

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО

Краткое издание

Издание, которое Вы держите в руках, — это результат кропотливой работы, долгих раздумий, творческих порывов и обобщения многолетнего опыта практикующих врачей-специалистов, экспертов и лидеров медицинских обществ. Это более компактная и удобная в использовании версия одноименной книги из знаменитой серии «Национальные руководства». Мы попытались обновить и сократить текст до минимума для того, чтобы Вы могли свободно пользоваться им в своей повседневной работе — у постели больного, в ординаторской или на приеме. Надеемся, что эта книга позволит избежать многих диагностических ошибок и неверно назначенного лечения.

В этой книге Вы найдете ответы на важные практические вопросы:

- Последние изменения в алгоритме лечения сахарного диабета 2-го типа.
- Преимущества и недостатки новых препаратов для лечения сахарного диабета.
- Особенности ведения сахарного диабета в интенсивной терапии и в периоперационном периоде.
- Принципы лечения различных форм рака щитовидной железы.
- Диагностические подходы при случайно выявленных образованиях гипофиза и надпочечников.
- Тактика ведения неотложных состояний в эндокринологии.

Более подробная информация представлена в книге «Эндокринология. Национальное руководство» (под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1072 с.) и в электронной информационно-образовательной системе «Консультант врача» на компакт-диске (М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008).

ISBN 978-5-9704-2471-1



www.geotar.ru
www.medknigaservis.ru



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ



Российская ассоциация эндокринологов

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ



НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО
КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»



АССОЦИАЦИЯ
МЕДИЦИНСКИХ
ОБЩЕСТВ
ПО КАЧЕСТВУ



ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЕ РУКОВОДСТВО КРАТКОЕ ИЗДАНИЕ

Под редакцией

акад. РАН и РАМН И.И. Дедова,
чл.-кор. РАМН Г.А. Мельниченко

Подготовлено под эгидой
Российской ассоциации эндокринологов
и Ассоциации медицинских обществ по качеству



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2013

УДК 616.4(035)
ББК 54.15
Э64

*Краткое издание национального руководства
рекомендовано Российской ассоциацией эндокринологов
и Ассоциацией медицинских обществ по качеству*

Э64 Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 752 с.
ISBN 978-5-9704-2471-1

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Эндокринология. Национальное руководство», вышедшей в 2009 г. под эгидой Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству.

В переработке руководства приняли участие ведущие российские специалисты. Редакционный совет составили главные специалисты-эксперты Минздрава России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАН и РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.

Актуальность издания этой книги продиктована ограниченным выбором на рынке медицинской литературы отечественных компактных руководств такого уровня для повседневного использования врачами.

Руководство будет интересно не только врачам-эндокринологам, но и ординаторам, студентам старших курсов, врачам смежных специальностей.

УДК 616.4(035)
ББК 54.15

Авторы, редакторы и издатели руководства предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств по соответствующим инструкциям. Пациенты не могут использовать эту информацию для диагностики и самолечения.

Права на данное издание принадлежат ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».

© Коллектив авторов, 2013
© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2013
© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», оформление, 2013

ISBN 978-5-9704-2471-1

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания.....	7
Список сокращений и условных обозначений.....	12
Глава 1. Клинические методы диагностики.....	15
Сбор жалоб, анамнеза, осмотр тела.....	15
Пальпация щитовидной железы.....	21
Осмотр и пальпация молочных желез.....	22
Измерение роста и его оценка.....	25
Оценка полового развития.....	32
Оценка степени гирсутизма.....	38
Обследование при полинейропатии нижних конечностей.....	41
Глава 2. Лабораторные методы диагностики.....	45
Биохимический анализ крови и мочи.....	45
Гормональный анализ крови и мочи.....	51
Иммунологический анализ крови.....	75
Диагностические пробы.....	76
Молекулярно-генетическая диагностика.....	88
Глава 3. Инструментальные методы диагностики.....	89
Компьютерная томография надпочечников.....	89
Магнитно-резонансная томография гипофиза.....	94
Магнитно-резонансная томография надпочечников.....	97
Рентгенография турецкого седла.....	98
Рентгенография позвоночника.....	99
Сцинтиграфия всего тела.....	103
Сцинтиграфия околощитовидных желез.....	105
Сцинтиграфия щитовидной железы.....	107
Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы.....	109
Ультразвуковое исследование околощитовидных желез.....	112
Ультразвуковое исследование щитовидной железы.....	114
Глава 4. Фармакотерапия.....	120
Сахароснижающие препараты.....	120
Препараты для лечения заболеваний щитовидной железы.....	151
Препараты для лечения нейроэндокринных заболеваний.....	164
Препараты половых гормонов.....	176
Препараты, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен.....	195
Препараты, снижающие массу тела.....	205
Глава 5. Немедикаментозное лечение.....	207
Диетотерапия.....	207
Физические упражнения.....	214
Глава 6. Лучевые методы лечения.....	227
Радиойодтерапия.....	227
Радиологические методы лечения аденом гипофиза.....	233
Глава 7. Хирургические методы лечения.....	236
Хирургическое лечение заболеваний щитовидной железы.....	236
Хирургическое лечение болезней надпочечников.....	237
Хирургическое лечение аденом гипофиза.....	238

Глава 8. Программный гемодиализ.....	242
Глава 9. Лазерная коагуляция сетчатки.....	249
Глава 10. Сахарный диабет.....	253
Сахарный диабет 1-го типа.....	254
Сахарный диабет 2-го типа.....	261
Гестационный сахарный диабет.....	271
Диабетическая офтальмопатия.....	274
Диабетическая нейропатия.....	277
Диабетическая нефропатия.....	285
Синдром диабетической стопы.....	291
Ведение сахарного диабета и стрессовой гипергликемии в период интенсивной терапии и в периоперационном периоде.....	299
Гипогликемия и гипогликемическая кома.....	308
Гиперосмолярное гипергликемическое состояние.....	313
Лактат-ацидоз.....	318
Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома.....	321
Глава 11. Ожирение и метаболический синдром.....	330
Ожирение.....	330
Глава 12. Болезни щитовидной железы.....	338
Синдром гипотиреоза.....	338
Синдром тиреотоксикоза.....	345
Синдром узловой зоба.....	353
Амиодарониндуцированные тиреопатии.....	360
Хронический аутоиммунный тиреоидит.....	366
Болезнь Грейвса–Базедова.....	368
Диффузный эутиреоидный зоб.....	375
Коллоидный узловой зоб.....	380
Подострый тиреоидит.....	381
Рак щитовидной железы.....	384
Эндокринная офтальмопатия.....	390
Тиреотоксический криз.....	396
Гипотиреоидная кома.....	401
Глава 13. Нейроэндокринные заболевания.....	407
Инциденталомы гипофиза.....	407
Синдром пустого турецкого седла.....	407
Синдром гиперпролактинемии.....	410
Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых).....	417
Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона.....	426
Синдром высокорослости.....	429
Синдром низкорослости.....	434
Акромегалия и гипофизарный гигантизм.....	448
Болезнь Иценко–Кушинга.....	457
Гормонально-неактивные опухоли гипофиза.....	460
Нейроэндокринные опухоли.....	464

Несахарный диабет.....	471
Пролактинома.....	476
Глава 14. Болезни надпочечников.....	479
Инциденталомы надпочечника.....	479
Синдром гиперальдостеронизма.....	482
Синдром гиперкортицизма.....	487
Синдром гипокортицизма.....	495
Первичный гиперальдостеронизм.....	498
Врожденная дисфункция коры надпочечников.....	506
Кортикостерома.....	510
Острая надпочечниковая недостаточность.....	513
Первичная надпочечниковая недостаточность.....	520
Феохромоцитома.....	527
Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена.....	534
Синдром гиперкальциемии.....	534
Синдром гипокальциемии.....	540
Синдром гиперпаратиреоза.....	548
Синдром гипопаратиреоза.....	556
Остеопороз.....	563
Синдром остеомалации.....	580
Болезнь Педжета.....	586
Первичный гиперпаратиреоз.....	590
Глава 16. Репродуктивная эндокринология.....	600
Синдром аменореи.....	600
Типичная форма дисгенезии гонад (синдром Шерешевского– Тернера).....	605
Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.....	607
Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.....	608
Пороки развития половых органов.....	609
Аплазия матки (синдром Майера–Рокитанского– Кюстнера).....	610
Вторичная аменорея.....	611
Патология матки.....	611
Внутриматочные синехии (синдром Ашермана).....	612
Аменорея на фоне потери массы тела.....	613
Психогенная аменорея.....	615
Гиперпролактинемия.....	615
Синдром резистентных яичников.....	618
Синдром истощения яичников.....	620
Синдром гиперторможения яичников.....	621
Синдром гермафродитизма.....	623
Синдром гиперандрогении у женщин.....	629
Синдром гипогонадизма у мужчин.....	637
Синдром гинекомастии.....	642
Синдром преждевременного полового созревания.....	649
Синдром задержки полового развития.....	658

Функциональная задержка полового развития	660
Гипогонадотропный гипогонадизм	662
Синдром Кальмана	662
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм	664
Множественный врожденный дефицит тропных гормонов гипофиза	664
Врожденная гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (мутация гена <i>DAX1</i>)	664
Врожденные множественные сочетанные дефекты развития	665
Приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма	665
Гипергонадотропный гипогонадизм.....	666
Возрастной андрогенный дефицит у мужчин.....	674
Климактерический синдром.....	683
Синдром поликистозных яичников.....	694
Синдром Клайнфелтера (гипергонадотропный гипогонадизм)	707
Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы	713
Глава 18. Синдромы множественных эндокринных неоплазий	719
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа.....	719
Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа.....	723
Предметный указатель.....	730

УЧАСТНИКИ ИЗДАНИЯ

Главные редакторы

Дедов Иван Иванович — акад. РАН и РАМН, д-р мед. наук, проф., директор Эндокринологического научного центра Минздрава РФ, зав. кафедрой эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, руководитель Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи

Мельниченко Галина Афанасьевна — чл.-кор. РАМН, д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, директор Института клинической эндокринологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Ответственный редактор

Иловайская Ирэна Адольфовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Научные редакторы

Иловайская Ирэна Адольфовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Фомин Алексей Анатольевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

Рецензенты

Гринева Елена Николаевна — д-р мед. наук, проф., директор Института эндокринологии Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова

Мкртумян Ашот Мусаелович — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Московского государственного медико-стоматологического университета

Суплотова Людмила Александровна — д-р мед. наук, проректор по лечебной работе Тюменской государственной медицинской академии, главный эндокринолог Тюменской области

Авторы

Абрамова Надежда Александровна — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Андреева Елена Николаевна — д-р мед. наук, зав. отделением эндокринной гинекологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Артемова Алла Михайловна — врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Бельцевич Дмитрий Германович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения эндокринной хирургии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Бутрова Светлана Александровна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Бухман Адольф Исаакович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Ванушко Владимир Эдуардович — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения эндокринной хирургии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Воронцов Александр Валерьевич — д-р мед. наук, проф., зав. отделением функциональной диагностики и магнитно-резонансной томографии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Галстян Гагик Радикович — д-р мед. наук, зав. отделением диабетической стопы Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Геворкян Марианна Арамовна — д-р мед. наук, проф. кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета

Глинкина Ирина Владимировна — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Григорьев Андрей Юрьевич — канд. мед. наук, руководитель нейрохирургической группы, старший научный сотрудник Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Григорян Ольга Рафаэлевна — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Гурова Олеся Юрьевна — врач-эндокринолог Клиники эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Давыдов Герман Анатольевич — канд. мед. наук, зав. отделением радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск)

Деркач Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, врач отделения эндокринной гинекологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна — канд. мед. наук, врач-диетолог-эндокринолог Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Дзеранова Лариса Константиновна — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Иловайская Ирэна Адольфовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Ильин Александр Викторович — зав. лабораторией клинической биохимии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Калинченко Светлана Юрьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры клинической андрологии, зав. кафедрой эндокринологии ФПКМР РУДН

Колода Дмитрий Евгеньевич — врач-эндокринолог

Латкина Нонна Владимировна — канд. мед. наук, врач-хирург отделения эндокринной хирургии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Лепетухин Александр Евгеньевич — канд. мед. наук, научный сотрудник отделения уроандрологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Липатов Дмитрий Валентинович — д-р мед. наук, зав. отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Майоров Александр Юрьевич — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения психосоциальной реабилитации и обучения больных сахарным диабетом Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Манченко Оксана Владимировна — канд. мед. наук, врач-радиолог, старший научный сотрудник Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Мокршышева Наталья Георгиевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Олейник Наталья Андреевна — врач высшей категории отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск)

Орлова Елизавета Михайловна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Павлова Мария Геннадиевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Петеркова Валентина Александровна — д-р мед. наук, проф., директор Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Петунина Нина Александровна — д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии ФППО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Пигарова Екатерина Александровна — научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Прокофьев Сергей Александрович — канд. мед. наук, зав. генетической лабораторией Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Пронин Вячеслав Сергеевич — канд. мед. наук, зав. отделением диабетологии Клиники эндокринологии Первого МГМУ им. Сеченова

