертатном периоде не приводит к развитию:

1. Нарушения менструальной функции
2. Бесплодия
3. Евнухоидизма
4. Гипоплазии наружных половых органов
5. Гипоплазии матки

Правильный ответ: 3

14. Наиболее тяжелая клиническая картина развивается при поражении гонад:

1. Во внутриутробном возрасте
2. В препубертате
3. В пубертатном возрасте
4. В постпубертатном возрасте
5. В любом периоде жизни

Правильный ответ: 1

15. Для гипергонадотропного гипогонадизма не характерно:

1. Снижение уровня половых гормонов
2. Повышение уровня гонадотропных гормонов
3. Снижение уровня гонадотропных гормонов

Правильный ответ: 3

16. Резервные возможности гонадотрофов можно определить проведением пробы:

1. С инсулином
2. С ХГ
3. С кломифеном
4. С метоклопрамидом
5. С тиролиберином

Правильный ответ: 3

17. Больные с гипогонадотропным гипогонадизмом нуждаются:

1. В стимулирующей терапии гонадотропинами
2. В заместительной терапии половыми гормонами
3. В курсах лечения гонадолиберином
4. В лечении витаминами
5. Не нуждаются в терапии

Правильный ответ: 2

18. Больным с гипергонадотропным гипогонадизмом проводится терапия:

1. Половыми гормонами
2. Гонадотропинами
3. Анаболическими стероидами
4. Глюкокортикоидами
5. Всем перечисленным

Правильный ответ: 1

ЗАБОЛЕВАНИЯ МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

(в соавт. с *Б.А. Чумаком*)

8.1. Краткие анатомо-физиологические сведения

Развитие половых желез в эмбриогенезе обусловлено набором половых хромосом. Кариотип 46 XX определяет развитие яичников, а 46 XY — яичек. Гонады, как мужские, так и женские, развиваются из трех различных компонентов целомического эпителия, мезенхимы и примордиальных герминальных клеток.

Дифференцировка наружных половых органов по мужскому типу происходит под влиянием тестостерона, который секретируется клетками Лейдига эмбриона. В клетках-мишенях (урогенитальный синус) должно быть достаточное количество рецепторов к тестостерону, наличием которых и объясняется чувствительность тканей к этому гормону. Гены, контролирующие синтез рецепторов к андрогенам, локализируются на X хромосоме. Известно, что наличие у больных резистентности к андрогенам различной степени выраженности связано с мутациями гена рецептора к андрогенам. Рецепторы к андрогенам, как и другие рецепторы к стероидным и тиреоидным гормонам, состоят из гормонсвязывающего домена, ДНК-связывающего домена и N-концевого домена. Большинство мутаций при андроген-резистентных состояниях выявлены в гормонсвязывающем домене.

Наряду с тестостероном большое значение в дифференцировке половых признаков отводится фактору, угнетающему развитие

парамезонефрического протока (проток Мюллера), который секретруется клетками Сертоли эмбриона и под влиянием которого происходит инволюция протоков Мюллера, т.е. ингибируется их дифференцировка в матку и маточные трубы. Примордиальные герминальные клетки являются предшественниками сперматогоний в яичке.

Клетки Лейдига дифференцируются из мезенхимы уже на 9-й неделе внутриутробного развития и способны секретировать тестостерон, содержание которого увеличивается с пиком на 15–18-й неделе. Эти клетки имеют рецепторы, связывающие как ЛГ, так и ХГТ, под влиянием которого осуществляется биосинтез тестостерона. Секреция тестостерона в период эмбрионального развития имеет прямую корреляцию с уровнем ХГТ. Лишь позже гипофиз плода начинает секретировать ЛГ, обеспечивая вместе с ХГТ нормальную секрецию тестостерона, дифференцировку уrogenитального синуса, рост и развитие наружных мужских половых органов.

Мужские половые железы (яички) являются местом образования и секреции тестостерона и местом сперматогенеза, который осуществляется в извитых канальцах, выстланных клетками Сертоли, первичными половыми клетками — сперматогониями. Из сперматогоний через стадии образования сперматоцитов первого и второго порядка развиваются сперматозоиды. Клетки Сертоли, содержащие жировые и пигментные зернышки, являются питающими сперматозоиды клетками.

Секреция тестостерона осуществляется клетками Лейдига, которые расположены в промежуточной ткани яичка. Небольшое количество гормона секретруется корой надпочечника, а в женском организме — яичниками. Синтезированный в яичках тестостерон поступает в кровь и лимфу. Поступивший в кровь тестостерон конвертируется (частично в крови, а большей частью — в периферических тканях) в дигидротестостерон, который обладает большей биологической активностью. Тестостерон является своего рода прогормоном для дигидротестостерона. В крови тестостерон и дигидротестостерон связываются белками, главным образом глобулином. Глобулин, связывающий половые гормоны, образуется в печени и имеет молекулярную массу около 100 000 дальтон. При циррозе печени, гипертиреозе и гипогонадизме у мужчин уровень глобулина, связывающего половые гормоны, в сыворотке крови повышен. Концентрация этого глобулина в крови является основным

фактором, определяющим баланс между андрогенами и эстрогенами. Около 98% тестостерона в крови находится в связанном с глобулинами состоянии, а остальное его количество (около 2%) является свободным, способным связываться рецепторами тканемишеней и оказывать биологическое действие. Глобулин, связывающий половые гормоны, имеет большее сродство к тестостерону, чем к эстрогенам. Функция яичек находится под влиянием гонадотропных гормонов передней доли гипофиза. Фоллитропин (ФСГ) стимулирует сперматогенный эпителий, а лютропин (ЛГ, гормон, стимулирующий интерстициальные клетки) — секрецию тестостерона. Уровень тестостерона в сыворотке крови мальчиков увеличивается в период полового созревания, а после 50 лет имеет тенденцию к снижению, что сопровождается повышением ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. Уровень тестостерона в сыворотке крови, как и глюкокортикоидов, изменяется на протяжении суток. Наибольшее повышение отмечается в 7–9 ч утра, самый низкий уровень — в 24 и 3 ч утра. Тестостерон и другие андрогены, ответственные за формирование вторичных мужских половых признаков (оволосение на лице, в подмышечных впадинах, рост гениталий и т.д.), обеспечивают либидо и потенцию, обладают анаболической активностью, стимулируют рост скелета и всех тканей организма, что проявляется увеличением массы тела и объема мышц.

8.2. Методы исследования системы мужского гонадостата

Данные объективного исследования должны включать оценку конституциональных особенностей и относительной андрогенизации организма, оценку состояния важнейших органов и систем, генитальный осмотр, включающий оценку развития наружных половых органов, состояние полового члена и органов мошонки: яичек и их придатков, семенного канатика. Мануальное исследование яичек состоит в определении расположения, консистенции, характера подвижности, чувствительности. Определение объема правого и левого яичек (орхидометрия) выполняется посредством орхидометра Прадера, состоящего из набора стандартов определенных размеров: 2, 4, 6, 10, 12, 15, 20, 25 и 30 см³. Объем каждого яичка 15 см³ и более соответствует норме.

Лабораторная оценка стероидогенной функции. Содержание тестостерона в крови у здорового мужчины значительно изменяется на протяжении суток и может колебаться с отклонением ниже нормальных показателей. Наиболее высокие цифры уровня тестостерона наблюдаются в утренние часы, и в это время необходимо произвести забор крови для гормонального исследования.

Результат однократного определения уровня гормона может существенно отличаться ($\pm 20\%$) от истинного. Для получения более точных результатов рекомендуется последовательное взятие трех проб крови с интервалом в 15–20 мин и определение уровня гормона в одной объединенной пробе (объем каждой из проб крови должен быть одинаковым). Для правильной трактовки полученных результатов необходимо определить концентрацию тестостеронсвязывающего глобулина по связыванию меченного радиоизотопом андрогена или радиоиммунологическим методом. В некоторых случаях с этой целью проводят определение в крови свободного тестостерона. *Повышение уровня тестостерона* в крови наблюдается при идиопатическом преждевременном половом созревании, вирилизирующих опухолях надпочечников или яичек, гонадотропинсекретирующих опухолях гипофиза, резистентности к андрогенам, экстрагонадных опухолях у мужчин, вырабатывающих гонадотропины. *Снижение уровня тестостерона* в крови может наблюдаться при таких патологических состояниях, как первичном и вторичном гипогонадизме, у больных ожирением, почечной и печеночной недостаточностью, при синдроме Каллманна (семейный евнухоидизм с гипо- или аносмией и врожденными анатомическими дефектами), может быть следствием приема лекарственных препаратов: антиандрогенов, эстрогенов, психоактивных и некоторых гипотензивных препаратов, цитостатиков, блокаторов кальциевых каналов.

Мужчинам, с приобретенным гипогонадизмом, у которых снижено либидо или есть эректильная дисфункция, необходимо определять уровень пролактина. При гипогонадотропном гипогонадизме уровень пролактина часто ниже нормы или имеет тенденцию к снижению.

Содержание гонадотропинов в крови определяется совместно с определением уровня тестостерона. ФСГ и ЛГ секретируются короткими пульсациями, но ФСГ имеет более длинный период полураспада чем ЛГ, поэтому для получения адекватных результатов ФСГ достаточно однократного забора крови. Для опреде-

ления уровня ЛГ предпочтителен трехкратный забор крови через 20–30 мин. Клиническая оценка андрогенпродуцирующей функции тестикул возможна лишь при одновременном определении характера секреции ЛГ и тестостерона. *Секреция ЛГ увеличена* при врожденном (анорхия, синдром дель Кастильо) и приобретенном (атрофия тестикул вследствие травмы, инфекционно-воспалительного процесса, действия радиационных и токсических факторов) первичном гипогонадизме, при наличии у пациента синдрома Клайнфелтера, у больных с гонадотропинсекретирующими опухолями гипофиза, а также после кастрации.

Сниженный или близкий к нижней границе нормы уровень ЛГ может наблюдаться у лиц с пангипопитуитаризмом, хромофобной аденомой гипофиза, краниофарингиомой, адипозогенитальной дистрофией.

Фолликулостимулирующий гормон сыворотки крови определяется радиоиммунологическим или иммуноферментным методом. Содержание ФСГ в крови у здоровых мужчин составляет 1,5–7 мЕД/мл. Учитывая пульсирующий характер секреции ФСГ, забор проб крови должен осуществляться аналогично взятию крови на ЛГ и тестостерон (см. выше). Нормальное содержание в крови ФСГ практически всегда указывает на сохранность функции семенных канальцев у мужчин с патологией половых желез, и, наоборот, увеличение уровня этого гормона является важным признаком ее значительного нарушения. Содержание ФСГ в крови повышается при гонадотропинсекретирующих опухолях гипофиза, при врожденном и приобретенном первичном гипогонадизме. Сниженная продукция ФСГ характерна для вторичного гипогонадизма.

Функциональные пробы. Целью *пробы с хорионическим гонадотропином* является оценка андрогенной функции тестикул после введения ХГТ, стимулирующий эффект которого на клетки Лейдига соответствует действию ЛГ. Показанием к проведению пробы является дифференциальная диагностика первичного и вторичного гипогонадизма, дифференциальная диагностика двустороннего брюшного крипторхизма с сохраненной андрогенной функцией и анорхизма. Также пробу проводят для оценки функционального состояния яичек при задержке полового развития различного генеза.

Для первичного гипогонадизма характерно отсутствие или слабая реакция тестикул на стимуляцию ХГТ.

Проба с рилизинг-гормоном лютеинизирующего гормона (люлиберином) (ЛГ-РГ). Целью проведения пробы является определение

функции гипоталамо-гипофиз-гонадной системы при нарушениях полового развития у мальчиков. Показаниями для проведения данной пробы являются оценка способности гонадотрофов гипофиза реагировать на стимуляцию ЛГ-РГ повышением уровня ЛГ и ФСГ в крови, дифференциальная диагностика вторичного гипогонадизма и конституциональной задержки пубертата, так как базальные уровни гонадотропинов в крови при данных состояниях, как правило, одинаково низкие.