Ремизов Олег Валерьевич — д-р мед. наук, зав. отделением рентгенодиагностики Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Роживанов Роман Викторович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения уроандрологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Рожинская Людмила Яковлевна — д-р мед. наук, зав. отделением нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Романцова Татьяна Ивановна — д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Румянцев Павел Олегович — д-р мед. наук, зав. отделом Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск)

Савельева Лариса Викторовна — канд. мед. наук, зав. отделением профилактики и терапии эндокринопатий Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Свириденко Наталья Юрьевна — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения терапии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Семичева Татьяна Валентиновна — д-р мед. наук, профессор, зав. отделением нарушения полового развития Института детской эндокринологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Смирнова Ольга Михайловна — д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отделения психосоциальной реабилитации и обучения больных сахарным диабетом Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Смолярчук Максим Ярославович — младший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск)

Солдатова Татьяна Васильевна — врач ультразвуковой диагностики отделения функциональной диагностики Эндокринологического научного центра Минздрава РФ, врач высшей категории

Старостина Елена Георгиевна — д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

Суркова Елена Викторовна — д-р мед. наук, доцент, зав. отделением психосоциальной реабилитации и обучения больных сахарным диабетом Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Токмакова Алла Юрьевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения диабетической стопы Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Тюльпаков Анатолий Николаевич — д-р мед. наук, зав. отделением наследственных эндокринопатий Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Фомин Алексей Анатольевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры терапии Государственного института усовершенствования врачей МО РФ

Чеботникова Татьяна Викторовна — канд. мед. наук, ассистент, старший научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Шамхалова Минара Шамхаловна — канд. мед. наук, зав. отделением диабетической нефропатии с группой гемодиализа Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

Шестакова Марина Владимировна — д-р мед. наук, проф., директор Института диабета Эндокринологического научного центра Минздрава РФ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ♦ — торговые наименования лекарственных средств
- ⊗ — препараты, аннулированные из Государственного реестра лекарственных средств
- ♯ — лекарственные средства, не зарегистрированные в РФ
- АВБ — атриовентрикулярная блокада
- АГ — артериальная гипертензия
- АД — артериальное давление
- АДГ — антидиуретический гормон
- АИТ — аутоиммунный тиреоидит
- АКТГ — адренокортикотропный гормон
- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АПС — аутоиммунные полигландулярные (полиэндокринные) синдромы
- АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
- АР — анионная разница
- АРП — активность ренина плазмы
- АРС — альдостерон/рениновое соотношение
- АСТ — аспаратаминотрансфераза
- АТФ — аденозинтрифосфат
- БГБ — болезнь Грейвса–Базедова
- ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
- ВПП — вторичные половые признаки
- ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии
- ГАГ — гликозаминогликаны
- ГС — гиперосмолярное гипергликемическое состояние
- ГИКС — глюкозно-инсулино-калиевая смесь
- ГИП — глюкозозависимый инсулилотропный полипептид
- ГНОГ — гормонально-неактивные опухоли гипофиза
- Гн-РГ — гонадотропин-рилизинг-гормон
- ГПП-1 — глюкагоноподобный полипептид-1
- ГСД — гестационный сахарный диабет
- ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны
- ГТТ — гестационный тиреотоксикоз
- ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
- ДГТ — дигидротестостерон
- ДГЭА — дегидроэпиандростерон
- ДГЭА-С — дегидроэпиандростерон-сульфат
- ДКА — диабетический кетоацидоз
- ДТЗ — диффузный токсический зоб
- ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
- ЗГТ — заместительная гормональная терапия
- ЗН — зрительный нерв
- ИБС — ишемическая болезнь сердца
- ИДД — инсулин длительного действия
- ИКД — инсулин короткого действия

- ИМТ — индекс массы тела
ИКСИ (от англ. ICSI — IntraCytoplasmic Sperm Injection) — интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида
ИРИ — иммунореактивный инсулин
ИСД — инсулин средней продолжительности действия
ИУД — инсулин ультракороткого действия
ИФА — иммуноферментный анализ
ИФР — инсулиноподобный фактор роста
КЗРП — конституциональная задержка роста и пубертата
КОК — комбинированные оральные контрацептивы
КРГ — кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ — компьютерная томография
ЛА — лактат-ацидоз
ЛГ — лютеинизирующий гормон
ЛКС — лазерная коагуляция сетчатки
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПИ — лодыжно-плечевой индекс
ЛПНП — липопротеины низкой плотности
ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности
ЛС — лекарственные средства
МА — метаболический ацидоз
МАУ — микроальбуминурия
ММ — миома матки
ММИ — модифицированный менопаузальный индекс
МПКТ — минеральная плотность костной ткани
МРТ — магнитно-резонансная томография
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография
МЭН — множественная эндокринная неоплазия
НВИИ — непрерывная внутривенная инфузия инсулина
НН — надпочечниковая недостаточность
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства
НПХ — нейтральный протамин Хагедорна
НСД — нейросекреторная дисфункция
НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
НЭЖК — неэстерифицированные жирные кислоты
НЭО — нейроэндокринные опухоли
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
ОНН — острая надпочечниковая недостаточность
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ПГА — первичный гиперальдостеронизм
ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест
ПЖ — поджелудочная железа
ППС — преждевременное половое созревание
ПСМ — производные сульфонилмочевины
ПСП — пероральные сахароснижающие препараты
ПТГ — паратиреоидный гормон
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
РИА — радиоиммунный анализ

- РЙТ — радиойодтерапия
РЛ — рак легкого
РМЖ — рак молочной железы
РФП — радиофармпрепарат
РЩЖ — рак щитовидной железы
РШМ — рак шейки матки
РЭА — раково-эмбриональный антиген
СД — сахарный диабет
СДС — синдром диабетической стопы
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРЯ — синдром резистентных яичников
СПКЯ — синдром поликистозных яичников
СПНЯ — синдром преждевременной недостаточности яичников
СССГ — секс-стероидсвязывающий глобулин
СТГ — соматотропный гормон
СТх — С-термальный теплопептид коллагена I типа в сыворотке крови
ТАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
ТТГ — тиреотропный гормон
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФСГ — фолликулостимулирующий гормон
ХГЧ — хорионический гонадотропин человека
ХЕ — хлебная единица
ХНН — хроническая надпочечниковая недостаточность
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
цАМФ — циклический аденозинмонофосфат
ЦНС — центральная нервная система
ЩЖ — щитовидная железа
ЩФ — щелочная фосфатаза
ЭДТА — этилендиаминтетрауксусная кислота
ЭКГ — электрокардиография
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
ЭХЛА — электрохемилюминесцентный анализ
ЭОП — эндокринная офтальмопатия
ЭхоКГ — эхокардиография
RET — ген *rearranged during transfection*
SDS — коэффициент стандартного отклонения (*Standard Deviation Score*)
T₃ — трийодтиронин
T₄ — тироксин
UICC — Международный противораковый союз (International Union Against Cancer)
17-ОП — 17-гидроксипрогестерон

В тексте материалы на сером фоне публикуются на правах рекламы.

Глава 1

Клинические методы диагностики

СБОР ЖАЛОБ, АНАМНЕЗА, ОСМОТР ТЕЛА

Таблица 1-1. Общий осмотр

Симптомы	Возможные заболевания
Гиперпигментация, особенно в области лучезапястных суставов, ареол, наружных половых органов, рубцов, слизистых оболочек, ладонных складок	Болезнь Аддисона Синдром Нельсона АКТГ-эктопированный синдром [кортиколиберин/адренкортикотропин (АКТГ)-продуцирующая опухоль]
«Черный акантоз» — симметрично расположенные ворсинчатые и бородавчатые разрастания аспидно-черного цвета, расположенные в области подмышечных впадин и промежности	Ожирение Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) Особые формы сахарного диабета (СД) HAIR-AN-синдром (гиперандрогения + инсулинрезистентность + «черный акантоз») Метаболический синдром
«Грязные» локти	Гипотиреоз Болезнь (синдром) Иценко–Кушинга
Депигментация генерализованная	Вторичный гипокортицизм (недостаточность АКТГ)
Депигментация локальная (витилиго)	Болезнь Аддисона (в сочетании с диффузной гиперпигментацией) Диффузный токсический зоб Хронический аутоиммунный тиреоидит Гипопаратиреоз (аутоиммунный) СД 1-го типа
Грубая кожа: – сухая; – сальная, потная	Гипотиреоз Акромегалия
Стрии: – широкие, яркие, багровые, могут быть с кровоподтеками; – узкие, розовые или перламутровые	Болезнь (синдром) Иценко–Кушинга Ожирение, метаболический синдром, СПКЯ
Гирсутизм, часто в сочетании с вульгарными угрями	Различные формы гиперандрогении (надпочечникового и яичникового генеза)
Алопеция	Гипотиреоз СТГ-недостаточность Вирильный синдром Тиреотоксикоз Гипопаратиреоз

Липоидный некробиоз, «пятнистая» голень, трофические язвы на подошвенной поверхности стопы	СД
--	----

Таблица 1-2. Сердечно-сосудистая система

Симптомы	Заболевания
Синусовая тахикардия, иногда в сочетании с экстрасистолией; мерцательная аритмия	Тиреотоксикоз
Пароксизмальная тахикардия (синусовая, наджелудочковая, с миграцией водителя ритма)	Феохромоцитома
Синусовая тахикардия	Все эндокринопатии, протекающие с дегидратацией (декомпенсированный гипокортицизм, диабетический кетоацидоз)
Брадикардия	Гипотиреоз
Артериальная гипертензия (АГ): – АГ с высоким пульсовым АД; – диастолическая гипертензия; – пароксизмальная АГ	СД, гиперпаратиреоз, гипотиреоз Тиреотоксикоз Гиперальдостеронизм Болезнь или синдром Иценко–Кушинга Феохромоцитома Акромегалия
Гипотензия	Гипокортицизм Гипотиреоз Феохромоцитома (сразу после приступа повышения АД или в период между приступами)
Увеличение размеров сердца	Гипотиреоз Акромегалия
Уменьшение размеров сердца	Надпочечниковая недостаточность (НН), СТГ-недостаточность

Таблица 1-3. Система пищеварения

Симптомы	Заболевания
Снижение аппетита	Гиперпаратиреоз, первичный или вторичный гипокортицизм, кетоацидоз, гипотиреоз
Снижение аппетита с пристрастием к соленой пище	Первичный гипокортицизм
Тошнота, рвота	Диабетический кетоацидоз, декомпенсированный гипокортицизм, гиперпаратиреоз
Дисфагия	Диабетический кетоацидоз, зоб больших размеров
Постоянные разлитые, неинтенсивные боли в животе	Гипокортицизм, гиперпаратиреоз
Острые боли в животе	Диабетический кетоацидоз, аддисонический криз (ОНН или декомпенсация ХНН)
Пептические рецидивирующие язвы	Гиперпаратиреоз, гастринома (синдром Золлингера–Эллисона), гиперкортицизм (болезнь или синдром Иценко–Кушинга)

Окончание табл. 1-3

Запор	Гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гиперальдостеронизм, синдром Иценко–Кушинга
Диарея	Гастроинтестинальная форма диабетической автономной нейропатии, карциноидные опухоли гастроинтома (синдром Золлингера–Эллисона), глюкагонома, Випома (синдром Вернера–Моррисона), медуллярный РЦЖ
Повышение активности ферментов печени	Тиреотоксикоз, гипотиреоз, болезнь или синдром Иценко–Кушинга

Таблица 1-4. Мочевыделительная система

Симптомы	Заболевания
Полиурия, никтурия	СД, несахарный диабет, гиперпаратиреоз, ПГА
Недержание, задержка мочи	Автономная нейропатия при СД
Недержание мочи, никтурия	Постменопаузальные урогенитальные расстройства
Врожденные аномалии мочевыводящих путей	Синдром Шерешевского–Тернера
Нефролитиаз и нефрокальциноз	Первичный гиперпаратиреоз, болезнь и синдром Иценко–Кушинга, акромегалия

Таблица 1-5. Репродуктивная система

Симптомы	Заболевания
Эректильная дисфункция	Длительный некомпенсированный СД, гипокортицизм, гипопитуитаризм, гиперпролактинемия, тиреотоксикоз
Снижение либидо, аменорея, бесплодие у женщин; эректильная дисфункция, олиго- или азооспермия у мужчин	Гиперпролактинемия
Аменорея	Дисгенезия яичников, синдромы рефрактерных и истощенных яичников, синдром тестикулярной феминизации, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), гиперпролактинемия, болезнь и синдром Иценко–Кушинга, акромегалия, гипопитуитаризм, тиреотоксикоз и гипотиреоз, нервная анорексия, СПКЯ, гиперпролактинемия (редко)
Метроррагии (ациклические маточные кровотечения)	Гиперэстрогенные состояния: текома, гранулематозная опухоль яичников, кортикоэстрома, СПКЯ
Преждевременное половое созревание (ППС): – у мальчиков до 9 лет; – у девочек до 8 лет	Гормонально-активные опухоли, воспалительные и травматические поражения головного мозга, конституциональные нарушения
Увеличение размеров грудных желез у мужчин (гинекомастия)	

Истинная гинекомастия (чрезмерное развитие железистой ткани грудной железы)	Физиологическая гиперплазия (в пубертатном периоде у здоровых мальчиков с умеренным избытком массы тела) Эстрогенпродуцирующие опухоли коры надпочечников, опухоли яичек, печени, цирроз печени, тиреотоксикоз, синдром Клайнфельтера, синдром Рейфенштейна. Прием эстрогенов, андрогенов, нейрорептиков, хорионического гонадотропина (ХГЧ), наркотических веществ Гиперпролактинемия
Ложная гинекомастия (гиперплазия жировой ткани — липомастия)	Ожирение любого генеза
Чрезмерное увеличение молочных желез у женщин (гигантомастия, мегаломастия, макромастия)	Не связана с первичной эндокринной патологией. Может быть отражением нарушенной рецепции к половым гормонам, гормону роста и пролактину
Нормальное развитие молочных желез со сниженной пигментацией ареол, скудное или полное отсутствие подмышечного и лобкового оволосения	Полная форма синдрома тестикулярной феминизации
Отсутствие развития молочных желез, аменорея I, нормальное женское половое оволосение	Дисгенезия половых желез (кариотип XX или XY)
Широкое расстояние между сосками	Синдром Шерешевского–Тернера
Лакторея (не связанная с родами)	Гиперпролактинемия

Таблица 1-6. Опорно-двигательный аппарат

Симптомы	Заболевания
Низкорослость или карликовость	Врожденные заболевания: изолированная СТГ-недостаточность, гипопитуитаризм, гипотиреоз, синдром Шерешевского–Тернера, длительно некомпенсированный СД, пангипопитуитаризм, гиперкортицизм, опухоли хиазмально-селлярной области (чаще всего краниофарингиома)
Крупная масса тела плода при рождении с длиной тела на верхней границе нормы; быстрый, опережающий сверстников рост, резко прекращающийся в 10–12 лет, что приводит в зрелом возрасте к низкорослости с непропорционально длинным туловищем	ВДКН
Высокорослость	Опухоль гипофиза, продуцирующая избыток гормона роста (гигантизм). Первичный гипогонадизм

Окончание табл. 1-6

Увеличение мягких тканей лица, увеличение кистей и стоп, прогнатизм; чрезмерный рост кости с разрушением суставной поверхности	Акромегалия
Остеопороз, остеопения	Гиперкортицизм, гипогонадизм любого генеза, постменопауза, тиреотоксикоз, гипотиреоз, СД 1-го типа, гиперпаратиреоз
Укорочение IV пястных костей	Псевдогипопаратиреоз, синдром Шерешевского–Тернера
Различные нарушения структуры кости, от фиброзно-кистозного остеоита с множественными переломами до диффузного остеопороза	Первичный гиперпаратиреоз
Формирование сустава Шарко	СД 1-го типа
Миопатические синдромы, нарушения моторной функции	Тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперкортицизм, нарушения фосфорно-кальциевого обмена
Слабость мышц тазового пояса и бедер, сопровождающаяся мышечной атрофией, артропатия	Тиреотоксикоз
Миопатия без атрофии мышц, гипертрофическая миопатия	Гипотиреоз
Миопатия, слабость преимущественно проксимальной мускулатуры	Гиперкортицизм, акромегалия
Генерализованная атрофия мышц Локальная атрофия мышц	Гиперпаратиреоз, гипофосфатемический рахит, остеомаляция, гипогонадизм СД
Эпизодические приступы мышечной слабости	ПГА, синдром Бартера, тиреотоксикоз, гиперкортицизм
Хайропатия (поражение суставов кистей)	СД 1-го типа

Таблица 1-7. Центральная и периферическая нервные системы

Симптомы	Заболевания (состояния)
Головная боль	Опухоли гипофиза или хиазмально-селлярной области, синдром пустого турецкого седла
Сонливость, гиперфагия, жажда, полиурия, гипертермия	Опухоли или кисты ЦНС с локализацией в гипоталамической области, гигантские опухоли гипофиза
Эпилептические припадки	Опухоли или кисты ЦНС с локализацией в височной области
Аносмия	Опухоли или кисты ЦНС с поражением обонятельного тракта, синдром Каллманна
Птоз, диплопия, офтальмоплегия, снижение слуха	Рост опухоли хиазмально-селлярной области в сторону кавернозных синусов
Острая головная боль в сочетании с битемпоральной гемианопсией	Кровоизлияние в гипофиз
Постоянные головные боли и головокружения	Синдром пустого турецкого седла, опухоли гипофиза, гипокортицизм, гипогликемия

Судорожный синдром	Гипопаратиреоз, гипогликемия, декомпенсированный гипотиреоз, декомпенсированный первичный или вторичный гипокортицизм, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ)
Депрессии и психозы с галлюцинациями, параноидным поведением, деменцией Психозы	Декомпенсированный гипотиреоз, гипо-, гиперкортицизм, тиреотоксикоз
Заторможенность	Гипотиреоз, гипогликемия
Полинейропатия	СД
Замедление рефлексов	Гипотиреоз, аддисонова болезнь, синдром неадекватной секреции АДГ, гипогликемия (инсулинома), акромегалия
Карпальный туннельный синдром (онемение, покалывание, боли в ² / ₃ ладонной поверхности пальцев со стороны лучевой кости; нарушение отведения и противопоставления большого пальца)	Акромегалия
Тиреотоксические парезы и параличи	Тиреотоксикоз

Таблица 1-8. Изменения зрения и слуха

Симптомы	Заболевания (состояния)
Боль в глазных яблоках	Эндокринная офтальмопатия (ЭОП). Глаукома или иридоциклит при СД, гиперкортицизм
Острая миопия	Гипергликемия
Гиперметропия (острая, переходящая)	СД в начале сахароснижающей терапии
Стойкое снижение зрения вследствие: – диабетической пролиферативной ретинопатии; – пигментной атрофии зрительного нерва (ЗН); – атрофии ЗН от сдавления	Длительно существующий, плохо компенсированный СД Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля Опухоли гипофиза с супраселлярным ростом Супраселлярные внегипофизарные опухоли Тяжелая ЭОП
Битемпоральная гемианопсия, асимметричные нарушения полей зрения	Опухоли гипофиза или хиазмально-селлярной области
Гемералопия	Гипотиреоз
Катаракта	СД, гипопаратиреоз, гипотиреоз
Кровоизлияние в стекловидное тело	СД, гиперкортицизм
Периорбитальный отек мягких тканей, припухлость век	ЭОП, гипотиреоз, акромегалия
Увеличение слезных желез	Акромегалия
Выпадение волос в области латеральных участков бровей	Гипотиреоз, гипопаратиреоз
Тотальное выпадение бровей	Гипопаратиреоз

Офтальмоплегия, диплопия	Гипопаратиреоз Опухоли гипофиза, растущие в кавернозные синусы ЭОП Злокачественная миастения Диабетическая офтальмоплегия с поражением III и IV пары черепных нервов
Экзофтальм (резкое выпячивание глазного яблока)	ЭОП
Кератит, кератоконъюнктивит	ЭОП СД Гиперпаратиреоз
Кальцинаты в тканях век и в бульбарной конъюнктиве	Гиперпаратиреоз
Ангиопатия сетчатки	Акромегалия, ПГА, болезнь или синдром Иценко–Кушинга, феохромоцитомы, СД
Отек диска ЗН	ЭОП, гипопаратиреоз, синдром пустого турецкого седла, феохромоцитомы
Глаукома	СД, редко ЭОП
Косоглазие	Йоддефицитное состояние
Гипотиреоз в сочетании с тугоухостью	Зоб Пендера (редкая врожденная форма ферментопатии)
Снижение слуха	Характерно для детей, внутриутробное развитие которых происходило в условиях выраженного дефицита йода

ПАЛЬПАЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Методика

Обычно пальпацию щитовидной железы (ЩЖ) врач проводит находясь перед стоящим пациентом. Большие пальцы рук располагают горизонтально на верхнем крае ЩЖ. При значительном увеличении ЩЖ следует находиться позади стоящего или сидящего пациента. Обе руки располагают над проекцией ЩЖ. Больного просят проглотить слюну, при этом пальцами скользят по поверхности ЩЖ.

Пальпация затруднена у тучных пациентов, а также у мужчин.

Интерпретация

Оценивают размер железы, консистенцию (эластичная, плотная), однородность и наличие в ее толще участков уплотнения (узлов), болезненность, подвижность, спаянность с окружающими тканями.

Оценку размеров зоба проводят согласно классификации, рекомендованной ВОЗ в 2001 г. (табл. 1-9).

Таблица 1-9. Классификация размеров зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Признаки
Норма	Зоба нет (объем долей не превышает таковой дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб можно пропальпировать, но его не видно при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение ЩЖ). Сюда же относят узловые образования, которые не приводят к увеличению объема самой ЩЖ
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи

ОСМОТР И ПАЛЬПАЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Цель

Осмотр и пальпация молочных желез — обязательное диагностическое мероприятие. При осмотре оценивают симметричность молочных желез, окраску и рельеф кожных покровов, форму и окраску сосков, а также наличие их гиперкератоза. Цель пальпации молочных желез и подмышечных лимфатических узлов — выявить узловые образования, определить их размер и отношение к окружающим тканям и/или наличие выделений из сосков. У детей и подростков оценивают соответствие развития молочных желез (стадия по шкале Таннера) паспортному возрасту (см. «Оценка полового развития»). Развитие молочных желез, соответствующее I стадии (Ma 1), у девочки старше 13 лет свидетельствует о задержке полового развития.

Методика и последующий уход

Осмотр и пальпацию проводят в положении стоя и лежа.

Осмотр

Пациентка раздевается до пояса, руки опущены свободно вдоль туловища. Оценивают симметричность молочных желез: они должны быть расположены на одном уровне (в норме одна молочная железа может быть немного больше другой). Настораживает недавно возникшая асимметрия, что может быть обусловлено узловыми гиперпластическими процессами, часто не поддающимися пальпации. Далее проводят осмотр молочных желез по отдельности (изменены ли форма, величина, контуры) и их сравнение.

При осмотре следует обратить внимание на состояние кожи: локальное покраснение, втяжение, выбухание, участки типа площадки, умбиликации или лимонной корки, изъязвление.

Симптом площадки — нарушение контура молочной железы при пальпации опухолевой зоны, где вместо округлой поверхности образуется плоская площадка. Причина возникновения — подтягивание подкожной клетчатки к опухолю.

Симптом умбиликации — втяжение кожи над определяемой опухолью.

Симптом лимонной корки — локальное изменение кожи, при котором поры становятся отчетливо заметны вследствие отека.

При осмотре сосков следует обратить внимание на изменение их формы и цвета, наличие втяжения и смещения, изъязвления или трещин. При поднятии и заведении руки за голову оценивают смещаемость железы, осматривают подмышечную область и оценивают наличие там участков выбухания, втяжения или покраснения. Увеличение подмышечных лимфоузлов — следствие их поражения при опухоли или воспалении и инфекционных заболеваниях (например, болезнь кошачьих царапин).

Симптомы запущенной опухоли:

- язвенный дефект на коже молочной железы, свидетельствующий о прорастании опухоли в кожу;
- покраснение молочной железы, свидетельствующее о поражении ее большей части;
- отек молочной железы, возникающий вследствие поражения подмышечных лимфоузлов и нарушения оттока лимфы.

Пальпация

Первый этап следует проводить в положении стоя, руки пациентки должны быть подняты и заведены за голову. Молочные железы пальпируют поочередно подушечками пальцев. Четыре пальца правой руки (кроме большого пальца, который в пальпации не участвует) должны быть сомкнуты и выпрямлены. Пальпацию начинают с верхнего наружного квадранта молочной железы и следуют по часовой стрелке, приближаясь к соску по спирали. Сначала проводят поверхностную пальпацию (при небольшом давлении легче выявить небольшие подкожные образования), затем более глубокую. Далее таким же образом проводят пальпацию в положении лежа на спине, при этом молочные железы как бы распластываются по грудной клетке. Затем пальпируют подмышечную область; внимания заслуживает любое локальное уплотнение и/или болезненность.

На последнем этапе нужно проверить наличие выделений из соска и, если есть, описать их количество, цвет и консистенцию.

Появление отделяемого молочного цвета у женщины, никогда не имевшей беременности или же спустя три года после родов или прерывания беременности, требует уточнения причины галактореи. Прозрачное или зеленоватое отделяемое типично для мастопатии. Выделения янтарного или коричневого цвета, особенно с примесью крови, могут свидетельствовать о развитии злокачественной опухоли.