Содержание ЛГ и ФСГ в крови определяют до и через 30, 60, 90, 120 мин после внутривенного болюсного введения синтетического аналога ЛГ-РГ (люлиберин, релефакт, релизорн, криптокур) в дозе 50–100 мкг (или 2,5 мкг/кг массы тела).

Повышение уровня ЛГ и ФСГ в 2–4 раза и более, с пиком секреции на 30-й и 40-й минуте после введения ЛГ-РГ соответственно, свидетельствует о сохранности гонадотропной функции гипофиза, что характерно для здоровых людей и лиц с физиологической (конституциональной) задержкой полового развития. При отсутствии подъема уровня гонадотропинов диагностируется вторичный гипогонадизм. Ослабленный ответ на стимуляцию ЛГ-РГ может наблюдаться при различных формах задержки пубертата и не способствует уточнению диагноза.

Главным тестом для определения мужской фертильности является *исследование эякулята*. Сперма должна быть получена в результате мастурбации после трехдневного полового воздержания и оценена в течение двух часов. При первичном обследовании желательнее, чтобы анализ спермы был сделан не менее 3 раз на протяжении трех месяцев для получения адекватных результатов. Заключение выносят по совокупности показателей основных характеристик эякулята: его объема, а также концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов. Только если каждый из этих показателей соответствует вышеназванным условиям, эякулят относят к нормоспермии, если хотя бы один из них не соответствует — к патоспермии. Различают следующие *формы патоспермии*:

- 1) аспермия — отсутствие эякулята;
- 2) азооспермия — отсутствие сперматозоидов в эякуляте;
- 3) олигозооспермия — менее 20 млн/мл сперматозоидов;
- 4) астенозооспермия — менее 40% подвижных сперматозоидов;
- 5) тератозооспермия — более 50% аномальных сперматозоидов.

Костная денситометрия необходима, так как гипогонадизм приводит к снижению костной плотности, остеопорозу и последующему увеличению риска переломов. Через 1–2 года после лечения необходимо повторить денситометрию для оценки результатов лечения и определения дальнейшей тактики терапии.

Костный возраст. В комплексной оценке соматополового развития подростка проводится рентгенография кисти и лучезапястных суставов с определением соответствия темпов окостенения (костного возраста) паспортному возрасту. Эта методика применяется для диагностики задержки полового развития, гипогонадизма, а также для решения вопроса о стимуляции роста при низкорослости.

С целью выявления опухолей яичек и распространенности злокачественного процесса, а также для локализации тестикул при их отсутствии в мошонке (различные формы крипторхизма, анорхизм) или эктопическом расположении используется *топическая диагностика*, которая включает в себя УЗИ, КТ, МРТ.

Ультразвуковое исследование является первичным методом диагностики опухолей, расположенных в мошонке, и позволяет надежно дифференцировать опухоль яичка от образований, расположенных экстраэпидидимарно (гидроцеле, сперматоцеле, эпидидимит, конкременты мошонки). Яичко в норме имеет размеры 3–5 × 2–3 × 2–3 см, структура его гомогенна, низкой или средней эхоплотности.

Вспомогательное значение при диагностике новообразований яичка имеет цветная доплерография, так как большинство тестикулярных опухолей гиперваскуляризованы.

Магнито-резонансная томография при диагностике опухолей яичка не уступает в чувствительности ультразвуковому методу, но и не превосходит его существенно по специфичности. МРТ имеет преимущества в визуализации опухолей больших размеров, позволяет более четко определить взаимоотношение соседних структур. При выявлении даже небольшой опухоли яичка требуется исследование таза и брюшной полости для выявления распространения опухоли по лимфатическим путям, а также рекомендуется исследование груди для определения метастатических очагов в средостении и в легких.

Компьютерная томография является методом выбора для оценки распространенности опухолевого процесса, локализованного в тестикулах. Точность диагностики различных стадий опухоли яичка при КТ составляет около 80%.

8.3. Мужской гипогонадизм

Мужской гипогонадизм — патологическое состояние, обусловленное недостаточностью образования половых гормонов и сперматогенеза. Гипогонадизм, как правило, сопровождается недоразвитием внутренних или наружных половых органов, а также вторичных половых признаков.

Первичный гипогонадизм, или первичная тестикулярная недостаточность, обусловлен нарушением функции тестикулярной (яичковой) ткани, тогда как вторичный гипогонадизм развивается вследствие поражения гипоталамуса или гипофиза со снижением гонадотропной функции гипофиза и последующей недостаточностью яичек. Кроме того, различают гипер- и гипогонадотропный гипогонадизм. Гипергонадотропный гипогонадизм встречается при синдроме Нунан, тестикулярной недостаточности в результате перенесенного орхита после эпидемического паротита, облучения, травмы или после операций на яичках, а также при дистрофической миотонии, идиопатической недостаточности клеток Лейдига и семенных канальцев, аплазии герминальных клеток. Гипогонадотропный гипогонадизм сочетается с синдромом пангипопитуитаризма или изолированной недостаточностью ФСГ и ЛГ, с синдромом Кальмана.

Многообразие клинических проявлений нарушения функции половых желез можно представить в следующей классификации.

1. *Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм*

1.1. Первичный врожденный гипогонадизм:

- анорхизм;
- крипторхизм;
- генетические аномалии:
 - ◇ синдром Клайнфелтера (47XXY);
 - ◇ синдром Тернера и синдром Нунан;
 - ◇ синдром XX-male у мужчин (46XX);
 - ◇ синдром Рейфенштейна;
 - ◇ синдром XYY;
- сертоликлеточный синдром.

1.2. Приобретенный гипогонадизм:

- инфекционно-воспалительные заболевания яичек;
- опухоли яичек;
- травмы яичек;
- воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды.

2. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

2.1. Вторичный врожденный гипогонадизм:

- синдром Каллманна;
- синдром Паскуалини (синдром «фертильных» евнухов);
- синдром Мэддока;
- синдром Прадера—Вилли;
- краниофарингиома.

2.2. Вторичный приобретенный гипогонадизм:

- деструктивные поражения гипоталамо-гипофизарной области (опухоли гипофиза, синдром пустого турецкого седла, травмы гипоталамо-гипофизарной области, хирургическое повреждение гипоталамо-гипофизарной области);
- гиперпролактинемический гипогонадизм;
- гипогонадизм при других эндокринных заболеваниях (гипотиреоз, тиреотоксикоз, СИК, гипофизарный нанизм, акромегалия);
- гипогонадизм при тяжелых соматических заболеваниях (цирроз печени, почечная недостаточность, нервная анорексия).

Первичный врожденный гипогонадизм — развивается в результате непосредственного повреждения ткани яичек патологическим процессом и часто сопровождается повышением в крови уровней гонадотропных гормонов.

Анорхизм — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием или гипоплазией тестикул у лиц мужского пола с нормальным генотипом и фенотипом. Этиология в настоящий момент достаточно не изучена. Большое значение имеют тяжелые заболевания или интоксикации во время беременности. У некоторых больных атрофия тестикул наступает при травме во время родов, если плод находится в ягодичном предлежании. Так как тестикулы подвергаются атрофии после 20 недель внутриутробного развития, то половые органы сформированы по мужскому типу. В то же время нормального развития кавернозных тел не происходит, мошонка недоразвита, а тестикулы не обнаруживаются ни в брюшной полости, ни в паховом канале, ни в мошонке. Однако, в ряде случаев атрофичные яички пальпируются в мошонке в виде небольших «валиков». У данных больных в пубертате наблюдается недоразвитие вторичных половых признаков. Телосложение евнухоидное,

иногда развивается ожирение с евнухоидно-гиноидными пропорциями тела. Волосы на голове обычно бедны пигментом, снижена мышечная масса и сила, у многих больных выявляется нейроциркуляторная остения, головные боли, утомляемость, повышенная потливость. Интеллект у таких больных достаточно высокий, но иногда развиваются депрессивные состояния. При нормальном карิโอ типе 46XY у этих больных часто определяется низкий уровень тестостерона и повышенные уровни ЛГ и ФСГ в крови. Особенно выражены эти гормональные изменения у лиц в 14 лет и старше. При анорхизме резко снижен уровень тестостерон-связывающего глобулина и эстрадиола в крови и наблюдается нормальная или повышенная концентрация надпочечниковых андрогенов, что частично компенсирует дефицит тестостерона и обеспечивает некоторое развитие полового члена в допубертатном возрасте. В то же время, дефицит тестостерона у этих больных с возрастом усиливается, что приводит к развитию евнухоидизма.

Крипторхизм — задержка яичка в процессе его опускания во внутриутробном периоде из брюшной полости в мошонку. Частота крипторхизма у доношенных мальчиков составляет 3,5%, у недоношенных — 30%.

Классификация

1. Односторонний.
2. Двусторонний.
 - 2.1. Истинный:
 - 2.1.1. Абдоминальная форма;
 - 2.1.2. Паховая форма;
 - 2.1.3. Высокая мошоночная форма.
 - 2.2. Ложный.

При физикальном обследовании диагностируется отсутствие яичка в мошонке. При отсутствии яичка по ходу пахового канала необходимо проведение пальпации лобковой области, промежности и внутренней поверхности бедра, с целью обнаружения эктопии. При пальпации необходимо попытаться осторожно низвести яичко на дно мошонки. Если это удастся сделать, диагностируется ложный крипторхизм, который не требует лечения. Также, клиническая картина включает в себя недоразвитие соответствующей половины мошонки при одностороннем крипторхизме, часто недоразвитие вторичных половых признаков, ослабление кремастерного рефлекса на стороне отсутствия яичка.

Из инструментальных методов исследований используются УЗИ малого таза и КТ. При выполнении данных диагностических

процедур выявляется наличие одного или обоих яичек, расположенных в брюшной полости.

Двусторонний крипторхизм необходимо дифференцировать от анорхизма. С этой целью проводят пробу с ХГТ человека. Значительный подъем уровня тестостерона в крови после стимуляции ХГТ человека, по сравнению с исходным уровнем, свидетельствует о наличии яичек и позволяет исключить анорхизм.

Лечение крипторхизма включает консервативные и хирургические методы лечения. Консервативное лечение показано с 3-месячного возраста, при отсутствии опущения яичка в мошонку. Терапия проводится с помощью ХГТ, который вводится внутримышечно в возрасте до 1 года — по 250 ЕД, после 1 года — по 500 ЕД. Хронический гонадотропин вводят 2 раза в неделю в течение 5 недель, повторный курс через 8 недель. Эффективность медикаментозной терапии составляет 10–50%. Оперативное вмешательство (орхипексия) проводится при отсутствии эффекта от консервативной терапии. При невозможности низведения неопустившегося яичка, во избежание малигнизации, показано его удаление.

Прогноз зависит от возраста, когда было начато лечение, и формы крипторхизма. Фертильность мужчин, у которых в детском возрасте было проведено лечение одностороннего крипторхизма — 70%, двустороннего — 10%.

Синдром Клайнфелтера — врожденное заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом (в типичных случаях кариотип 47XXY, реже встречаются мозаичные формы — 46XY/47XXY, очень редко 48XXXU, 47XXU/46XX, 47XXU/45XO).