При отделяемом из молочных желез проводят его цитологическое исследование и маммографию.

При обнаружении эритроцитов или папиллярных структур показана контрастная маммография — дуктография.

При изменениях молочных желез назначают маммографию и/или их УЗИ.

Скрининговое исследование молочных желез проводят в целях исключения злокачественных новообразований всем женщинам старше 35 лет. После 40 лет маммографию делают ежегодно, при фиброзно-жировой инволюции — 1 раз в два года. Инструментальное обследование проводят на 6–10-й день менструального цикла, когда плотность молочных желез минимальна, в постменопаузе — в любое время. Визуализация опухоли с помощью маммографии возможна при размерах образования не менее 5 мм. Любые узловые образования, в том числе рентгенонегативные, являются показанием к диагностической пункции с последующим цитологическим исследованием.

Эндокринные заболевания довольно часто сопровождаются нарушениями репродуктивной функции и длительными периодами аменореи, что приводит к уменьшению количества железистой ткани и развитию жировой инволюции молочных желез (гиперпролактинемический гипогонадизм, гиперандрогения любого генеза, СПНЯ). Гиперпигментация ареол может наблюдаться при синдроме Иценко–Кушинга, трофобластической болезни и некоторых липидоклеточных опухолях. При полной форме синдрома тестикулярной феминизации (женский фенотип, кариотип ХУ) характерно нормальное развитие молочных желез (сохранена чувствительность к эстрогенам) при сниженной пигментации ареол, возможно сочетание с полным отсутствием подмышечного и лобкового оволосения (резистентность к андрогенам). Для чистой агенезии гонад (женский фенотип, кариотип ХХ или ХУ) типично полное отсутствие железистой ткани молочных желез и нормальное половое оволосение. Практически все формы дисгенезии гонад сопровождаются первичной аменореей и отсутствием развития молочных желез. При наиболее распространенной форме дисгенезии гонад — синдроме Шерешевского–Тернера — типичными стигмами дисэмбриогенеза являются широкое расстояние между сосками и низкорослость. Галакторея может наблюдаться при гиперпролактинемии, синдроме Ван-Вика–Хеннеса–Росса у больных первичным гипотиреозом или быть следствием регулярного нервно-рефлекторного воздействия. Характерной особенностью СД 1-го типа является диабетическая мастопатия, возникающая на фоне длительной декомпенсации углеводного обмена. Для нее характерны лимфоцитарная инфильтрация, фиброз и атрофия железистой ткани, свойственные аутоиммунному процессу. Распространенность диабетической мастопатии у женщин с СД 1-го типа достигает 25%, с СД 2-го типа — 4%. Диабетическая мастопатия не является фактором риска развития рака молочной железы (РМЖ).

Гинекомастия — увеличение молочных желез у мальчиков — может иметь физиологический характер (30–40% подростков в период пубертата), сопровождаться ожирением или быть признаком заболевания (синдром Клайнфелтера — 70–90%, синдром Рейфенштейна — частичная нечувствительность к андрогенам,

эстрогенпродуцирующие и ХГЧ-продуцирующие опухоли, семейная наследственная препубертатная гинекомастия — результат увеличения периферической ароматазной активности). Расспрашивая пациента, необходимо исключить ятрогенные (экзогенные) причины гинекомастии вследствие приема ЛС (спиронолактона, антидепрессантов, ципротерона ацетата, антиандрогенов, эстрогенов, сердечных гликозидов) или наркотических веществ. Дифференциальную диагностику между истинной гинекомастией (наличие железистой ткани) и ложной, обусловленной избыточным отложением жировой ткани (липомастией) при выраженном ожирении, проводят с помощью маммографии.

ИЗМЕРЕНИЕ РОСТА И ЕГО ОЦЕНКА

Необходимо систематически проводить измерение и оценку роста, так как именно рост, а не масса тела является основным показателем здоровья ребенка.

Методика

При измерении роста необходимо, чтобы ребенок занимал правильное положение. Ступни должны касаться друг друга и быть максимально плотно прижаты к полу. Пятки должны касаться опорной планки или стены (зависит от типа ростомера). Ребенок должен стоять прямо, так, чтобы ягодицы и лопатки касались задней стенки ростомера. Руки расслаблены и опущены вдоль тела. Голова должна занимать такое положение, чтобы воображаемая линия, соединяющая нижний край глазницы и козелок уха, располагалась горизонтально.

Измерительную планку плавно опускают на голову. Целеобразно поместить на измерительную планку небольшой груз массой около 0,5 кг, что обеспечит хороший контакт между планкой и головой и прижмет волосы. После этого ребенка просят сделать глубокий вдох и в этот момент слегка подтягивают голову вверх, поддерживая ее с двух сторон за сосцевидные отростки. Это позволяет несколько растянуть межпозвоночные диски и, таким образом, уменьшить разницу, возникающую между измерениями роста ребенка в разное время суток. Удерживая голову в таком положении, ребенка просят выдохнуть и на высоте выдоха производят считывание результата с точностью до 1 мм. Указанную процедуру затем повторяют еще два раза и берут среднее значение из трех измерений.

Вследствие естественной осанки длина тела при измерении антропометром получается на 1–1,5 см меньше, чем при использовании деревянного ростомера.

Измерения следует проводить в одно и то же время суток: даже естественная физическая нагрузка, например ходьба в течение дня, приводит к уменьшению длины позвоночного столба на 1,5–2 см, которые восстанавливаются во время сна.

У детей младшего возраста, а также в тех случаях, когда ребенок вследствие каких-либо причин не может стоять прямо, длину тела измеряют в положении лежа на спине. Такое измерение проводят два человека: один фиксирует положение головы, другой следит, чтобы спина и ноги касались стола, тогда как ступни всей поверхностью упирались в измерительную планку.

Оценка роста, ростовые диаграммы

Оценку индивидуальных антропометрических показателей проводят путем их сопоставления с возрастными нормами.

Для оценки динамики роста и массы тела у детей следует применять так называемые перцентильные таблицы, построенные на основании данных антропометрических обследований здоровых детей различного возраста, отдельно мальчиков и девочек (рис. 1-1).

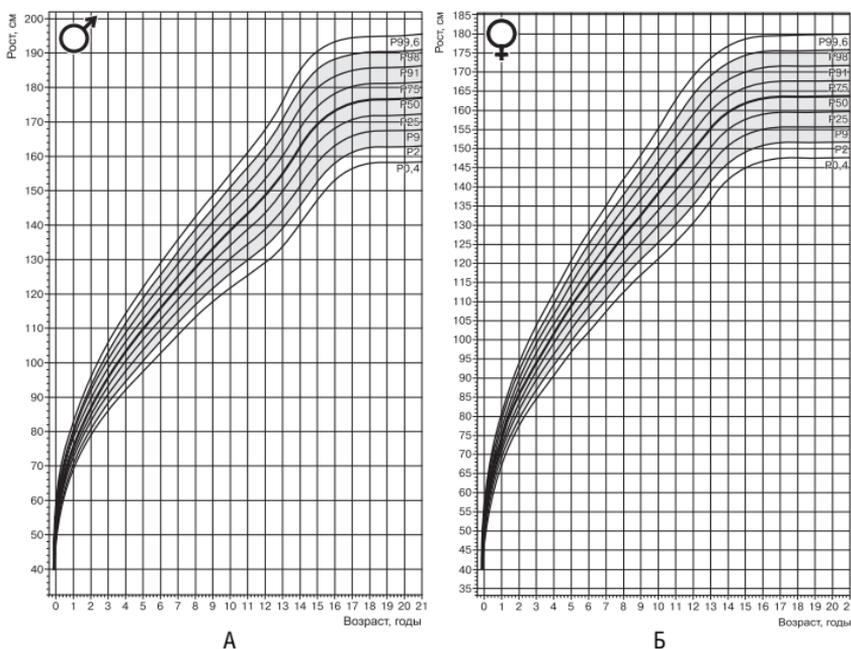


Рис. 1-1. Перцентильные ростовые кривые. А — мальчики; Б — девочки.

На перцентильных кривых по оси абсцисс отложен возраст ребенка в годах, по оси ординат — значения соответствующего признака. По оси абсцисс каждый годичный отрезок разбит на 12 частей (по количеству месяцев). Ось ординат — часть вариационного ряда с минимальным и максимальным значениями, соответствующая значению признака в 3% случаев. На графическую плоскость нанесены кривые, площадь под которыми (интеграл кривой) соответствует 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97% всех наблюдений. Данные значения — 3, 10, 25, 50, 75, 90 и 97 — получили название перцентилей.

Перцентиль (или центиль) показывает, какой процент чисел числового ряда имеет значение ниже заданного. Например, если рост ребенка соответствует 25-й перцентили, то 25% детей в популяции того же пола и возраста имеют рост ниже этого значения, а 75% — выше. Следовательно, 50-я перцентиль соответствует середине ряда (или медиане), которая при нормальном распределении совпадает со средним арифметическим. Таким образом, перцентиль показывает место конкретного показателя (например, роста) относительно всего числового ряда (роста в популяции).

Интерпретация результатов основана на положении изучаемого признака в пределах вариационного ряда.

Если значение признака находится в пределах 10–90-й перцентили, то можно сказать о среднестатистической норме. Если значение выходит за эти пределы, однако не превышает 97-й и 3-й перцентили, то эти дети подлежат пристальному наблюдению. Значения, расположенные между 2-й и 98-й перцентилью, то есть охватывающие 96% чисел популяционного ряда, — диапазон нормальных колебаний.

Если рост ниже 2-й перцентили, принято говорить о низкорослости, выше 98-й — о высокорослости.

Хронологический возраст

Поскольку в течение даже полугода жизни ребенка рост может претерпевать значительные изменения, при сопоставлении роста с возрастными нормами недопустимо округлять возраст до целых чисел. В связи с этим в детской эндокринологии принято использовать такой показатель, как хронологический возраст, рассчитанный с точностью до десятой части года. Хронологический возраст может быть рассчитан по специальной таблице (табл. 1-10). При этом год записывают как целое, а число и месяц — в виде десятичного остатка, определяемого по таблице. Например, если текущая дата 25.10.2007 г., а дата рождения ребенка 07.04.1999 г., то хронологический возраст будет равен: $2007,813 - 1999,263 = 8,55$.

Коэффициент стандартного отклонения роста

При статистических расчетах используют коэффициент стандартного отклонения — SDS (*Standard Deviation Score*), показывающий, сколько стандартных (сигмальных) отклонений составляет разница между средним арифметическим и заданным числом:

$$\text{SDS роста} = (x - X) / \text{SD},$$

где x — рост ребенка;

X — средний рост для данного пола и хронологического возраста;

SD — стандартное отклонение роста для данного пола и хронологического возраста.

При нормальном распределении числового ряда (что характерно для роста) 2-я перцентиль приблизительно соответствует -2 SD , а 98-я — $+2 \text{ SD}$.

Таблица 1-10. Таблица десятичных дат

№	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь
1		85	162	247	329	414	496	580	666	748	833	915
2	3	88	164	249	331	416	498	583	668	751	836	918
3	5	90	167	252	334	419	501	586	671	753	838	921
4	8	93	170	255	337	422	504	589	674	756	841	923
5	11	96	172	257	339	424	507	591	676	758	843	926
6	14	99	175	260	342	427	509	594	679	761	846	928
7	16	101	178	263	345	430	512	597	682	764	849	931
8	19	104	181	266	348	433	515	600	684	767	851	934
9	22	107	183	268	350	435	517	602	687	769	854	936
10	25	110	186	271	353	438	520	605	690	772	857	939
11	27	112	189	274	356	441	523	608	693	775	860	942
12	30	115	192	277	359	444	526	611	695	778	862	945
13	33	118	194	279	361	446	528	613	698	780	865	947
14	36	120	197	282	364	449	531	616	701	783	868	950
15	38	123	200	285	367	452	534	619	704	786	871	953
16	41	126	203	287	370	454	537	621	706	789	873	956
17	44	129	205	290	372	457	539	624	709	791	876	958
18	47	131	208	293	375	460	542	627	712	794	879	961
19	49	134	211	296	378	463	545	630	715	797	882	964
20	52	137	214	298	381	465	548	632	717	799	884	966
21	55	140	216	301	383	468	550	635	720	802	887	969
22	57	142	219	304	386	471	553	638	723	805	890	972
23	60	145	222	307	389	474	556	641	726	808	893	975
24	63	148	225	309	392	476	559	643	728	810	896	977
25	66	151	227	312	394	479	561	646	731	813	899	980
26	68	153	230	315	397	482	564	649	734	816	901	983
27	71	156	233	318	400	485	567	652	736	819	904	986
28	74	159	235	320	402	487	569	654	739	821	907	988
29	77		238	323	405	490	572	657	742	824	910	991
30	79		241	326	408	493	575	660	745	827	912	994
31	82		244		411		578	663		830		997

Целевой рост (средний рост родителей)

Конечный рост мужчин в среднем на 13 см больше, чем рост женщин.