Из-за лишней X хромосомы в период полового созревания развивается прогрессирующая гиалинизация семенных канальцев с атрофией зародышевого эпителия, что приводит к азооспермии и бесплодию. Фенотип у этих больных мужской, но по внешнему виду они неоднородны. Около 10% имеют нормальное правильное телосложение с нормально развитыми вторичными половыми признаками, ведут половую жизнь и считают, что у них нормальная потенция. К врачу они обращаются по поводу бесплодия. При объективном осмотре выявляется сниженный объем тестикул (менее 5 мл). Второй вариант — типичный евнухид с отсутствующим половым оволосением, с маленьким размером яичек, нередко с крипторхизмом и микропенисом. Вместе с тем, клинические заболевания у подавляющего большинства больных синдромом Клайнфелтера находятся между этими «крайними» фенотипическими

вариантами и преимущественно характеризуются признаками андрогенной недостаточности различной степени выраженности. Наличие «лишних» X хромосом нередко приводит к развитию других генетических аномалий: маленькой кисти, высокому нёбу, изменению ушных раковин. У многих больных с синдромом Клайнфельтера обнаруживается снижение функции ЩЖ с признаками легкого гипотиреоза. У части больных с кариотипом 47XXY интеллект достаточно высокий, хотя у многих имеются трудности в учебе. При кариотипе 48XXXXY всегда имеется дебильность, а при кариотипе с 49 хромосомами — имбецильность или идиотия. Для лабораторного подтверждения диагноза существенное значение имеет обнаружение полового X хроматина, повышенное содержание ФСГ и ЛГ, а с начала пубертата — снижение уровня тестостерона в крови. У некоторых больных повышена концентрация эстрадиола в крови. В то же время, у ряда больных уровень тестостерона нормальный, а симптомы гипогонадизма связаны с нарушением его периферического действия вследствие аномалий рецепторного аппарата.

Дифференциальная диагностика проводится с другими врожденными и приобретенными заболеваниями, приводящими к гипергонадотропному гипогонадизму. К таким заболеваниям относятся синдром XX-male у мужчин (46XX), синдром Рейфенштейна, синдром ХУУ, гипогонадизм вследствие инфекции, травм, облучения, аутоиммунного процесса и др.

Лечение включает пожизненную заместительную терапию препаратами тестостерона, которую необходимо назначать с 13–14 лет. Наиболее эффективно использование препаратов тестостерона, таких как тестостерон ундеканоат (небидо). Препарат вводится внутримышечно, с интервалом одна инъекция (1000 мг) 1 раз в 3 месяца. А также андрогель 1% (5 г геля), который применяется 1 раз в день с помощью нанесения на кожу в утренние часы.

Прогноз для жизни благоприятный, однако больные остаются бесплодными. Ранняя заместительная терапия предупреждает развитие признаков евнухоидизма, существенно повышает интеллект, трудоспособность и социальную адаптацию взрослых пациентов.

Синдром Нунан наследуется аутосомно-доминантно с низкой пенетрантностью гена и характеризуется кариотипом 46XY, первичным гипогонадизмом и множественными пороками развития, особенно сердечно-сосудистой и мочевыделительной системы. У пациентов часто имеется олигофрения. Уровень тестостерона в крови снижен, а ЛГ — повышен.

Синдром XX у мужчин — нарушение или синдром половой реверсии — вариант синдрома Клайнфелтера. Встречается крайне редко (1 : 9000—1 : 20 000 фенотипических мужчин). Жалобы таких пациентов соответствуют таковым у больных синдромом Клайнфелтера (см. выше). Физикальные признаки включают в себя нормальные пропорции тела, низкий рост, маленькие плотные яички, гинекомастию (у 50% больных), скудное оволосение, на лобке — по женскому типу, слабо развитую мускулатуру.

При выполнении лабораторной диагностики отмечается повышение в крови уровней ЛГ, ФСГ, азооспермия, кариотип 46XX.

Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Клайнфелтера. Основным методом дифференциальной диагностики является определение кариотипа. Проявления синдрома XX у мужчин мало отличимы от клинической картины при синдроме Клайнфелтера, кроме роста ниже среднего и гипоспадии.

Синдром Рейфенштейна — наследственное сцепление с X-хромосомой рецессивное заболевание. При данном синдроме имеется генетически детерминированная частичная резистентность к андрогенам. Заболевание характеризуется гипоспадией, 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, а тестикулы слегка гипоплазированы. Имеется много общих черт с синдромом Клайнфелтера, однако кариотип нормальный (46XY). Оволосение на лице и в подмышечных впадинах скудное, на лобке — по женскому типу. При обследовании выявляется высокое содержание тестостерона и ЛГ в крови, что указывает на наличие резистентности к андрогенам. При гистологическом 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.

Дифференциальная диагностика проводится с синдромом Клайнфелтера. Основным методом дифференциальной диагностики является определение кариотипа. Показана заместительная терапия андрогенами. Лечение гипоспадии хирургическое.

Серголиклеточный синдром (синдром дель Кастильо) — заболевание неясной этиологии, характеризующееся отсутствием герминальных клеток семенных канальцев.

Больные по фенотипу, физическому и умственному развитию не отличаются от здоровых мужчин. Размер тестикул чаще нормальный, и пациенты обращаются к врачу по поводу бесплодия. При исследовании эякулята определяется азооспермия, а в биоптате тестикул — семенные канальцы, выстланные клетками Сертоли без зародышевого эпителия. Уровень тестостерона и гонадотропных гормонов обычно нормальный. Причины этого заболевания — микроделеция длинного плеча Y хромосомы. Также этот синдром может развиваться вследствие радиационного облучения.

Лечение мужчин с гипогонадизмом. Лечение включает оценку динамики клинических показателей, таких как оволосение лица, лобка, подмышечных впадин, появление либидо, усиление эрекции, появление эякуляции, возможность совершить половой акт. К основным направлениям терапии при симптоматическом гипогонадизме относится лечение основного заболевания. При первичном гипогонадизме проводится пожизненная постоянная заместительная терапия препаратами андрогенов, а при вторичном гипогонадизме — пожизненная постоянная заместительная терапия препаратами андрогенов и гонадотропинов.

Консервативное лечение первичного гипогонадизма проводится препаратами тестостерона. К таким препаратам относится небидо, который применяется внутримышечно по 1000 мг 1 раз в 3 мес. Данная форма препарата не приводит к росту уровня тестостерона выше физиологического и поддерживает стабильно нормальную его концентрацию в сыворотке крови в течение длительного времени при небольшом количестве инъекций (4 в год). Андрогель 1% имеет трансдермальный путь введения. Рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день примерно в одно и то же время, предпочтительно утром. Коррекция режима дозирования должна проводиться ступенчато по 2,5 г геля в день. Сустанон-250 (Омнадрен-250) вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 4 недели, у таких больных для поддержания потенции приходится вводить сустанон-250 по 1 мл каждые 3 недели. Для перорального применения может использоваться тестостерона ундеканоат (андриол) по 40 мг 3–4 раза в день после еды. Синтетическим аналогом дигидротестостерона является местеролон (провирон). Лечение провироном проводится при слабо выраженном гипогонадизме и является эффективным при олигозооспермии с недостаточностью клеток Лейдига.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм — встречается при пангипопитуитаризме, а также при изолированной недостаточно-

сти гонадотропных гормонов. Изолированная недостаточность ФСГ у мужчин не описана, однако изолированная недостаточность ЛГ не столь редкое явление (так называемый синдром «фертильных» евнухов). При этом синдроме имеется недостаточность секреции ЛГ и тестостерона, тогда как уровень ФСГ в плазме крови в пределах нормы и отмечается активный сперматогенез. Недостаток тестостерона проявляется наличием евнухоидных пропорций тела, недоразвитием полового члена и вторичных половых признаков (скудное оволосение на лице, в подмышечных впадинах и на лобке). Показано лечение андрогенами и ХГТ.

Синдром Каллманна (гипогонадотропный гипогонадизм) — состояние, при котором гипогонадизм вследствие недостаточной секреции ФСГ и ЛГ сочетается с резким нарушением или отсутствием обоняния (аносмия или 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 высокого роста, гинекомастия, 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 ФСГ и ЛГ, что указывает на первичную патологию гипоталамических центров и интактный гипофиз. Установлено, что у эмбриона нейроны обонятельного нерва и нейроны, секретирующие гонадолиберин, закладываются в области гайморовой пазухи верхней челюсти. Затем они мигрируют вверх и первые достигают области луковицы обонятельного нерва, а вторые — области гипоталамуса. Понятно, почему при синдроме Каллманна имеет место сочетание нарушения обоняния и секреции гонадолиберина. Синдром Каллманна характеризуется дефектом миграции этих двух типов нейрональных клеток. У больных с синдромом Каллманна выявлена делеция так называемого KALIG-1 гена, который локализуется на хромосоме Xp22. Этот ген «ускользает» от инактивации на X хромосоме и имеет гомолог на Y хромосоме. Учитывая, что при синдроме Каллманна первично нарушены синтез и секреция гонадолиберина, можно ожидать эффекта от терапии этим гормоном. Однако первые попытки лечения таких больных гонадолиберинотерапией оказались неутешительными из-за пониженного ответа тестикулярной ткани, что не исключает и патологию рецепторов. Лучшие результаты получены при проведении традиционной терапии го-

надотропинами или их введении с помощью дозаторов пульсирующим способом. Показана терапия андрогенами, которая в постпубертатном периоде приводит к увеличению размеров полового члена, особенно в случаях наличия микропениса с гипоспадией или без последней.

Синдром Мэддока — связан с мутацией гена DAX-1, что приводит к X-связанному идиопатическому гипогонадотропному гипогонадизму и врожденной надпочечниковой гипоплазии. Ген DAX-1, представленный на хромосоме Xp21, кодирует предполагаемый одиночный рецептор (без известных лиганд), который относится к семейству рецепторов стероидных гормонов и, вероятно, является фактором транскрипции с критической функцией в развитии системы гипоталамус-гипофиз-гонады и коры надпочечников. Мужчины с мутацией гена DAX-1 представлены идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом и врожденной гипоплазией надпочечников (первичная адренокортикальная недостаточность у детей). Ограниченные данные позволяют предположить, что идиопатический гипогонадотропный гипогонадизм может быть приобретен постнатально, но до предполагаемого начала пубертата. В противоположность больным с идиопатическим гипогонадотропным гипогонадизмом, эти пациенты имеют гипоталамическую и гипофизарную гонадотропную секреторную дисфункцию и могут также иметь существенные дефекты в сперматогенезе.

Консервативное лечение вторичного гипогонадизма направлено на стимуляцию гонад и восстановление функций всей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. При лечении используют гонадотропные препараты, синтетические аналоги гонадолиберина и препараты тестостерона.

К препаратам, обладающим активностью ЛГ, относятся профази, прегнил, ХГТ. К препаратам, обладающим ФСГ активностью, относятся метродин, гонал, пурегон. К препаратам с комбинированной активностью ФСГ и ЛГ относятся хумегон, менотропин.

При лечении больных с тяжелым гипогонадотропным гипогонадизмом рекомендуется применять сустанон-250 по 1 мл 1 раз в 4 недели внутримышечно и одновременно два гонадотропных препарата, один из которых обладает комбинированной активностью ФСГ и ЛГ (или ФСГ-активностью), а второй — ХГТ.

Стандартная схема: хумегон в дозе 150 ЕД и ХГТ в дозе 1000–1500 МЕ внутримышечно 2–3 раза в неделю. На курс используется

20 инъекций, затем проводят лечение невысокими дозами тестостерона и повторяют курс через 4–5 мес. Лечение проводят под контролем содержания в крови тестостерона, эстрадиола, пролактина и антитестикулярных антител. При повышении уровня пролактина в крови к лечению добавляют невысокие дозы бромкриптина.

У больных с дефицитом ФСГ лечение проводится хумегоном или гоналом, или пурегоном в сочетании с небольшими дозами ХГТ и после 15–20 инъекций этих препаратов, кроме определения уровней тестостерона, эстрадиола и пролактина, необходимо контролировать состав эякулята.

Ввиду того, что гипогонадотропный гипогонадизм часто обусловлен поражением гипоталамуса, в лечении этих больных применяются синтетические аналоги гонадолиберина. Эти препараты вводятся различным путем: интраназально или с помощью микроинфузий в брюшную полость. Вместе с тем наибольшую распространенность получило лечение препаратом криптокур, который вводится интраназально в дозе 200 мкг 4–5 раз в сутки в прерывистом режиме. Лечение проводится в течение 4–6 недель, чередуя с двухмесячными курсами применения гонадотропных препаратов.