Целевой рост (*target height*) рассчитывают по формулам:

для мальчиков: $(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13) / 2 + 4,5$ (см);

для девочек: $(\text{рост отца} - 13 + \text{рост матери}) / 2 + 4,5$ (см),

где 4,5 см прибавляют с учетом поправки на акселерацию.

В норме целевой рост ребенка может отличаться от расчетного на $\pm 2,6$ см.

Обычно график роста ребенка соответствует какой-то одной перцентили, которая приблизительно совпадает со средней перцентилью роста родителей. Отклонение от конституционально обусловленного перцентильного графика роста всегда свидетельствует о патологическом факторе, влияющем на рост.

Скорость роста

Выявить отклонение от графика роста в ранние сроки позволяет анализ его скорости. Темпы роста максимальны в течение первых месяцев жизни, затем они прогрессивно снижаются вплоть до начала пубертатного периода, когда происходит ускорение роста.

По аналогии с перцентильными диаграммами для роста разработаны диаграммы для его скорости (рис. 1-2). Для оценки скорости роста необходимо иметь как минимум два точных измерения роста, произведенных через определенный промежуток времени.

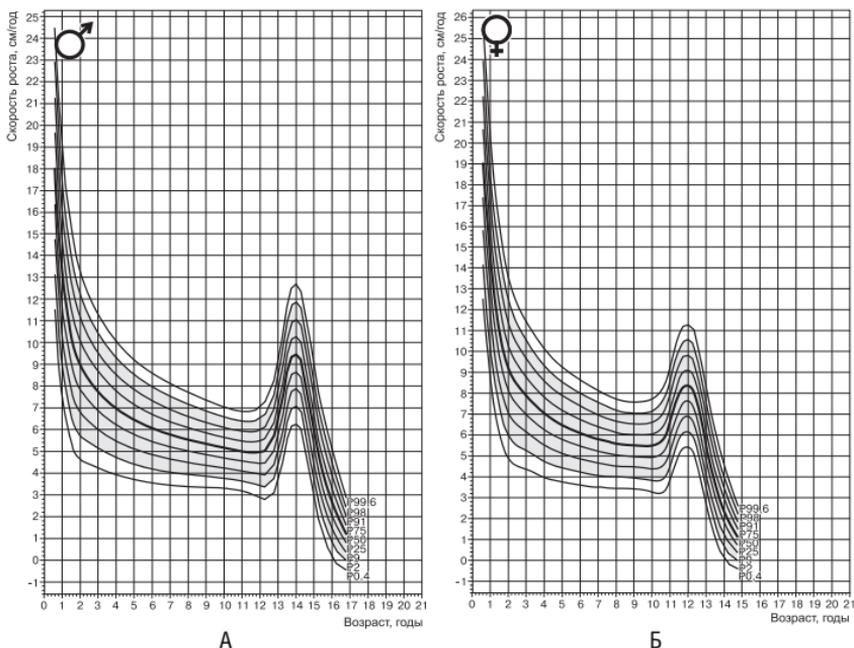


Рис. 1-2. Перцентильные кривые скорости роста. А — мальчики; Б — девочки.

Чтобы уменьшить погрешность при проведении расчетов, желательно, чтобы интервал между двумя измерениями составлял не менее 4–6 мес:

$$\text{скорость роста (см/год)} = (\text{рост 2} - \text{рост 1}) / (\text{хронологический возраст 2} - \text{хронологический возраст 1}).$$

Например, если при первом измерении мальчика в возрасте 7,4 лет рост был равен 119,7 см, а при втором измерении в возрасте 8,2 лет – 122,3 см, то скорость роста будет равна $(122,3 - 119,7) / (8,2 - 7,4) = 2,6 / 0,8 = 3,25$ см в год. Важно подчеркнуть, что при нанесении данного показателя на диаграмму скорости роста или при расчете SDS следует брать средний хронологический возраст между двумя измерениями, то есть: $(\text{хронологический возраст 1} + \text{хронологический возраст 2}) / 2$.

У детей старше 10–11 лет оценка SDS скорости роста может быть сопряжена со значительными погрешностями ввиду быстрой динамики скорости роста в этом возрастном периоде и разными сроками вступления в пубертат.

Следует отметить, что скорость роста – динамический показатель. Вследствие этого продолжительное снижение скорости роста даже ниже 25-й перцентили неминуемо приведет к постепенному понижению статического роста ниже возрастной нормы.

Оценка пропорций тела

Наряду с измерением роста или длины тела целесообразно рутинное измерение длины верхнего сегмента тела (рост сидя). Наиболее точно это измерение может быть проведено с помощью специального кресла, позволяющего регулировать высоту сиденья в зависимости от роста ребенка. При его отсутствии можно воспользоваться обычным ростомером с откидным сиденьем. При измерении длины верхнего сегмента голова должна быть фиксирована так же, как и при обычном измерении роста. Необходимо следить за тем, чтобы спина всей поверхностью плотно прилегала к вертикальной планке ростомера, образуя с бедрами угол в 90°.

Пропорции тела с возрастом меняются. В связи с этим для оценки пропорций разработаны диаграммы, по которым можно рассчитать SDS отдельно для длины верхнего или нижнего сегмента (рис. 1-3).

Прочие антропометрические параметры

Масса тела – параметр, наиболее простой для измерения. Оценку массы тела необходимо проводить только в сравнении с ростовыми показателями. Наиболее информативна оценка коэффициента стандартного отклонения для индекса массы тела (ИМТ) (рис. 1-4). В ряде случаев ценная информация может быть также получена при сопоставлении массы тела с толщиной кожной складки.

Измерение толщины кожной складки проводят с помощью калипера. Сравнение толщины кожной складки различных участков

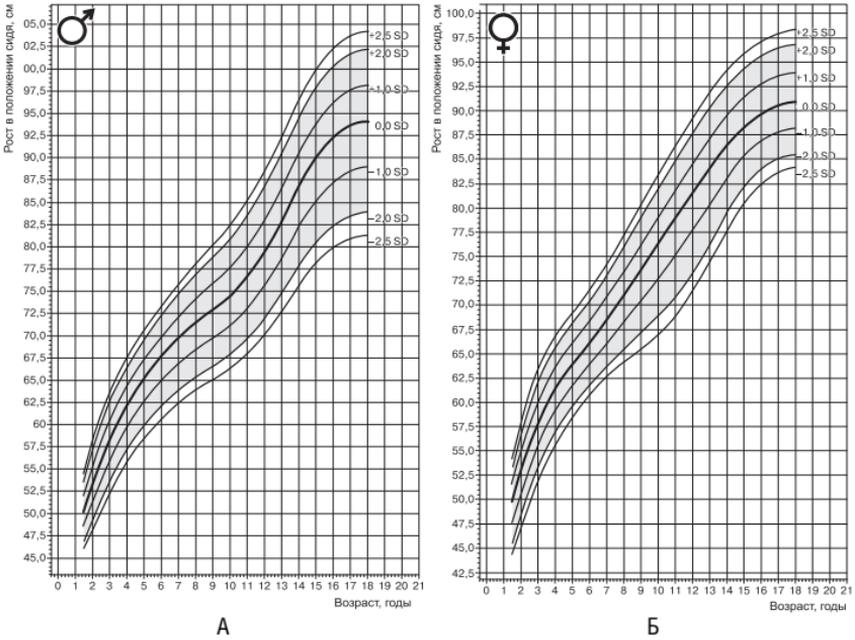


Рис.1-3. Возрастные нормативы длины верхнего сегмента тела. А — мальчики; Б — девочки.

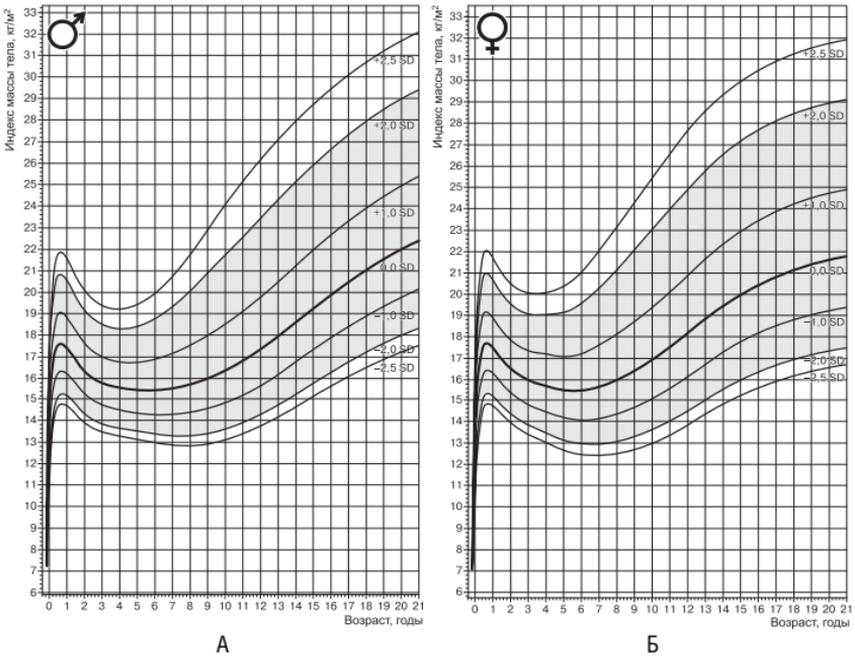


Рис.1-4. Возрастные нормативы индекса массы тела. А — мальчики; Б — девочки.

(под лопаткой, в области трицепса, на животе, бедрах и т.д.) может свидетельствовать о перераспределении подкожной жировой клетчатки.

Меньшую практическую значимость имеет исследование таких антропометрических показателей, как окружности головы, грудной клетки, плеча, бедра и т.д. Для их измерения используют обычную прорезиненную сантиметровую ленту.

Окружность грудной клетки измеряют с точностью до 0,1 см. Сзади лента проходит под нижними углами лопаток, спереди у мальчиков — по нижнему краю ареолы, у девочек — на уровне нижнего края IV ребра, что соответствует основанию молочных желез.

Динамическое измерение окружности плеч и бедер в сочетании с определением толщины кожной складки может предоставить дополнительную информацию о накоплении или потере жировой ткани в различных участках тела.

Костный возраст

Степень созревания скелета может быть оценена по различным костям, однако наибольшую распространенность получило рентгенологическое исследование костей кисти. Наиболее распространены методики оценки костного возраста по Грейлиху–Пайлу или Таннеру–Уайтхаузу. При обоих методах оценку производят по рентгенограмме левой кисти с лучезапястным суставом, используя специальные атласы, путем сопоставления с фотографиями и описаниями рентгенограмм.

Костный возраст может отличаться от хронологического не только при самых различных заболеваниях, но и у здоровых детей, причем эта разница иногда может составлять 2–3 года.

Для практических целей наглядно нанесение костного возраста на ростовую диаграмму параллельно с результатами измерения роста. В этом случае перцентиль, на которую проецируется костный возраст, позволяет приблизительно оценить потенциальные резервы для роста. Более точно это может быть сделано путем расчета прогнозируемого конечного роста, для которого используют результаты определения костного возраста методами Грейлиха–Пайла (используют таблицы Бейли и Пинно) или Таннера–Уайтхауза (метод TW2 — Таннер и Уайтхауз, версия 2).

ОЦЕНКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Оценку полового развития проводят визуально с помощью шкалы Таннера (табл. 1-11, 1-12), где используются следующие параметры: два основных у мальчиков — стадии развития гениталий (G) и лобкового оволосения (Pb), у девочек — развитие молочных желез (Ma) и лобковое оволосение (Pb). Клинически менее значима оценка подмышечного оволосения (Ax).

I стадия соответствует допубертатному (признаки полового развития отсутствуют), IV–V — половозрелому состоянию.

Таблица 1-11. Стадии развития молочных желез и лобкового оволосения у девочек (шкала Маршалла и Таннера) (рис. 1-5, 1-6)

Стадия	Молочные железы	Лобковое оволосение
I	Препубертат, возвышение только ареол сосков	Оволосение отсутствует (пушковое оволосение на лобке так же развито, как и на животе)
II	Молочные железы и соски слегка выступают (<i>breast bud</i>), ареола увеличивается в диаметре	Рост редких длинных (прямых или слегка вьющихся) тонких слабопигментированных волос вдоль половых губ
III	Дальнейшее увеличение и возвышение железистой ткани и ареолы без отграничения их контуров.	Волосы значительно темнее, грубее и сильнее вьются; довольно редкие, но распространяются по лобковому сочленению
IV	Отграничение ареолы и соска с формированием их выступа над поверхностью грудной железы	Рост волос по женскому типу, но зона роста существенно меньше, чем у взрослых (не распространяются на медиальную поверхность бедер)
V	Зрелая форма: сглаживание ареолы и выступание только соска	По виду и количеству волосы не отличаются от взрослых, их рост в виде треугольника вершиной вниз и по внутренней поверхности бедер

Таблица 1-12. Стадии развития лобкового оволосения и половых органов у мальчиков (шкала Маршалла и Таннера) (рис. 1-7)

Стадия	Половые органы	Лобковое оволосение
I	Яички, мошонка и половой член имеют пропорции и размеры, как у детей младшего возраста	Оволосение отсутствует (пушковое оволосение на лобке так же развито, как и на животе)
II	Мошонка и яички увеличиваются, меняется консистенция яичек, темнеет кожа мошонки (краснеет), размеры полового члена не меняются или незначительно увеличиваются	Рост редких длинных (прямых или слегка вьющихся) тонких слабо пигментированных волос у основания полового члена
III	Увеличение полового члена преимущественно в длину, увеличение размеров яичек и мошонки	Волосы значительно темнее, грубее и сильнее вьются; довольно редкие, но распространяются по лобковому сочленению
IV	Увеличение всех размеров полового члена (формирование головки), яичек и мошонки, потемнение мошонки	Рост волос по мужскому типу, но зона роста существенно меньше, чем у взрослых (не распространяются на медиальную поверхность бедер)
V	Соответствие размеров и формы гениталий норме (взрослому мужчине)	По виду и количеству волосы не отличаются от взрослых, их рост в виде треугольника вершиной вверх и по внутренней поверхности бедер (без распространения вверх по белой линии живота, что происходит позже)

Дополнительно у мальчиков в обязательном порядке производится измерение объема яичек с помощью тестикулометра Прадера.

Объем яичек указывают в миллилитрах. У девочек отмечают возраст менархе (Me).

Результаты осмотра записывают с помощью формулы полового развития с указанием стадии развития молочных желез (Ma), лобкового (Pb), подмышечного (Ax) оволосения и возраста наступления менархе (Me) у девочек (например: $Ma_1 Pb_1 Ax_1 Me_0$) или с указанием стадии развития гениталий (G), лобкового (Pb) и подмышечного (Ax) оволосения у мальчиков (например: $G_1 Pb_1 Ax_1$).

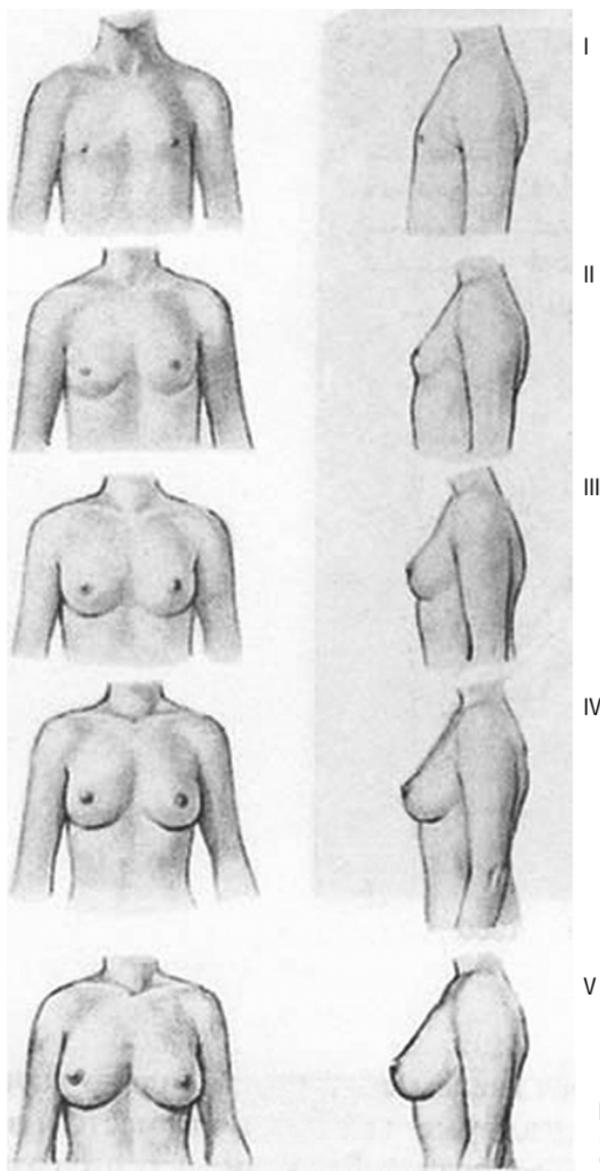


Рис. 1-5. Стадии развития молочных желез у девочек.

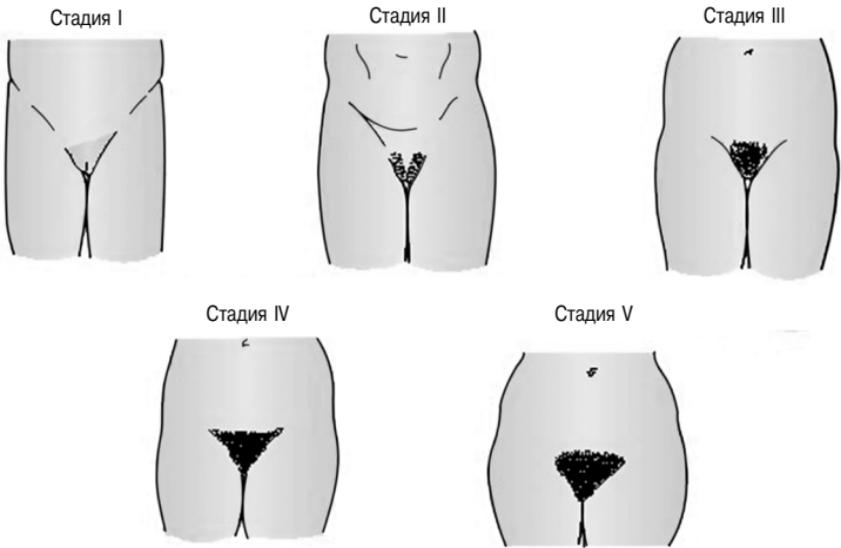


Рис. 1-6. Стадии развития лобкового оволосения у девочек.

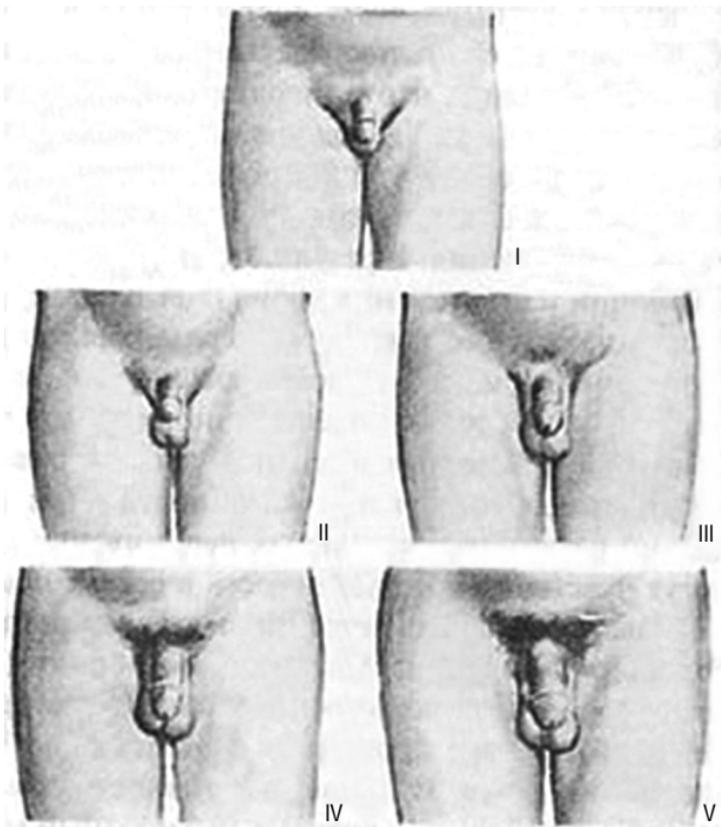


Рис. 1-7. Стадии развития гениталий у мальчиков.

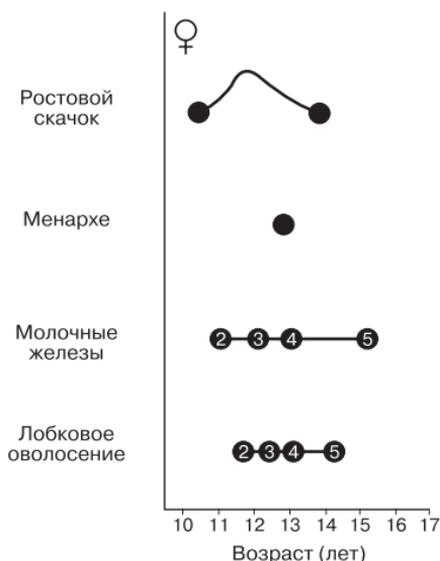


Рис. 1-8. Последовательность полового развития у девочек (по N. Kakarla, 2003).

Инициация полового созревания у девочек происходит в 7–8 лет, у мальчиков на год позже — в 8–9 лет. Обычно первый визуальный признак начала полового созревания у девочек — развитие молочных желез (II стадия развития молочных желез — Ma_2), у мальчиков — увеличение размеров яичек (II стадия развития гениталий — G_2). Спустя 3–12 мес у детей начинает формироваться вторичное половое оволосение. Оволосение подмышечных впадин происходит значительно позже лобкового и сроки его формирования существенно варьируют. За-

вершающим этапом полового развития девочек считают появления менструаций — менархе (рис. 1-8). У мальчиков столь четкий критерий начала функции половых желез отсутствует. Сперматогенез начинается в 11–15 лет, задолго до формирования вторичных половых признаков (ВПП).

Средняя продолжительность периода полового созревания составляет 3–4,5 года. Появление ВПП до 8 лет у девочек и до 9 лет у мальчиков расценивают как ППС. Отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам и отсутствие признаков роста яичек у мальчиков к 14 годам рассматривают как задержку полового созревания.

В период пубертата происходит изменение архитектоники тела: у мальчиков нарастает мышечная масса, у девочек увеличивается содержание жировой ткани и происходит ее перераспределение с отложением в области таза и бедер. Содержание жировой ткани считают критичным для репродуктивной функции даже у взрослых женщин. Наиболее четкий предиктор менархе — ИМТ. Существует понятие критической массы тела, при достижении которой возможно наступление менархе. Наступление менархе следует ожидать при достижении ИМТ не менее $16,9 \text{ кг/м}^2$, массы тела — $41,7 \text{ кг}$ и роста $151,4 \text{ см}$ (-1δ). С другой стороны, увеличение ИМТ на 1 кг/м^2 у девочки 2–8 лет приводит к снижению возраста наступления менархе на 0,7 года. Зависимость нелинейная: выраженное ожирение, как и дефицит массы тела, приводит к задержке менархе. Замедление сроков полового созревания у мальчиков с ожирением не настолько выражено, как у их сверстниц.

С началом функционирования половых желез скорость роста достигает максимума, и через два года после менархе у девочек (в 14–15,5 лет) происходит окончательное закрытие зон роста и его прекращение, у мальчиков закрытие зон роста происходит на два года позже. На IV стадии периода полового созревания у подростков усиливается активность сальных и потовых желез, появляются угри (*acne vulgaris*), самостоятельно проходящие у девочек к 20, у мальчиков — к 23–25 годам. Изменение тембра голоса у мальчиков также происходит при достижении IV стадии полового созревания.

Существует понятие правильного прохождения стадий пубертата: у девочек развитие молочных желез предшествует появлению лобкового оволосения, у мальчиков — увеличение тестикул предшествует появлению роста волос на лобке. Однако в популяции у 10–30% подростков вторичное оволосение предшествует развитию молочных желез или увеличению тестикул (в современной литературе принят термин «неправильный пубертат», или «ускоренное адренархе»). Нарушение последовательности развития ВПП обсуждается в качестве предиктора метаболических нарушений. С другой стороны, патологическое значение данного признака становится сомнительным, если его наблюдают у значительной доли в принципе здоровых детей.

Вариабельность времени физиологического прохождения стадий пубертата обусловлена различными факторами. Факторы, влияющие на сроки полового созревания, принципиально подразделяются на две группы: немодифицируемые (генетические) и модифицируемые (избыточная масса тела, уровень физической нагрузки, социальные условия, питание). Последние являются факторами внешней среды и потенциально поддаются коррекции. Общая тенденция последних 150 лет — снижение возраста наступления пубертата, при этом его скорость зависит преимущественно от изменения (улучшения) социальных условий. Оптимальным признаком, позволяющим анализировать исторические тенденции развития детей, является возраст менархе. Возраст менархе за прошедшее столетие снизился с 17 до 12 лет (в среднем на 2–3 мес каждое десятилетие). Однако в развивающихся странах еще сохраняются те же отличия в сроках полового созревания (4–5 лет) между подростками одной национальности, но с разным уровнем жизни.