Лечение больных с гипогонадотропным гипогонадизмом должно начинаться достаточно рано — с 12 лет. При позднем назначении лечения (20 лет и старше) у многих больных имеются вторичные атрофические изменения в тестикулах и стимулировать их функцию не удается.

8.4. Возрастной андрогенный дефицит

Возрастной андрогенный дефицит (ВАД) — биохимический синдром, обусловленный возрастным изменением содержания уровня тестостерона в крови.

Частота клинически выраженного ВАД мужчин старше 30 лет варьирует от 7 до 30%. В здоровой популяции мужчин средний уровень общего тестостерона в плазме существенно не меняется до возраста 50–55 лет, а затем снижается со скоростью примерно 1% в год.

Классификация ВАД

По уровню снижения секреции тестостерона:

1. Абсолютный — снижение секреции тестостерона ниже нормативных показателей (11 нмоль/л).

2. Относительный — снижение секреции тестостерона более чем 50% по сравнению с уровнем секреции в молодом возрасте при сохранении содержания тестостерона на нижней границе нормативных показателей.

По времени проявления симптомов (Вартапенов В.А. и Демченко А.Н., 1965):

1. Ранний (до 45 лет).
2. Обычный (46–60 лет).
3. Поздний (после 60 лет).

По клиническому проявлением (Вартапенов В.А. и Демченко А.Н., 1965):

1. Преимущественно с сердечно-сосудистыми проявлениями.
2. Преимущественно с нарушением функции эндокринных желез.
3. Преимущественно с мочеполовыми расстройствами.

Варианты инволюционных форм снижения половой активности мужчин (Васильченко Г.С.):

1. Вариант спокойного угасания (44,1%).
2. Экзальтационный вариант с ускоренной эякуляцией (30,1%).
3. Ажитированно-невротический вариант (25,8%).

Этиология и патогенез. Причины ВАД в настоящее время не до конца ясны. Среди причин возрастного снижения уровня андрогенов — уменьшение количества клеток Лейдига, снижение плотности рецепторов к ЛГ, уменьшение уровня ферментов синтеза тестостерона, дисрегуляция в системе гипоталамус-гипофиз, генетическая предрасположенность.

Развитие ВАД проходит два этапа. На первом этапе уровень тестостерона поддерживается в пределах физиологической потребности за счет повышенного уровня ЛГ. Эту стадию можно назвать субкомпенсаторной. В дальнейшем, ввиду прогрессирования возрастных изменений в клетках-продуцентах тестостерона, его продукция уменьшается ниже уровня минимальной физиологической необходимости, несмотря на увеличение синтеза ЛГ. Гипофизарная гиперстимуляция только ускоряет этот процесс. Развивается стадия декомпенсации.

Клиническая картина при ВАД представлена обилием жалоб. Вегетососудистые проявления представлены «горячими приливами», повышенной потливостью, сердцебиением, кардиалгиями. При психоэмоциональных нарушениях пациенты жалуются на быструю утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депресси-

ям, нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна. При трофических нарушениях отмечается сухость и дряблость кожи, появление морщин, выпадение волос, снижение мышечной массы, увеличение количества жировой ткани, возникновение остеопении. Могут отмечаться мочеполовые симптомы, которые сопровождаются ослаблением или исчезновением спонтанных и/или адекватных эрекций на фоне снижения либидо, больные жалуются на учащенное мочеиспускание, ускоренное семяизвержение. Эндокринные нарушения представлены возрастной гинекомастией, ожирением, снижением полового влечения.

При *физикальном обследовании* обращает на себя внимание атония кожи, в т.ч. в области мошонки, увеличенное количество жировой ткани, преимущественно в верхней части туловища, снижение тургора кожи, дряблость мышц, гинекомастия, дряблость яичек, уменьшение оволосения на туловище, конечностях, лобке.

При постановке диагноза ВАД необходимы тщательный сбор анамнеза и скрупулезное физическое обследование. Как правило, диагностика ВАД бывает запоздалой из-за стертости симптоматики, низкой комплаентности мужского населения и недостаточной осведомленности клиницистов. Большинство проявлений ВАД неспецифичны, однако наиболее значимый его признак — снижение или потеря сексуального влечения (либидо). Этот симптом может быть единственным проявлением недостаточности тестостерона. В ходе диагностики ВАД исследуют уровень общего тестостерона и глобулинсвязывающих половых стероидов. С учетом циркадных колебаний показателя тестостерона кровь для исследования берут утром, между 7 и 11 ч. При уровне общего тестостерона < 12 ммоль/л (3,46 нг/мл) подсчитывают индекс свободных андрогенов — ИСА (тестостерон : стероидсвязывающий глобулин $\times 100$). У молодых мужчин ИСА составляет от 70 до 100%; при его уменьшении до 50% обычно появляются признаки андрогенного дефицита. При содержании свободного тестостерона < 200 пмоль/л необходимо уточнить уровень ЛГ, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, а затем повторить измерение общего тестостерона. Однако у некоторых пациентов даже при нормальном уровне последнего отмечаются проявления ВАД, что может зависеть от повышенного содержания стероидсвязывающего глобулина. Единого

мнения о том, на каком уровне нужно поддерживать циркулирующий тестостерон в процессе заместительной терапии (с учетом ее эффективности и безопасности), нет. Считается, что необходимо стремиться к концентрации тестостерона в крови, характерной для молодых мужчин.

В терапии используются внутримышечные инъекции тестостерона энантата, тестостерона ундеканоата, трансдермальный тестостерон в виде пластыря или геля. Выбор препарата зависит от его фармакокинетики, чувствительности кожи (при аппликации), предпочтений пациента. Регулярные внутримышечные инъекции 250 мг тестостерона энантата каждые 18–28 дней поддерживают необходимый уровень препарата в крови. Недостатками подобного способа введения являются боль и дискомфорт в месте инъекции, а также повышение через 24–48 ч после инъекции уровня тестостерона выше физиологического и снижение его ниже порогового перед следующей инъекцией (подобные перепады влияют на настроение пациентов, их поведение и сексуальную функцию). Для длительной заместительной терапии разработаны пролонгированные формы тестостерона, когда одна внутримышечная инъекция 1000 мг тестостерона ундеканоата (небидо) способна нормализовать уровень тестостерона в крови в течение 3 мес. Данная форма препарата не приводит к росту уровня тестостерона выше физиологического и поддерживает стабильно нормальную его концентрацию в сыворотке крови в течение длительного времени при небольшом количестве инъекций (4 вместо 17 в год). При этом воздействие на плотность костной ткани, эритропоэз и мышечную массу соответствует таковому для остальных форм тестостерона.

Трансдермальный путь введения тестостерона (андрогель 1%) позволяет избежать его первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении пероральных андрогенных препаратов, при этом постоянная нормальная беспииковая концентрация тестостерона в плазме наблюдается в течение 24 ч. Рекомендованная доза составляет 5 г геля (т.е. 50 мг тестостерона), применяемого 1 раз в день примерно в одно и то же время, предпочтительно утром. Индивидуальная дневная доза может корректироваться врачом в зависимости от клинических и лабораторных показателей у пациентов, но не должна превышать 10 г геля в день. Коррекция режима дозирования должна проводиться ступенчато по 2,5 г геля в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу плеч, предплечий и/или живота. Не следует наносить

гель на область гениталий, так как высокое содержание этилового спирта в препарате может вызвать местное раздражение. При отмене препарата уровень тестостерона сыворотки снижается до пограничного значения через 72–96 ч, поэтому гель наиболее безопасен для лечения ВАД. Согласно рекомендациям на 2005 г. Международного андрологического общества (ISA) и Международного общества по изучению возрастных изменений у мужчин (ISSAM), следует отдавать предпочтение препаратам короткого действия, а не депо-препаратам длительного действия, из-за возможной необходимости быстрого прекращения терапии. Пациентам важно, что терапия с помощью геля неинвазивна, безболезненна, нанесение геля может производиться в домашних условиях. Местные реакции при использовании геля минимальны.

Терапия препаратами тестостерона абсолютно противопоказана при карциноме или раке предстательной железы (в том числе в стадии ремиссии). Не следует назначать тестостеронсодержащие препараты мужчинам с полицитемией, нелеченным апноэ во сне, тяжелой сердечной недостаточностью, симптомами инфравезикальной обструкции по шкале IPSS или клиническими признаками поражения нижних мочевых путей (увеличение объема остаточной мочи, уменьшение скорости мочеиспускания), указанные препараты могут применяться после устранения инфравезикальной обструкции. Препараты тестостерона не рекомендуются при увеличении объема предстательной железы, а также при подозрении на рак предстательной или молочной желез. Возраст не является ограничением для терапии тестостероном при отсутствии перечисленных выше противопоказаний.

8.5. Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция — постоянная или преходящая неспособность достигать или поддерживать достаточную эрекцию, необходимую для совершения полноценного полового акта.

До 52% мужчин в возрасте 40–70 лет имеют нарушение эрекции, тяжелые формы были отмечены у 5% лиц в возрасте до 40 лет и у 15% — в возрасте до 70 лет.

К нарушениям половой функции у мужчин относятся расстройство полового влечения (расстройство либидо), расстройство эрекции (эректильная дисфункция), расстройство эякуляции

Таблица 8.1

Классификация эректильной дисфункции

Форма эректильной дисфункции	Причина возникновения
Психогенная	Психологическая проблема (синдром ожидания неудачи)
Органическая: ♦ васкулогенная ♦ нейрогенная ♦ вследствие эндокринопатии	Осложнения основного заболевания (полинейропатия, ангиопатия, гипогонадизм); сопутствующая патология (атеросклероз, АГ)
Смешанная	Органическая патология и психологические проблемы
Медикаментозная	Прием лекарственных препаратов

(преждевременное семяизвержение, затяжные половые акты, отсутствие эякуляции), расстройство оргазма (табл. 8.1).

Диагностика эректильной дисфункции базируется на данных расспроса больного, физического и лабораторного методах исследования. При обследовании больного с эректильной дисфункцией необходимо установить механизмы нарушения эрекции и определить тактику лечения. Только всесторонний подход к диагностике и лечению половых расстройств у пациентов с эректильной дисфункцией является патогенетически обоснованным и эффективным.

Физикальное обследование включает в себя общий осмотр (масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), объем талии/объем бедер — ОТ/ОБ), оценку андрогенного статуса (определение уровней тестостерона, ЛГ, ФСГ, эстрадиола, пролактина и ТТГ, выявление симптомов гипогонадизма у мужчин). При наличии гормональных нарушений необходимо назначение соответствующего лечения. Могут быть выявлены регресс вторичных половых признаков, уменьшение тестикул, наличие истинной гинекомастии, уменьшение частоты бритья, урежение утренней эрекции и либидо. Кроме того, должны быть исследованы поля зрения, если предполагается опухоль гипофиза. Тщательно должны быть исследованы яички на наличие признаков опухоли. Эстрогенсекретирующие опухоли редко являются причиной импотенции.

Оценка сексуальной функции (с помощью специальных опросников) должна содержать оценку начала, выраженности и продолжительности эректильной дисфункции, связь с определенной

ситуацией или партнером, эффективность предпринимаемых мер по ее устранению, сохранность ночных и утренних эрекций. Необходимо проводить оценку либидо, а также оценку эякуляции.

Оценка психического статуса подразумевает проведение анкетирования и консультацию психоневролога.

Важно учитывать перенесенные и сопутствующие соматические заболевания. Так, для выявления диабетической полинейропатии необходимо определение тактильной, температурной и вибрационной чувствительности, проведение кардиоваскулярных тестов (тест Вальсальвы, ортостатическая проба и др.). Немаловажную роль играет оценка липидного спектра. При обнаружении гиперхолестеринемии, дислипидемии необходимо назначение соответствующей диеты и прием гиполипидемических препаратов (статины, фибраты).