На сроки полового созревания могут повлиять хронические заболевания и ожирение. Замедление сроков полового созревания у мальчиков с ожирением не настолько выражено, как у их сверстниц, что связано с преимущественным влиянием на ранние этапы пубертата, когда синтетическая активность тестикул невелика. В более зрелом возрасте эндогенные эстрогены уже не могут оказать принципиальное влияние на действие андрогенов, и половое развитие на поздних стадиях пубертата проходит своевременно.

Пубертатный период является переходным от детства к зрелости. Пубертат — время физиологических и психологических изменений, позволяющих физически и социально адаптироваться к самостоятельной жизни. Формирование ВПП и начало функционирования гонад завершают физическое развитие. Своевременное половое созревание является признаком нормальной работы репродуктивной системы.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ГИРСУТИЗМА

Гирсутизм — избыточный рост терминальных волос, распределяющихся по мужскому типу, у женщин. Гирсутизм служит маркером длительной гиперпродукции андрогенов у женщин. Распространенность гирсутизма в различных этнических группах достигает 5–10%.

Степень гирсутизма оценивают по шкале Ферримана–Галвея (1961). Интенсивность роста волос определяют в баллах от 0 (отсутствие роста волос) до 4 (максимально возможный) в 9 андрогензависимых зонах (рис. 1-9). Суммируя баллы, определяют гирсутное число (максимальное количество баллов — 36) (табл. 1-13):

- до 7 баллов — нормальное оволосение;
- 8–12 баллов — пограничное оволосение;
- более 12 баллов — гирсутизм.

Гирсутное число позволяет ориентировочно определить степень андрогенизации пациентки, но не заменяет методы лабораторной диагностики (определение концентрации тестостерона в крови).

Подсчет баллов в двух индифферентных зонах (предплечья и голени) неинформативен, его можно не проводить. Гирсутное число позволяет довольно легко определить степень андрогенизации пациентки, хорошо дополняет определение ДГЭА-С и довольно неточные результаты лабораторной диагностики избыточного содержания тестостерона в крови. Клинические данные (наличие гирсутизма) — более точный показатель длительной гиперпродукции андрогенов, чем лабораторная диагностика (определение андрогенов в периферической крови).

Инициация оволосения и его интенсивность регулируется преимущественно андрогенами. Под влиянием тестостерона (Т) и дигидротестостерона (ДГТ) в волосяных фолликулах, продуцирующих пушковые волосы, иницируется рост терминальных волос. Конверсия тестостерона в более мощный ДГТ в периферических тканях опосредована ферментом 5 α -редуктазой: тип 1 5 α -редуктазы локализован преимущественно в коже, тип 2 — в коже волосистой части головы и является предполагаемым агентом, ответственным за развитие андрогензависимой алопеции. Андрогены продлевают фазу активности волосяного фолликула, увеличивают диаметр стержня волоса, усиливают его пигмен-

тацию и функцию сальных желез. Реакция волосяных фолликулов на андрогены зависит от их локализации: в лобной и теменной области длительный избыток андрогенов приводит к спазму сосудов, окружающих фолликулы, и далее — к их гибели и формированию андрогенной алопеции. Еще Гиппократ обращал внимание своих учеников на то, что евнухи не лысеют. Подобной повышенной чувствительностью к андрогенам обладают волосы исключительно лобной и теменной областей, в других участках избыток андрогенов вызывает стимуляцию роста волос, именуемую гирсутизмом.

Идиопатический гирсутизм — избыточный рост терминальных волос, распределяющихся по мужскому типу у женщин, имеющих овуляторный менструальный цикл и нормальное содержание периферических андрогенов. Причиной идиопатического гирсутизма является изолированное повышение активности фермента 5α -редуктазы или изменение функциональной активности (количества) рецепторов к андрогенам. Регулярный менструальный цикл недостаточен для исключения ановуляции: почти 40% женщин с гирсутизмом имеют регулярные, но ановуляторные циклы, поэтому необходима фолликулометрия.

Осмотр пациентки позволяет отличить нормальный рост волос от гирсутизма и гипертрихоза. «Гирсутизм» и «гипертрихоз» — термины, определяющие различные понятия.

Гирсутизм — избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых зонах.

Гипертрихоз — общее избыточное оволосение, независимое от содержания андрогенов. Варианты гипертрихоза отличаются распределением волос (объемом и локализацией поражения), временем инициации роста волос (врожденный и приобретенный), наличием ассоциированных врожденных аномалий. Наблюдаются как семейные, так и спорадические формы гипертрихоза. Должны быть отмечены количество, особенности и распределение роста волос. Время появления клинических признаков по-

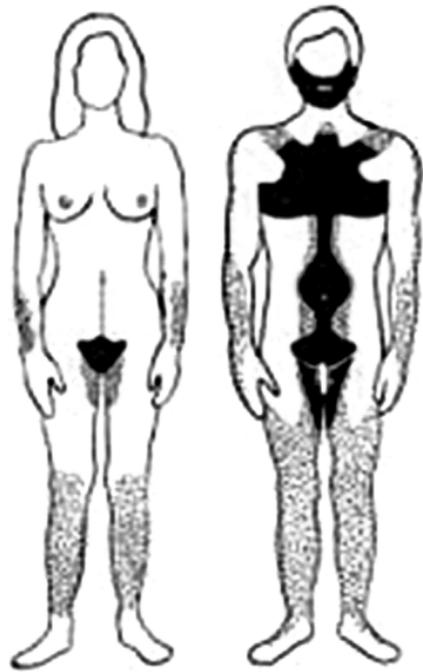


Рис. 1-9. Распределение зон андрогензависимого роста волос у женщин: черный цвет — андрогензависимый рост, серый цвет — андрогеннезависимый рост (Ferriman D., Gallwey J., 1961).

зволяет отличить легкие формы врожденного гипертрихоза от гирсутизма, формирующегося в пубертатном периоде, и андрогенпродуцирующих опухолей с быстрым развитием вирильного синдрома в любом возрасте. В большинстве случаев необходимая для дифференцировки этих состояний информация может быть получена уже во время осмотра.

Распрашивая пациентку, необходимо уделить надлежащее внимание ятрогенным (экзогенным) причинам гирсутизма и убедиться в отсутствии приема ЛС (анаболических стероидов, мужских половых гормонов, даназола, циклоспоринов, интерферона). Гирсутизм может быть одним из симптомов новообразования, сопровождать гиперсекрецию глюкокортикоидов (болезнь или синдром Иценко–Кушинга) или быть следствием ВДКН.

В практической деятельности выраженность гирсутизма и алопеции, динамику роста волос и эффективность лечения проще всего документировать с помощью фото- или видеосъемки.

Таблица 1-13. Шкала Ферримана–Галвея и нормальные значения роста волос для здоровых женщин славянской этнической группы

Зона роста волос	Баллы	Описание
Андрогензависимые зоны		
Верхняя губа	1	Отдельные волосы на наружном крае
	2	Небольшие усики на наружном крае
	3	Усы, распространяющиеся на половину расстояния до фильтра
	4	Усы, достигающие фильтра
Подбородок	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы, небольшие скопления
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Спина	1	Отдельные разрозненные волосы
	2	Разрозненные волосы, небольшие скопления
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Поясница	1	Пучок волос на крестце
	2	Тот же пучок, расширяющийся в стороны
	3	Волосы покрывают $\frac{2}{3}$ поясницы
	4	Сплошное покрытие поясницы
Грудь	1	Волосы вокруг сосков
	2	В дополнение к ним отдельные волосы между молочными железами
	3	Слияние этих зон с покрытием $\frac{3}{4}$ поверхности
	4	Сплошное покрытие

Окончание табл. 1-13

Верхняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Большое количество волос вдоль средней линии (дорожка)
	3–4	Покрытие половины или всей поверхности
Нижняя часть живота	1	Отдельные волосы вдоль средней линии
	2	Полоса вдоль средней линии (дорожка)
	3	Широкая лента волос вдоль средней линии
	4	Рост волос в форме перевернутой буквы V (мужской треугольник)
Плечо	1	Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)
Бедро	1	Редкие волосы, покрывающие не более $\frac{1}{4}$ поверхности
	2	Более обширное, но неполное покрытие
	3–4	Сплошное покрытие (редкое или густое)

ОБСЛЕДОВАНИЕ ПРИ ПОЛИНЕЙРОПАТИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Наиболее распространенная форма — диабетическая периферическая полинейропатия. В то же время и при других эндокринных заболеваниях, таких как гипотиреоз, акромегалия, аденолейкодистрофия, диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), могут отмечаться проявления нейропатии. Прием некоторых ЛС, респираторные или кишечные инфекции, контакт с ядовитыми веществами, изменение режима питания также могут сопровождаться изменением периферической чувствительности. Важным самостоятельным фактором, поражающим периферическую нервную систему, является злоупотребление алкоголем.

Проводя осмотр пациента, следует ответить на вопрос, действительно ли предъявляемые больным жалобы служат проявлением нейропатии, и если да, то какова причина ее развития.

Исследование чувствительности

Поверхностная чувствительность (болевая, температурная и тактильная) отражает состояние тонких сенсорных волокон; нарушение глубокой чувствительности (вибрационной и суставно-мышечного чувства) — толстых сенсорных волокон.

Тактильную чувствительность традиционно исследуют с помощью кусочка ваты: больной с закрытыми глазами должен определить, было прикосновение или нет. Более тонко выявить



Рис. 1-10. Монофиламент-2.

но поверхности тела и помещать на кожу на 1–2 с. Сила давления должна быть такой, чтобы вызывать сгибание нейлоновой нити. Пациента при исследовании просят закрыть глаза. Регистрируют, в каких местах он чувствует или не чувствует прикосновение. При диабетической полинейропатии восприятие 10-граммового монофиламента нарушается достаточно поздно. Нечувствительность к его прикосновению считается эквивалентом отсутствия болевой чувствительности и характерна для больных с высоким риском развития синдрома диабетической стопы.

Болевую чувствительность обычно определяют с помощью иглы путем легкого покалывания по ходу нервных стволов голени и стоп. Перед началом исследования следует убедиться, что ноги пациента согрелись, иначе может сложиться ошибочное впечатление о снижении чувствительности.

Температурную чувствительность оценивают с помощью устройства «Тип-терм», один конец у которого металлический,



Рис. 1-11. Тип-терм.

а другой выполнен из пластика. В норме прикосновение различных материалов ощущается по-разному. Пациента просят с закрытыми глазами определить, какое прикосновение было холоднее (металлическая сторона ощущается как более холодная) (рис. 1-11).

При отсутствии «Тип-терма» можно использовать пробирки с

холодной (28–32 °С) и теплой (35–36 °С) водой.

Вибрационную чувствительность оценивают с помощью градуированного камертона 128 кГц (рис. 1-12) или биотензиометра. Для исследования необходимо ударить по камертону и поместить его поочередно на костные выступы нижних конечностей.

Исследование проводят с обеих сторон в стандартных точках: верхушка I пальца стопы, медиальная поверхность I плюснефалангового сустава (проекция головки I плюсневой кости), медиальная лодыжка, середина большеберцовой кости (при отсутствии или значительном снижении чувствительности в остальных точках). Пациент должен закрыть глаза и сообщить, когда он перестанет ощущать вибрацию. В этот момент следует отметить показания шкалы (шкала разделена на деления от 0 до 8 баллов).



Рис. 1-12. Камертон.

Исследование требует адекватной оценки испытуемым своих ощущений, поэтому его можно проводить только в возрасте старше 7 лет. Для получения правильного результата необходимо обязательно подробно объяснить пациенту ход исследования, продемонстрировать вибрацию на запястье (при СД у большинства больных чувствительность на руках сохранена даже при полной ее потере в области стоп и голеней). Возрастные изменения чувствительности происходят и у здоровых людей и считаются вариантом нормы. У пожилых пациентов она значительно ниже, чем у молодых. При СД само по себе изменение чувствительности у пожилого пациента не дает основания для постановки диагноза диабетической полинейропатии, однако служит дополнительным фактором риска развития поражения стоп. Нормальные значения вибрационной чувствительности для пациентов разного возраста приведены в табл. 1-14.

Чтобы оценить **суставно-мышечное чувство** (проприоцептивную чувствительность), пациента просят с закрытыми глазами определить направление пассивного движения в суставе (вверх или вниз). Вначале исследуют наиболее дистальные суставы стоп. Если выявляют их нарушение, переходят к проксимальным суставам. Нарушение проприоцептивной чувствительности обычно отражает достаточно грубое поражение нервов.

Золотым стандартом оценки функции нервных волокон считают **электронейромиографию**. Она позволяет оценить функциональное состояние периферических нервов и мышц, диагностировать субклинические поражения, а также проводить динамическое наблюдение за состоянием нервных волокон и эффективностью проводимой терапии.