Диагностика эректильной дисфункции включает в себя мониторинг ночных пенильных тумесценций, интракавернозное фармакодиагностическое исследование, доплерографию сосудов кавернозных тел, гормональные исследования (определение уровня тестостерона в крови, при необходимости — ЛГ, ФСГ, пролактином, эстрогены и т.д.), кавернозографию и кавернозометрию (перед оперативным лечением), электромиографию кавернозных тел, измерение кровяного давления, регистрируемого в половом члене.

Лечение больных с эректильной дисфункцией основывается на применении препаратов, улучшающих эрекцию. К ним относятся препараты для интракавернозного и интрауретрального введения (каверджект), препараты для перорального применения — силденафил (виагра) — используются за 30 мин до полового акта в дозировках 25, 50 и 100 мг, не чаще 1 раза/сут; тадалафил (сиалис) применяется независимо от приема пищи по 5, 10 или 20 мг 1 раз сутки от 30 мин до 36 ч до полового акта; варденафил (левитра) по 10, 20 мг 1 раз в сутки за 30–60 мин до полового акта; импаза, курс лечения составляет 12 недель, препарат принимают в вечернее время, через день по 1 таблетке.

Противопоказаниями для применения данных препаратов являются состояния, при которых противопоказана половая активность (тяжелая нестабильная стенокардия, недавно перенесенный инфаркт миокарда, др. тяжелая кардиальная патология, тяжелая гипотония), недавно перенесенный инсульт.

При неэффективности консервативной терапии используются *хирургические методы лечения*, которые включают в себя операции на сосудах полового члена и фаллопротезирование. Первая группа

вмешательств подразделяется на операции на венах (ограничение венозного оттока) и артериях (увеличение артериального притока) полового члена. Операции на венах могут эффективно применяться в отдельных случаях эректильной дисфункции, особенно в сочетании с таблетками для эрекции. Операции на артериях — малоэффективны и применяются все реже. Фаллопротезирование является самым радикальным из всех видов лечения эректильной дисфункции и самым эффективным методом.

8.6. Гинекомастия

Гинекомастия — состояние, характеризующееся одно- или двусторонним доброкачественным увеличением грудных желез у мужчин вследствие нарушения физиологического соотношения андрогенов и эстрогенов в организме мужчин.

Наиболее часто встречается физиологическая гинекомастия, которая наблюдается у 60–90% новорожденных, 50–70% подростков в пубертатном периоде и у 24–65% пожилых людей. Данные о распространенности патологической гинекомастии отсутствуют.

Классификация

По этиологии:

1. Физиологическая гинекомастия:
 - гинекомастия новорожденных;
 - подростковая гинекомастия (пубертатно-юношеская);
 - возрастная гинекомастия (гинекомастия пожилых).
2. Патологическая гинекомастия:
 - снижение продукции или эффективности действия тестостерона (первичный и вторичный гипогонадизм);
 - гиперпродукция эстрогенов (опухоли яичек, рак легкого, идиопатическая гиперэстрогения);
 - повышение уровня циркулирующих субстратов и увеличение активности ароматазы (заболевания надпочечников, цирроз и жировая дистрофия печени, прибавка массы тела после истощения, тиреотоксикоз);
 - другие заболевания (печеночно-клеточный рак, ХПН);
 - медикаментозная гинекомастия;
 - персистирующая пубертатная гинекомастия;
 - гиперпролактинемия.
3. Идиопатическая гинекомастия.

По локализации:

1. Односторонняя (левосторонняя, правосторонняя).
2. Двусторонняя.

По характеру развития ткани в области грудных желез:

1. Истинная (развитие железистой ткани).
2. Ложная (развитие жировой ткани).

Клиническая картина представлена жалобами на увеличение грудных желез и их болезненность (указывает на быстрое и недавнее увеличение грудных желез), снижение либидо, ухудшение эрекции, уменьшение яркости оргазма, раздражительность, склонность к депрессии, снижение способности к концентрации внимания, нарушение сна, мышечную слабость.

При *физикальном обследовании* больных с гинекомастией обращает на себя внимание увеличение грудных желез (одно- или двустороннее), болезненность при пальпации грудных желез, снижение мышечной массы, уменьшение полового оволосения, уменьшение размеров и плотности яичек (при гипогонадизме), кроме случаев синдрома Клайнфелтера, при котором яички имеют повышенную плотность.

При физиологической (пубертатной) гинекомастии проведения лабораторной и инструментальной диагностики не требуется, проводится повторный осмотр через 6 мес. Обязательное обследование показано больным в тех случаях, когда размер грудной железы больше 5 см (макромастия), когда увеличение грудных желез является болезненным или недавно возникшим, при их прогрессирующем росте, когда имеются признаки злокачественного процесса (плотная, малоподвижная опухоль грудной железы, увеличение регионарных лимфоузлов).

Диагностика. Лабораторная диагностика включает в себя оценку уровней АСТ, АЛТ, ЩФ, γ -глутамилтранспептидазы, билирубина, креатинина в крови. При наличии патологии печени или почек данные показатели будут повышены. Уровень тестостерона в крови будет снижен при наличии первичного или вторичного гипогонадизма. Повышение уровня эстрадиола в крови отмечается при эстрогенпродуцирующих опухолях яичек и надпочечников, при идиопатической гиперэстрогемии. Повышение уровня ХГТ в крови выявляется при герминомах тестикулярной или внегонадной локализации.

Важным методом диагностики являются инструментальные методы исследований. Так, при УЗИ грудных желез (выполняется у всех больных) определяется наличие железистой ткани. УЗИ

яичек (при повышении уровня ХГТ или эстрадиола) дает возможность диагностики новообразования яичка. Маммография (выполняется при подозрении на наличие рака грудных желез) определяет наличие опухолевого образования при раке грудной железы. Биопсия опухолевого образования (выполняется при подозрении на наличие рака грудных желез) определяет цитологические признаки злокачественного образования при раке грудной железы. КТ надпочечников (при подозрении на эстрогенсекретирующую опухоль надпочечников) диагностирует признаки новообразования при гормонально-активной опухоли надпочечников.

Лечение зависит от этиологической формы и длительности гинекомастии, а также от выраженности клинической симптоматики. Физиологическая (пубертатная) гинекомастия лечения не требует, так как спонтанно разрешается в течение 1–3 лет у 90% лиц (увеличение грудных желез более 4 см обычно не сопровождается полным регрессом гинекомастии). Медикаментозная гинекомастия в большинстве случаев спонтанно разрешается после отмены лекарственного препарата. Бессимптомная идиопатическая гинекомастия обычно также лечения не требует. При больших размерах и длительном (более года) анамнезе гинекомастии с развитием фиброза железистой ткани проводится оперативное лечение. Лечение патологической гинекомастии включает хирургическое удаление железистой ткани (при больших размерах и длительном анамнезе гинекомастии) и/или устранение причинного фактора (андроген/эстрогенпродуцирующие опухоли, эндокринного заболевания, патологии почек, печени и т.д.). При раннем выявлении патологической гинекомастии назначается медикаментозная терапия (андрогены, антиэстрогенные препараты) с целью восстановления физиологического соотношения между активностью андрогенов и эстрогенов в организме. Медикаментозное лечение включает в себя использование пероральных препаратов в случаях диагностики гипогонадизма (местеролон по 25 мг 1–3 раза в сутки, в течение 3 мес.) или инъекционные (тестостерона ундеканат (небидо) 1000 мг 1 раз в 3 мес., внутримышечно) андрогенные препараты. При умеренно выраженной гинекомастии и длительности анамнеза менее года эффективность терапии андрогенами составляет 50–60%. При гиперэстрогении применяют кломифен в дозе 50–100 мг/сут длительностью до 6 мес. (полная нормализация размеров грудных желез наблюдается в 50% случаев и частичная у 20% больных) или тамоксифен в дозе 10–20 мг 2 раза в день, длительностью до 3 мес. (устранение гинекомастии отмечают до 80% пациентов).

Хирургическое лечение выполняется при макромастии, длительном анамнезе, неэффективности консервативной терапии, у больных с синдромом Клайнфелтера (с целью профилактики развития рака грудной железы). Производится радикальное удаление ткани грудных желез с обязательным гистологическим исследованием (рак грудной железы составляет 0,7% от общего числа карцином у мужчин). При макромастии может понадобиться выполнение кожной пластики. Осложнения хирургического лечения гинекомастии включают образование гематомы (самое частое), изменение контуров груди и асимметрию сосков/ареол, инфекционные осложнения, некроз соска/ареолы, снижение чувствительности сосков/ареол.

Тестовые задания к главе 8

1. Лабораторная оценка сперматогенной функции основывается на:
 1. Определении ФСГ сыворотки крови
 2. Определении ЛГ сыворотки крови
 3. Определении уровня тестостерона сыворотки крови

Правильный ответ: 1

2. К первичному врожденному гипогонадизму относятся:
 1. Синдром Каллманна
 2. Синдром Паскуалини
 3. Анорхизм
 4. Опухоли яичек

Правильный ответ: 3

3. К соматогенным проявлениям андрогенной недостаточности относятся:
 1. Жировое распределение по женскому типу
 2. Отсутствие оволосения на лице и пониженное на теле
 3. Низкий голос
 4. Увеличение размеров предстательной железы

Правильный ответ: 1, 2

4. Возрастной андрогенный дефицит — это:
 1. Синдром, обусловленный возрастным изменением содержания ФСГ в сыворотке крови
 2. Синдром, обусловленный возрастным изменением содержания ЛГ в сыворотке крови

3. Синдром, обусловленный возрастным изменением содержания тестостерона в сыворотке крови
4. Синдром, обусловленный возрастным изменением содержания пролактина в сыворотке крови

Правильный ответ: 3

5. Диагностика физиологической гинекомастии основывается:
 1. На данных КТ
 2. На лабораторных данных
 3. Проведение диагностики не требуется, проводится повторный осмотр через 6 месяцев

Правильный ответ: 3

6. Повышение уровня тестостерона в крови наблюдается при:
 1. Идиопатическом преждевременном половом созревании
 2. Первичном и вторичном гипогонадизме
 3. У больных с ожирением
 4. Синдроме Каллманна

Правильный ответ: 1

7. Увеличение секреции ЛГ наблюдается:
 1. При пангипопитуитаризме
 2. При синдроме Клайнфелтера
 3. У больных с краниофарингиомой
 4. У лиц с адипозогенитальной дистрофией

Правильный ответ: 2

8. Астенозооспермия — это:
 1. Отсутствие сперматозоидов в эякуляте
 2. Менее 20 млн/мл сперматозоидов
 3. Менее 40% подвижных сперматозоидов
 4. Более 50% аномальных сперматозоидов

Правильный ответ: 3

9. Консервативное лечение первичного гипогонадизма проводится препаратами:
 1. Тестостерона
 2. Обладающими активностью ЛГ
 3. Обладающими активностью ФСГ
 4. С комбинированной активностью ФСГ и ЛГ

Правильный ответ: 1

10. Снижение продукции ФСГ в крови характерно для:

1. Хромофобной аденомы гипофиза
2. Вторичного гипогонадизма
3. Первичного гипогонадизма
4. Физиологической гинекомастии

Правильный ответ: 2

ОЖИРЕНИЕ

(в соавт. с *С.В. Кадиным*)

Ожирение — это хроническое рецидивирующее эпидемическое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме и приводящее к развитию сопутствующих заболеваний и осложнений, прогрессирующих с нарастанием избыточной массы тела.

В норме у мужчин процент жира в теле составляет 15–20%, а у женщин примерно 25–30%. При ожирении процент жира в организме у мужчин превышает 25%, у женщин — 35%.

В настоящее время в возрасте после 40 лет ожирение в той или иной степени выраженности имеет место у 40–60% населения, распространенность ожирения увеличивается как в промышленно развитых странах, так и в странах так называемого «третьего мира». Согласно заключению экспертов ВОЗ, в мире насчитывается 300 млн людей, страдающих ожирением, и 750 млн людей с избыточной массой тела.

В России около 30% лиц трудоспособного возраста, т.е. в среднем каждый третий, страдает ожирением и 25% имеют избыточную массу тела.

Избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голодание и инфекционные заболевания.

Этиология и патогенез. Ожирение является полиэтиологическим заболеванием. Большая распространенность этого заболевания

в наше время обусловлена многими факторами — значительным увеличением потребления высококалорийной пищи, заметным снижением физической активности, уменьшением общих энергозатрат организма, связанных с повышением уровня жизни (так называемое состояние хронической гипокинезии), автоматизацией производства, развитием транспорта, изменением уклада жизни населения, генетической предрасположенностью, нарушением функции эндокринной системы, воздействием некоторых лекарственных препаратов.

Обязательным фактором патогенеза ожирения является нарушение баланса между интенсивностью липогенеза и липолиза с относительным преобладанием процессов липогенеза. Пищевое поведение управляется ядрами вентромедиального и вентролатерального гипоталамуса, путем прямых и обратных сигнальных взаимодействий между гипоталамусом и жировой тканью. Центр голода расположен в вентролатеральном отделе гипоталамуса, при стимуляции его у животных возникают импульсы на потребление пищи. Центр насыщения располагается в вентромедиальном отделе гипоталамуса, при разрушении этих ядер животные испытывают постоянную гиперфагию, потребление пищи увеличивается, и вес быстро нарастает. Помимо ядер гипоталамуса в регуляции пищевого поведения участвуют и другие отделы ЦНС.

Наиболее часто развитие ожирения происходит по причине переядания. При переядании постепенно развивается адаптация центра насыщения к более высоким уровням глюкозы, инсулина, лептина. В результате снижается его чувствительность к стимулирующим влияниям и, как следствие, недостаточное торможение центра голода при приеме больших количеств пищи. Качественный состав пищи играет важную роль в развитии ожирения. Согласно современным представлениям, ожирение прогрессирует в том случае, если масса съеденного жира превосходит возможности организма по его окислению.

Установлено, что лица, страдающие ожирением, менее физически активны, чем лица с нормальным весом. В связи с этим развитие ожирения возможно у людей с пониженной физической активностью даже при нормальном употреблении пищи.

Влияние наследственности на развитие ожирения доказываются многими исследованиями. Статистические данные свидетельствуют, что ожирение у детей худых родителей развивается в 14%

случаев, по сравнению с 80% — если оба родителя имеют избыточную массу тела, причем ожирение может развиваться не обязательно с детства, возможность его развития сохраняется на протяжении всей жизни. Согласно В.Г. Баранову (1985), при избытке массы тела у обоих родителей ожирение наблюдается в 80% случаев у потомства, при ожирении одного из родителей — у 40%, при его отсутствии — только у 10%. Механизм наследования, вероятнее всего, полигенный.

В 1994 г. был открыт пептидный гормон белой жировой ткани — лептин с молекулярной массой 16 тыс. кДа. Лептин является продуктом экспрессии *ob*-гена, представленного в основном в адипоцитах белой жировой ткани. Уровень лептина в сыворотке крови отражает суммарный энергетический резерв жировой ткани и может изменяться при кратковременных нарушениях энергетического баланса и изменениях концентрации некоторых цитокинов и гормонов, циркулирующих в крови. Связывание лептина со специфическими рецепторами в гипоталамусе изменяет экспрессию ряда нейропептидов, регулирующих нейроэндокринную функцию, потребление и расход энергии в организме. Действие лептина связано с активацией специфического лептинового рецептора. Рецепторы располагаются в различных областях мозга, включая гипоталамус, мозжечок, кору, гиппокамп, сосудистые сплетения и эндотелий мозговых капилляров.

Перечень известных в настоящее время гуморальных факторов, оказывающих влияние на аппетит и регуляцию пищевого поведения, указан в таблице 9.1.

Классификация ожирения. Существуют различные классификации ожирения, основанные на характере распределения жировой ткани, морфологических особенностях жировой ткани.

Классификация ожирения в зависимости от этиологии

Классификация В.Г. Баранова (1977):

- I. Спонтанное (эссенциальное) или первичное ожирение. Первичные факторы его возникновения еще полностью не изучены.
- II. Вторичное (симптоматическое) ожирение — следствие различных первичных патологических процессов, таких как СИК, гипотиреоз, органический гиперинсулинизм, адипозогенитальная дистрофия, заболевания ЦНС, опухоли и травмы, воспалительные повреждения определенных отделов гипоталамуса.

Таблица 9.1

**Пептиды, моноамины и метаболиты,
влияющие на аппетит и пищевое поведение**

Стимулирующие	Угнетающие
Нейропептид Y	Лептин
Динорфин	Адипонектин
β -касоморфин	Соматостатин
β -эндорфин	Апопротеин А IV
Галанин	Бомбезин
Меланинконцентрирующий гормон (МСГ)	Кальцитонин
Орексины А и В	Холецистокинин
Грелин	Кортиколиберин
Соматолиберин (низкие дозы)	Энтеростатин
Соматостатин (низкие дозы)	Глюкагон и GLP-1
Агути-связанный пептид (Ag RP)	Нейротензин
Колхицин	Про-опиомеланокортин (ПОМС)
Прокаин	α -Меланостимулирующий гормон (α -МСГ)
Флоризин	Окситоцин
Мегестрол	Тиролиберин
Медроксипрогестерон	Урокортин
	Вазопрессин
	Пептид YY
	Оксинтомодулин
	5-гидрокситриптофан
	Норадреналин
	Дофамин
	Серотонин

В таких случаях в диагнозе указывается сначала основное заболевание, а затем указывается наличие ожирения.

В 2004 г. предложена новая этиопатогенетическая классификация ожирения (Мельниченко Г.А., Романцева Т.И., 2004), более удобная для практической работы.

1. Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):
 - 1.1. Гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип).
 - 1.2. Андроидное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).

2. Симптоматическое (вторичное) ожирение:
 - 2.1. С установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением).
 - 2.2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского—Пехкранца—Фрёлиха).
 - 2.2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур.
 - 2.2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания.
 - 2.2.3. На фоне психических заболеваний.
 - 2.3. Эндокринное.
 - 2.3.1. Гипотиреоидное.
 - 2.3.2. Гипоовариальное.
 - 2.3.3. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы.
 - 2.3.4. Заболевания надпочечников.
 - 2.4. Ятрогенное (обусловленное приемом лекарственных препаратов).

Длительное время для расчета идеальной массы тела использовалась формула Брока, согласно которой идеальная масса тела (выраженная в килограммах) равна росту (выраженному в сантиметрах) минус 100.

В 1995 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала классифицировать классы ожирения по ИМТ.

Индекс массы тела рассчитывается по формуле: масса тела человека (m), выраженная в килограммах, деленная на величину роста (h), выраженную в метрах и возведенную в квадрат.

$$\text{ИМТ} = m / h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

- | | |
|-----------|--|
| I класс | — легкое ожирение (ИМТ 30–34,9 кг/м ²). |
| II класс | — умеренное ожирение (ИМТ 35–39,9 кг/м ²). |
| III класс | — выраженное ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м ²). |
| IV класс | — суперожирение (ИМТ ≥ 50 кг/м ²). |

Нормальный ИМТ колеблется от 18,5 до 24,5 кг/м². Показатель ИМТ может быть недостоверным для молодых пациентов с развитой мышечной системой, для пожилых людей с отеками, детей с незаконченным периодом роста, беременных женщин. При снижении массы безжировых тканей, особенно у пожилых людей, ИМТ может оказаться низким даже при ожирении.

Большое клиническое значение придают андройдному (абдоминальному, или висцеральному, или туловищному, или верхнему) ожирению. При этом типе ожирения у мужчин и женщин

значительно чаще имеется риск возникновения осложнений в виде ИБС, АГ, чем при гиноидном или глутеофеморальном, или нижнем, или периферическом типе ожирения. Для определения типа ожирения используется вычисление соотношения окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ). Абдоминальный тип ожирения диагностируется у женщин при коэффициенте соотношения туловище/бедра (Т/Б) больше 0,8–0,82, у мужчин — больше 0,9–1 (табл. 9.2).

Показателем риска развития метаболических осложнений ожирения является величина окружности талии (ОТ), что в настоящее время используется чаще, чем соотношения окружности талии к окружности бедер. Риск развития метаболических осложнений повышен при окружности талии у женщин ≥ 80 см, у мужчин ≥ 94 см и высокий при ОТ у женщин ≥ 88 см, у мужчин ≥ 102 см.

Клиническая картина. Больные с ожирением I–II класса часто не предъявляют жалоб. Иногда больных беспокоит избыточное отложение жира из косметических соображений. При ожирении III–IV класса спектр жалоб различен. Пациенты жалуются на одышку, сначала наступающую во время физических нагрузок, а затем при подъеме по лестнице и ходьбе. Больных также беспокоят головные боли, боли в области сердца, боли в суставах нижних конечностей, хронические запоры. Часто больные могут предъявлять жалобы на нарушения менструального цикла, бесплодие у женщин, понижение потенции у мужчин.

Кожа и подкожно-жировая клетчатка. У больных ожирением наблюдаются разнообразные изменения кожи. У лиц с легкими формами ожирения кожа не имеет каких-либо специфических изменений. При наличии более тяжелых степеней может возникать значительная потливость в области кожных складок.

Таблица 9.2

Критерии андроидного и гиноидного ожирения по соотношению окружность талии и бедер

	Тип ожирения	
	туловищное	периферическое
Соотношение окружности талии к окружности бедер	Женщины ОТ/ОБ > 0,85	Женщины ОТ/ОБ < 0,84
	Мужчины ОТ/ОБ > 1	Мужчины ОТ/ОБ < 1

Тургор кожи различен и определяется возрастом. Возникают полосы, похожие на *striae gravidarum*, так называемые *striae distendae*, чаще выявляющиеся в области молочных желез, нижних отделах живота, бедрах, ягодицах.

У части женщин выявляется гирсутизм. Нередко у лиц с ожирением можно наблюдать на коже мелкие венозные расширения — телеангиоэктазии, развивающиеся вследствие застойного кровообращения в сосудистой сети кожи и подкожной клетчатке. Наблюдаются также скрытые или явные отеки в области нижних конечностей, иногда пастозность кожи лица, что обусловлено лимфостазом.

Костно-суставная система. У лиц с ожирением часто наблюдаются патологические изменения опорно-двигательного аппарата. В большей степени в процесс вовлекаются крупные суставы нижних конечностей — тазобедренный, коленный, позвоночник. Имеется повышенная склонность к артрозам в связи с более высокой нагрузкой на суставы и связочный аппарат. Нередко развиваются моно- и полиартриты.

При значительном ожирении проявляются выраженные нарушения строения позвоночника и изменения скелета. Позвоночник становится малоподвижным, теряет гибкость, формируются грыжи межпозвоночных дисков. Из-за большой массы живота, который оттягивает поясничную часть позвоночника, развивается поясничный лордоз, что способствует подъему ребер и формированию бочкообразной грудной клетки. За этим могут последовать уплощение диафрагмы и вторичная эмфизема. У некоторых больных диагностируют выраженный остеопороз. Чаще, чем у людей с нормальной массой тела, встречаются переломы костей. Помимо этого, встречаются нарушения связочного аппарата, проявляющиеся растяжением связок.

Сердечно-сосудистая система. При ожирении наиболее часто встречаются симптомы, обусловленные патологическими изменениями сердечно-сосудистой системы. Среди основных факторов сердечно-сосудистых заболеваний важная роль отводится избыточной массе тела. У больных ожирением довольно рано наблюдаются изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, характеризующиеся с одной стороны дистрофическими изменениями мышцы сердца, а с другой — явлениями периферического и коронарного атеросклероза. Деятельность сердца при выраженных жировых отложениях затрудна.

У лиц с ожирением положение и размеры сердца отличаются от нормы. Сердце располагается поперечно, поскольку имеет место высокое стояние диафрагмы, размеры сердца больше обычных, что может отражаться на ЭКГ и при рентгенографии грудной клетки. Установлено, что увеличение веса на каждые 10 кг сопровождается повышением систолического АД на 3 мм и диастолического на 2 мм.

При ожирении часто встречаются ранние атеросклеротические изменения сосудов. В развитии ожирения и атеросклероза имеются общие этиологические факторы. Гиперлипидемия и часто возникающая у больных ожирением артериальная гипертензия способствуют раннему развитию общего и коронарного атеросклероза, возникновению стенокардии, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности.

Дыхательная система. Исследования системы дыхания у тучных людей показывают, что при ожирении происходит ухудшение показателей функции внешнего дыхания. В 1955 г. был описан гиповентиляционный синдром Пиквика, характеризующийся высокой степенью ожирения, сонливостью, периодическим дыханием, постоянным чувством утомления, цианозом, полицитемией. Главной причиной гиповентиляционного синдрома служит постепенное ограничение респираторных движений. В силу чрезмерного отложения жира в передней брюшной стенке повышается внутрибрюшное давление, формируется высокое стояние диафрагмы, ограничение ее подвижности, дыхание становится поверхностным.

Нарушение функции органов дыхания, ограничение объема дыхательных движений, повышенная потливость способствуют развитию различных воспалительных заболеваний бронхолегочной системы. При ожирении часто встречаются бронхиты, трахеиты, ларингиты, эмфиземы легких, очаговые пневмонии, пневмосклероз.

Из показателей функции внешнего дыхания наиболее часто и значительно уменьшается резервный объем выдоха и максимальная вентиляция легких, жизненная емкость легких у большинства больных ожирением имеет тенденцию к уменьшению.

Важным клиническим проявлением при ожирении является синдром ночного апноэ. Во время сна у тучных людей происходит кратковременная остановка дыхания, которая может повторяться несколько раз. Вследствие гипоксии мозга сон у тучных людей но-

сит прерывистый характер что, в свою очередь, обуславливает повышенную сонливость в дневное время.

Желудочно-кишечный тракт. Больные ожирением предрасположены к хроническому и острому панкреатиту с ферментативной недостаточностью, хроническому холециститу, желчнокаменной болезни, колитам, жировой дистрофии. При рентгенологическом исследовании часто диагностируют дилатацию и опущение желудка. Нередко у больных ожирением выявляют гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь. Появление симптомов данной патологии объясняют повышенным расслаблением нижнего пищеводного сфинктера, а также увеличением внутрибрюшного давления. Вследствие недостаточного окисления высших жирных кислот при высокой активности мобилизации жира из депо возникает жировая дистрофия печени. При этом имеет место стойкое снижение содержания гликогена в печени и нарушение его образования. В развитии желчнокаменной болезни ведущее место отводят расстройствам холестерина обмена. Одними из факторов, ведущих к застою желчи, называют дискинезию желчных путей и нарушение оттока желчи. По рентгенологическим и ультразвуковым данным желчный пузырь располагается высоко, двигательная и концентрационная функция его нарушены.

Мочевыделительная система. У тучных людей часто появляются признаки задержки воды в организме. Полагают, что этому способствует гиперсекреция АДГ и альдостерона, которая вызывает задержку жидкости. Почти у половины больных ожирением выявляются признаки понижения концентрационной функции почек, у многих больных была отмечена никтурия, протеинурия.

Эндокринная система. У тучных людей могут выявляться признаки нарушения углеводного обмена в виде нарушения гликемии натощак, а при проведении глюкозотолерантного теста уровень гликемии может достигать 11 ммоль/л.

Ожирение влияет на функциональную активность половых желез. У девочек-подростков с ожирением бывает либо позднее, либо раннее менархе. У тучных женщин репродуктивного возраста менструальный цикл нерегулярный. Нарушения менструального цикла в виде дисфункциональных маточных кровотечений в различном возрасте, олиго- и аменорея встречаются чрезвычайно часто. У мужчин с ожирением выявляется низкий уровень тестостерона, усилено периферическое превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон, которое может вести к раз-

виту гинекомастии. При исследовании тестикулярного аппарата у мужчин отмечено уменьшение и дистрофия яичек. Предстательная железа бывает несколько увеличена и уплотнена. Нередко отмечается снижение либидо и потенции.

Нервная система и психический статус. У пациентов с выраженным ожирением, как правило, нарушена поведенческая сфера. Это касается, прежде всего, пищевого поведения, то есть отношения субъекта к процессу питания, выраженного в действии. Выделяют следующие типы нарушения пищевого поведения у больных с ожирением:

1. Экстернальное пищевое поведение — повышенная реакция больных на внешние стимулы, такие как, например, вид пищи или реклама пищевых продуктов.
2. Эмоциогенное пищевое поведение — гиперфагическая реакция на стресс и эмоциональное переедание, которое в пароксизмальной форме может быть представлено компульсивным пищевым поведением или синдромом ночной еды.
3. Ограничительное пищевое поведение — избыточные пищевые самоограничения и бессистемные строгие диеты, сменяющиеся периодами переедания и интенсивным набором веса.

У лиц с ожирением на ранних стадиях заболевания в результате нарушения обменных процессов развиваются функциональные расстройства коры головного мозга. У больных отмечаются головные боли, головокружение, снижение памяти, сонливость днем и бессонница ночью, быстрая умственная утомляемость. У 35–50% больных с более выраженным ожирением встречаются те или иные психические нарушения: депрессивные, тревожно-фобические, обсессивно-компульсивные, ипохондрические расстройства.

К нарушениям периферической нервной системы при ожирении относят острые и подострые невралгии, невриты, радикулиты, спондилиты, спондилоартрозы и т.д. Нередко отмечаются нарушения чувствительности, потоотделения, вегетативные расстройства.

Лечение. В настоящее время применяются следующие методы лечения ожирения: немедикаментозное, медикаментозное и хирургическое.

Основными целями терапии являются: достижение оптимальной массы тела, профилактика развития сопутствующих ожирению заболеваний, поддержание достигнутой массы тела и адекватный

контроль сопряженных ожирению нарушений, улучшение качества и увеличение продолжительности жизни больных.

Принципы рационального питания. В настоящее время принята методика поэтапного снижения веса. Отмечено, что снижение веса на 5–10% от исходной массы тела приводит к клинически значимому улучшению состояния больного, нормализации гормональных и метаболических показателей и увеличению продолжительности жизни. Для снижения массы тела необходимо ограничить поступление энергии с пищей на 500–600 ккал/сут или, по крайней мере, на 20% по сравнению с привычной для данного пациента величиной, которая определяется путем анализа пищевого дневника.

На первых этапах лечения чаще всего энергетическую ценность рациона поэтапно снижают на 300–500 ккал для того, чтобы пациент постепенно привыкал к гипокалорийной диете. Через 3–6 мес., после снижения массы тела на 5–15%, проводят пересчет суточного калоража. Это необходимо для последующего удержания веса в течение 6–9 мес. Суточная калорийность для женщин не должна быть менее 1200, а для мужчин — 1500 ккал. Этот дефицит энергии обеспечит снижение массы тела на 0,5–1 кг в неделю.

При наличии тяжелой степени ожирения или мотивации на быстрое похудание, в отдельных случаях используют очень низкокалорийные диеты с энергетической ценностью 500–800 ккал и менее, а также разгрузочно-диетическую терапию. Голодание для лечения ожирения не рекомендуется. Низкокалорийная диета назначается больным не более чем на 2 мес. строго под наблюдением врача, желательно в условиях стационара с дополнительным приемом витаминов и микроэлементов.

Голодание и длительное применение очень низкокалорийных диет приводят к потере мышечной массы, а также снижению интенсивности основного обмена за счет уменьшения синтеза ЩЖ реверсивного T₃. Это обуславливает быстрое восстановление исходной массы тела и ее дальнейшее увеличение после окончания диетотерапии. 95% голодающих набирают после выхода из голодания вес выше исходного из-за снижения основного обмена и улучшения усвоения даже уменьшенных порций пищи.

В настоящее время большинство ученых признает оптимальным при ожирении длительное использование диет с умеренно пониженной энергетической ценностью. При этом потеря массы тела происходит медленно, но пациент меняет стереотип питания,

пищевое поведение, что в дальнейшем помогает сохранить достигнутые результаты.

Рекомендуемое в настоящее время распределение основных компонентов пищи в суточном рационе: углеводы — 55–60%, с ограничением продуктов с высоким гликемическим индексом; белки — 15–20%; жиры — 25–30%.

Количество белков в рационе повышают по сравнению с физиологической нормой, чаще всего из расчета 1–1,5 г/кг идеальной массы тела. Это необходимо для сохранения мышечной массы тела, поддержания активности ферментов липолиза и профилактики жировой дистрофии печени. Половина белков должна быть животного происхождения, половина — растительного. Оптимальным также является умеренное ограничение жиров за счет животных (26–30% суточной энергетической ценности). При организации недельного ритма питания может оказаться полезным использование разгрузочных дней 1–2 раза в неделю (молочных, кефирных, рисово-компотных, арбузных и др.).

Важной составляющей программы снижения массы тела является увеличение физической активности, это приводит к повышению энергозатрат, способствует снижению массы тела и позволяет добиться: уменьшения массы жировой ткани и объема висцерального жира; увеличения мышечной массы; повышения чувствительности к инсулину; нормализации показателей углеводного и липидного обменов; улучшения физического и психоэмоционального состояния. Наиболее эффективными являются аэробные упражнения: ходьба, бег, плавание, езда на велосипеде, лыжи, прыжки на скакалке.

Медикаментозная терапия. Медикаментозная терапия ожирения применяется только в комплексной программе снижения веса для повышения эффективности диетических мероприятий, при необходимости более быстрого снижения массы тела у данного пациента, и носит только вспомогательный характер. Если отмечается эффективность лечения диетой в сочетании с физиотерапевтическими методами лечения и физическими упражнениями, то от назначения медикаментозных препаратов следует воздержаться из-за возможных побочных эффектов, связанных с их применением.

Фармакотерапия может быть рекомендована всем больным с ИМТ 30 кг/м² и выше, если снижение массы тела за 3 мес. диетического лечения менее 10% от исходной массы тела; больным с ИМТ 27 кг/м² и более при абдоминальной форме ожирения, при

наследственной предрасположенности к СД 2-го типа, сердечно-сосудистым заболеваниям, в сочетании с факторами риска или при верифицированных сопутствующих заболеваниях — дислипидемии, гиперинсулинемии, СД 2-го типа, артериальной гипертензии, если снижение массы тела за 3 мес. лечения диетой составило менее 7% от исходной массы тела или если есть необходимость быстрого понижения массы тела, например для выполнения плановой операции. Противопоказаниями к фармакотерапии ожирения являются детский возраст, возраст старше 65 лет, беременность, лактация, побочные эффекты в анамнезе от подобных препаратов, одновременное применение препаратов сходного действия.

Классификация препаратов для лечения ожирения

- I. *Препараты центрального действия* (анорексигенные средства, снижающие потребление пищи).
 1. Препараты адренергического механизма действия. Группа амфетамина (фепранон, тилинал, анорекс, дезопимон). Препараты тормозят чувство голода, действуя на центральные норадренергические и дофаминергические системы, на центр насыщения гипоталамуса. К препаратам амфетаминоподобного действия относятся мазиндол (теронак), фентермин, диэтилпропион гидрхлорид, фенилпропаноламин (тримекс).
 2. Препараты серотонинергического действия. Эти препараты тормозят обратный захват серотонина и повышают его освобождение, избирательно тормозят потребление углеводов, не влияя на потребление белков, снижают гиперфагию. Они отличаются от других препаратов тем, что не стимулируют адренергическую систему. Антидепрессанты флуоксетин, флувоксамин не относятся к группе препаратов для лечения ожирения, но обладают побочным эффектом в плане снижения массы тела.
 3. Препараты серотонинергического и адренергического действия: Сибутрамин (меридиа, *reductil*).
 4. Термогенные препараты: подгруппа эфедрина (эфедрин, фетанол); психоаналептики (кофеин); комбинированные препараты эфедрина и кофеина.
- II. *Препараты периферического действия*.
 1. Бигуаниды (метформин). Препараты повышают утилизацию глюкозы периферическими тканями, понижают

- глюконеогенез, вызывают слабый аноректический эффект, улучшают липидный спектр крови.
2. Ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат), блокирующие всасывание жиров в ЖКТ.
 3. Препараты, снижающие всасывание углеводов и других соединений (акарбоза, полифепан, гуарем, липобай).
 4. Препараты-сенситайзеры (тиазолидиндионы), повышающие чувствительность к инсулину и снижающие инсулинорезистентность.

III. *Гормональные препараты*, их аналоги, агонисты и антагонисты, влияющие на регуляцию массы тела: препараты гормона роста, лептин, ГПП-1, агонисты холецистокинина и др.

В настоящее время в клинической практике в России применяются только несколько препаратов для лечения ожирения: сибутрамин (меридиа) и орлистат (ксеникал). В последнее время получены неплохие результаты при применении метформина, особенно при наличии метаболического синдрома.

Хирургические методы лечения. Особые трудности представляет лечение морбидного ожирения при ИМТ 40 кг/м² и более, когда обычные методы лечения, включая и медикаментозную терапию, не дают эффекта. У лиц с тяжелым ожирением риск смертности от разных причин повышается в 6–12 раз.

Хирургическое лечение может быть показано:

1. Пациентам с ИМТ более 40 кг/м² и/или с избытком массы тела более 45 кг по сравнению с идеальной массой тела для данного возраста и пола.
2. Пациентам с ИМТ 35–40 кг/м² с серьезными сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время многие операции проводятся лапароскопически, что существенно уменьшает послеоперационную летальность. К стандартным оперативным вмешательствам относятся операции на тонкой кишке (еюноколоношунтирование, еюноилеошунтирование), операции на желудке (гастропластика, бандажирование желудка), комбинированные хирургические методики (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование и др.). Большую популярность получил малоинвазивный метод лечения — имплантация эндогастрального баллона с помощью эндоскопа. Липосакция для лечения выраженного ожирения не применяется, чаще ее применяют для моделирования фигуры при небольшом избытке массы тела.

Бариатрические операции дают возможность снизить избыточную массу тела на 25–50% в течение 1–2 года после операции, но нередко сопровождаются специфическими осложнениями: расхождение ран, недостаточность анастомозов с возможностью развития медиастенитов и перитонитов. Могут развиваться стриктура желудка, эрозии и язвы, послеоперационная диарея, стеаторея, мальабсорбция, демпинг-синдром. У части больных операции на желудке могут приводить к постоянным рвотам, способствовать развитию метаболического алкалоза. Пациенты склонны к развитию у них недостаточности витамина В₁₂, фолиевой кислоты, микроэлементов, кальция, калия, магния, железа. Отдаленными последствиями операции могут быть энтериты, артропатии, цирроз печени, желче- и мочекаменная болезнь, метаболическая энцефалопатия.

Общий алгоритм лечения избыточной массы тела и ожирения представлен на рис. 9.1.

Профилактика. Выделяют первичную, вторичную и третичную профилактику ожирения. Первичная профилактика включает в себя рациональное питание с уменьшением продуктов, богатых жирами в пище, усиление физической активности, соблюдение программы формирования здорового образа жизни. Вторичная профилактика при ожирении направлена на своевременную диагностику избыточной массы тела или ожирения, проведение комплексного лечения для снижения массы тела и предупреждения прогрессирования ожирения. Третичная профилактика при ожирении заключается в лечении сопутствующих ожирению заболеваний и их осложнений для предотвращения инвалидизации и прогрессирования снижения качества жизни больных.

Прогноз. Ожирение ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. При ИМТ 25–28,9 кг/м² относительный риск развития ИБС у данного пациента составляет 1,72. Риск прогрессивно повышается в соответствии с увеличением ИМТ. Поэтому при ИМТ более 33 кг/м² относительный риск — 3,44. Особенно высокий риск развития сопутствующих заболеваний, таких как СД и сердечно-сосудистые заболевания, отмечается у лиц с абдоминальным типом ожирения. Появление и прогрессирование связанных с ожирением заболеваний может приводить к снижению трудоспособности, инвалидности, преждевременной смертности. У пациентов с морбидным ожирением продолжительность жизни сокращается на 7–10 лет, а смертность от разных причин увеличивается в 6–12 раз.

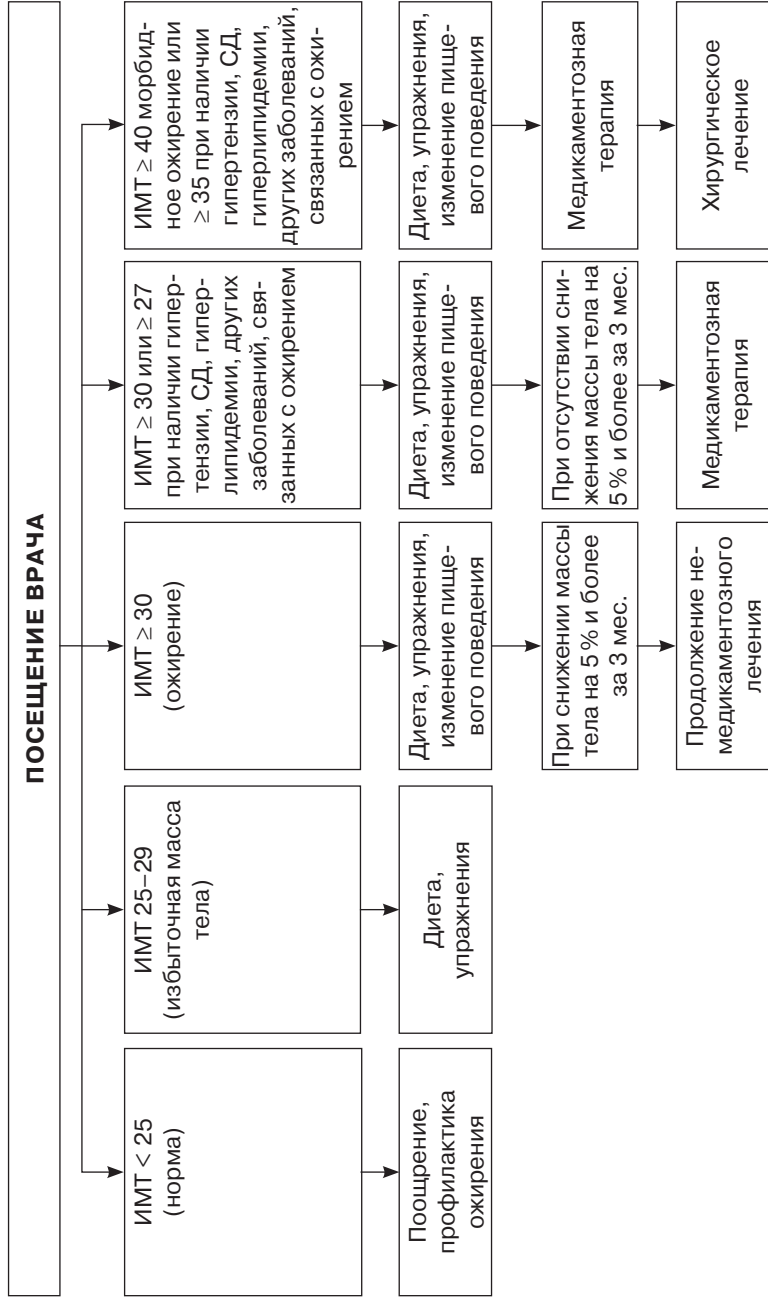


Рис. 9.1. Алгоритм лечения избыточной массы тела и ожирения

Тестовые вопросы к главе 9

1. Какой гуморальный фактор вырабатывается в жировой ткани?
1. Лептин
 2. Серотонин
 3. Тироксин
 4. Соматотропин

Правильный ответ: 1

2. Для ожирения I класса характерен ИМТ более:
1. 20
 2. 25
 3. 30
 4. 40

Правильный ответ: 3

3. Для избытка массы тела характерен ИМТ более:
1. 15
 2. 20
 3. 25
 4. 35

Правильный ответ: 3

4. Какое соотношение окружности талии к окружности бедер характерно для андроидного ожирения?
1. У мужчин более 1, у женщин более 0,85
 2. У мужчин более 0,85, у женщин более 1
 3. У мужчин и у женщин более 1
 4. У мужчин и у женщин более 0,85

Правильный ответ: 1

5. При каком заболевании часто встречается вторичное (симптоматическое) ожирение?
1. Гипотиреоз
 2. Тиреотоксикоз
 3. Надпочечниковая недостаточность
 4. Феохромоцитома

Правильный ответ: 1

6. К препаратам центрального действия для лечения ожирения относится:
1. Метформин
 2. Пиоглитазон

3. Акарбоза
4. Сибутрамин

Правильный ответ: 4

7. Медикаментозная терапия при ожирении рекомендована:
1. При неэффективности диеты и физических нагрузок
 2. При сопутствующих заболеваниях ЖКТ
 3. При беременности
 4. При вторичном ожирении

Правильный ответ: 1

8. Основу диетотерапии при ожирении составляет:
1. Гипокалорийная диета
 2. Лечебное голодание
 3. Обилие белковой пищи
 4. Ограничение потребления жидкости

Правильный ответ: 1

Список рекомендованной литературы

1. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. — М.: Универсум паблишинг, 1998.
2. *Бессенен Д.Г., Кушнер Р.* Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение. — М.: Бином, 2004.
3. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / И.И. Дедов, М.И. Балаболкин, Е.И. Марова и др.; под ред. акад. РАМН И.И. Дедова. — М., 2000.
4. Болезни щитовидной железы / Под ред. Л.И. Бравермана. — М.: Медицина, 2000.
5. *Бутрова С.А.* Ожирение (этиология, патогенез, классификация) // В кн.: Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И.И. Дедова. — М., 2000.
6. *Голохвастов Н.Н.* Гиперкальциемия. Первичный гиперпаратиреоз: Учебное пособие для врачей. — СПб.: Гиппократ, 2003.
7. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 632 с.
8. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003.
9. *Дзгоева Ф.Х.* Ожирение и дислипидемия // В кн.: Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа / Под ред. И.И. Дедова. — М., 2000.
10. *Зарубина Н.А.* Заболевания околощитовидных желез: Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т. Старковой. — СПб, 1996.

11. Ожирение: Руководство для врачей / Под ред. Н.А. Белякова, В.И. Мазурова. — СПб., 2003.
12. Физиология эндокринной системы / Под ред. Дж. Гриффина, С. Охеды. — М.: Бином; Лаборатория знаний, 2008.
13. Хирургическая эндокринология: Руководство / Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстренко, П.С. Ветшева. — СПб.: Питер, 2004.
14. *Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш.* Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. — СПб.: ЭЛБИ СПб, 2001.
15. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
16. Эндокринология / Пер. с англ.; под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999.

Для заметок

Научное издание

Шустов Сергей Борисович
Баранов Виталий Леонидович
Халимов Юрий Шавкатович

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Главный редактор *А. С. Петров*

Санитарно-эпидемиологическое заключение
№ 77.99.60.953.Д.000945.01.10 от 21.01.2010 г.

Подписано в печать 26.07.2012. Формат 60 × 90/16.

Бумага офсетная. Гарнитура Newton. Печать офсетная.

Объем 39,5 печ. л. Тираж 1500 экз. Заказ №

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

119048, Москва, ул. Усачева, д. 62, стр. 1, оф. 6

Тел./факс: (499) 245-45-55

E-mail: miapubl@mail.ru

<http://www.medagency.ru>

Интернет-магазин: www.medkniga.ru

Книга почтой на Украине: а/я 4539, г. Винница, 21037

E-mail: maxbooks@svitonline.com

Телефоны: +380688347389, 8 (0432) 660510

Отпечатано в ОАО «Ярославский полиграфический комбинат»
150049, г. Ярославль, ул. Свободы, 97

ISBN 978-5-9986-0094-4



9 785998 600944