Таблица 1-14. Зависимость показателей вибрационной чувствительности от возраста

Возраст пациента, годы	Вибрационная чувствительность (нижняя граница нормы), баллы
10–19	7,0
20–29	6,5
30–39	6,0
40–49	5,5
50–59	5,0
60–69	4,0
>70	3,0

Электронеиомиография включает две взаимодополняющие процедуры: исследование проводимости по нервному волокну и электромиографию. При исследовании проводимости раздражают периферические нервы с помощью электростимулятора. Распространяющиеся по двигательным и чувствительным нервам потенциалы регистрируют специальной аппаратурой. Обязательное условие для нормальной скорости проведения — целостность миелиновой оболочки нервного волокна. Большое значение имеет не только скорость проведения импульса, но также форма и параметры вызванного ответа.

Для оценки моторной нейропатии необходимо провести исследование сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова).

Лабораторные методы диагностики

БИОХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ И МОЧИ

Гликированный гемоглобин (гемоглобин A_{1c}, Hb_{A_{1c}})

Гликирование — неферментативная реакция глюкозы с протеинами, в том числе и гемоглобином. Степень гликирования гемоглобина зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности контакта глюкозы с гемоглобином.

Референтные значения

- 4,8–6,0% (по стандарту NGSP);
- 2,9–4,2 (по стандарту IFCC);
- Hb_{A_{1c}} (NGSP) = 0,915 × Hb_{A_{1c}} (IFCC) + 2,15%.

Интерпретация

Для СД 1-го типа:

- менее 6,1% — хороший контроль, компенсация;
- 6,1–7,5% — адекватный контроль;
- более 7,5% — неадекватный контроль, декомпенсация.

Для СД 2-го типа:

- менее 6,5% — низкий риск осложнений, компенсация;
- 6,5–7,5% — риск макроангиопатий;
- более 7,5% — риск микроангиопатий.

Расчет усредненной концентрации глюкозы за истекшие 3 мес:

$$\text{глюкоза (ммоль/л)} = 1,98 \times \text{HbA}_{1c} (\%) - 4,29.$$

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- резкие колебания концентрации глюкозы в плазме;
- длительное хранение проб при температуре выше 4 °С;
- гипербилирубинемия;
- гиперлипидемия;
- прием ацетилсалициловой кислоты;
- почечная недостаточность.

Понижение:

- гемоглобинопатии;
- снижение времени жизни эритроцитов;
- кровопотеря.

Фруктозамин

Фруктозамин — продукт гликирования белков плазмы крови. Содержание фруктозамина отражает колебания концентрации глюкозы в плазме крови в течение предшествующих 2–3 нед.

Референтные значения

- 200–280 мкмоль/л.

Интерпретация

- Менее 280 мкмоль/л — компенсация хорошая;
- 280–320 мкмоль/л — удовлетворительная;
- 320 мкмоль/л — неудовлетворительная.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- гипербилирубинемия;
- гипертриглицеридемия.

Понижение:

- прием аскорбиновой кислоты.

Глюкоза плазмы крови

В цельной крови концентрация глюкозы меньше, чем в плазме, на 10–12% за счет объема эритроцитов. В артериальной крови содержание глюкозы выше, чем в капиллярной, что объясняется ее потреблением периферическими тканями.

Концентрация глюкозы в крови — достаточно лабильный показатель.

Референтные значения

- 3,1–5,5 ммоль/л — для капиллярной крови;
- 3,1–6,4 ммоль/л — для сыворотки (плазмы) венозной крови.

У здоровых этот показатель редко снижается менее 2,5 ммоль/л или повышается более 8,0 ммоль/л, даже сразу после приема пищи.

Интерпретация

Физиологическая гипергликемия — при физических нагрузках, стрессе, шоке.

Повышение:

- при СД;
- феохромоцитоме;
- тиреотоксикозе;
- акромегалии;
- глюкагономе;
- соматостатиноме;
- гиперкортицизме;
- панкреатите (остром и хроническом);
- дефиците витамина В₁;
- циррозе печени;
- гемохроматозе;

- острых заболеваниях ЦНС (инсультах, тромбозах сосудов головного мозга, внутримозговых кровоизлияниях и т.д.);
- парентеральном питании;
- уремии.

Снижение:

- при опухоли островковых клеток (инсулиноме);
- дефиците глюкозагена;
- отравлениях алкоголем, соединениями мышьяка, фосфора;
- острым и хроническом гепатите;
- длительной механической желтухе, раке печени, метастазах в печень;
- первичной и вторичной НН;
- гипотиреозе;
- демпинг-синдроме.

Факторы, влияющие на результат

- АКТГ;
- глюкокортикоиды;
- кофеин;
- диуретики;
- пероральные контрацептивы;
- фенотиазины;
- теofilлин;
- L-тироксин^а;
- высокий уровень мочевины;
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- леводопа;
- β -адреноблокаторы;
- антигистаминные ЛС;
- этанол.

Альбумин в моче

Экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые значения (микроальбуминурия — МАУ), — ранний признак развития диабетической нефропатии. Появление у больных СД постоянной МАУ свидетельствует о вероятном развитии диабетической нефропатии в ближайшие 5–7 лет.

Материал для исследования — суточная, разовая порция мочи (с определением уровня креатинина).

Референтные значения

- 0–20 мг/л (0–30 мг/сут).
- Мужчины — 0–2,5 мг/ммоль креатинина.
Женщины — 0–3,5 мг/ммоль креатинина.

Интерпретация

Повышение:

- при диабетической нефропатии;
- гломерулонефрите;
- амилоидозе;

- отравлении тяжелыми металлами;
- дистрофических и воспалительных состояниях нижних отделов мочевыводящих путей;
- интенсивной физической работе;
- охлаждении;
- ХСН;
- АГ;
- беременности.

Другие биохимические показатели

Таблица 2-1. Изменения биохимических показателей, сопровождающие заболевания эндокринной системы

Альбумин	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	г/л
	Референтные пределы:	
	взрослые;	34–48
	дети до 5 дней;	28–44
дети 5 дней — 14 лет;	30–54	
подростки 15–18 лет	32–45	
Повышение	Абсолютного повышения не существует. Относительное повышение уровня альбумина наблюдается при всех случаях, связанных с уменьшением количества воды в плазме	
Снижение	Эндогенный гиперкортицизм Тиреотоксикоз	
Белок общий	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	г/л
	Референтные пределы:	64–83
	Снижение	СД (повышенная потеря белка), карциноидные опухоли
Калий	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	ммоль/л = мэкв/л
	Референтные пределы:	
	взрослые до 60 лет;	3,6–5,3
	старше 60 лет;	3,7–5,4
	дети недоношенные;	3,2–4,6
	дети 1 день — 4 нед;	3,6–6,1
дети 2–12 мес;	3,6–5,8	
дети старше года	3,1–5,1	
Повышение	Гипокортицизм Гипофункция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (снижение выделения кальция почками)	

Продолжение табл. 2-1

	Снижение	Первичный и вторичный альдостеронизм Гиперкортицизм Алкалоз, при диабетическом кетозе в период глюконеогенеза (повышенная потеря калия с мочой)
Кальций общий	Материал для исследования	Сыворотка
	Единица измерения	ммоль/л (ммоль/л \times 0,25 = мг/дл)
	Референтные пределы: взрослые до 50 лет; старше 50 лет; дети недоношенные; дети 2–12 мес; дети 1–4 года	2,15–2,55 2,10–2,42 1,9–2,5 2,1–2,7 2,1–2,6
	Повышение	Первичный и третичный гиперпаратиреоз Тиреотоксикоз Акромегалия
	Снижение	Гипопаратиреоз (идиопатический, хирургический или врожденный)
Кальций ионизированный	Материал для исследования	Цельная кровь (гепарин)
	Единица измерения	ммоль/л
	Референтные пределы	1,03–1,29
	Повышение	Первичный гиперпаратиреоз Костные метастазы
	Снижение	Гипопаратиреоз Мочекаменная болезнь Недостаточность витамина D Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающиеся нарушением всасываемости кальция
Креатинин	Материал для исследования	Сыворотка или плазма
	Единица измерения	мкмоль/л (мкмоль/л \times 0,0884 = мг/дл)
	Референтные пределы: взрослые до 60 лет; старше 60 лет	М Ж 62–106 44–80 80–115
	Повышение	Акромегалия Гипертиреоз Хроническая почечная недостаточность (ХПН)
Мочевина	Материал для исследования	Сыворотка или плазма
	Единица измерения	ммоль/л
	Референтные пределы: взрослые до 65 лет;	1,7–8,3

	старше 65 лет	2,9–11,9
	Повышение	Заболевания почек Сердечная недостаточность Гиперкортицизм Прием андрогенов, глюкокортикоидов Физические нагрузки
	Снижение	Акромегалия (повышенная утилизация белка) Отравление фосфором или мышьяком Поражение печени Беременность Безбелковая диета
Натрий	Материал для исследования	Сыворотка или плазма
	Единица измерения	ммоль/л = мэкв/л
	Референтные пределы:	
	взрослые до 65 лет;	120–150
	старше 65 лет;	132–146
	дети недоношенные;	128–147
	1 день — 4 нед;	132–147
2–12 мес;	129–143	
старше года	132–145	
	Повышение	Гиперальдостеронизм Гиперкортицизм (повышенная задержка натрия почками)
	Снижение	Гипоальдостеронизм Несахарный диабет Гипокортицизм
Триглицериды	Материал для исследования	Сыворотка, плазма
	Единица измерения	ммоль/л
	Референтные пределы:	
	взрослые до 65 лет;	0,1–2,2
	старше 65 лет	0,1–3,7
	Повышение	СД Ожирение Метаболический синдром Гипогонадизм
Холестерин липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)	Материал для исследования	Сыворотка или плазма
	Единица измерения	ммоль/л
	Референтные пределы:	М Ж 0,9–2,6 1,5–2,6
	Снижение	СД Ожирение Метаболический синдром Гипогонадизм

ГОРМОНАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ И МОЧИ

Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий синтез глюкокортикоидов и андрогенов корой надпочечников.

Подготовка анализа

Пробы крови берут в 8:30–11:00. Пробирку с кровью, содержащей этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) и апотропин, немедленно помещают на лед.

Референтные значения*

- 10–60 пг/мл — утро;
- до 30 пг/мл — вечер.

Интерпретация

Повышение:

- при первичной НН (болезни Аддисона);
- ВДКН;
- болезни Иценко–Кушинга;
- синдроме эктопической продукции АКТГ;
- синдроме Нельсона;
- посттравматических и постоперационных состояниях;
- стрессах, шоке.

Снижение:

- при вторичной/третичной НН; кортикостероме;
- приеме глюкокортикоидов.

Факторы, влияющие на результат

Понижение:

- введение глюкокортикоидов и ЛС, содержащих 1–24 АКТГ;
- леводопа;
- пирогенные ЛС.

Повышение:

- введение препаратов инсулина, вазопрессина, 1–39 АКТГ (полная молекула).

Альдостерон

Альдостерон — гормон клубочковой зоны коры надпочечников. Минералокортикоид, регулирующий концентрацию натрия и калия и участвующий в поддержании нормального объема внеклеточной жидкости.

Подготовка анализа

Пробы крови берут в 8:30–11:00.

Референтные значения*

- 28–291 пмоль/л (в покое, нормальная солевая диета);
- 94–756 пмоль/л (после нагрузки, нормальная солевая диета).

* Здесь и далее звездочка в заголовке «Референтные значения» обозначает, что референтные значения могут отличаться при использовании различных диагностических систем.

Интерпретация

Повышение:

- при ПГА:
 - ✧ синдроме Кона;
 - ✧ гиперплазии надпочечников;
- вторичном гиперальдостеронизме:
 - ✧ при злоупотреблении слабительными или диуретиками;
 - ✧ ХСН;
 - ✧ циррозе печени с асцитом;
 - ✧ нефротическом синдроме;
 - ✧ идиопатических отеках;
 - ✧ синдроме Бартера;
 - ✧ злокачественной ренальной гипертензии.

Снижение:

- при болезни Аддисона;
- гипоальдостеронизме;
- гипоальдостеронизме, вызванном дефицитом ренина;
- избыточной секреции дезоксикортикостерона или кортикостерона, или 18-гидроксикортикостерона;
- синдроме Тернера (в 25% случаев);
- СД.

Андростендион

Андростендион — стероидный гормон, предшественник тестостерона и эстрадиола, синтезируется в коре надпочечников и половых железах.

Референтные значения*

- Женщины — 2,2–9,6 нмоль/л;
- мужчины — 1,8–7,2 нмоль/л;
- дети — 0,3–1,8 нмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при ВДКН;
- вирилизирующей опухоли коры надпочечников;
- гиперплазии стромы яичка;
- опухоли яичника;
- поликистозе яичников;
- гирсутизме.

Снижение:

- при надпочечниковой и/или гонадной недостаточности;
- серповидноклеточной анемии.

17-гидроксипрогестерон

17-гидроксипрогестерон (17-ОП) — предшественник стероидных гормонов, основной маркер нарушений стероидогенеза при ВДКН.

Подготовка пациента

Пробы крови забирают утром.

Референтные значения*

Женщины:

- 0,3–2,4 нмоль/л — фолликулярная фаза;
- 0,8–8,8 нмоль/л — лютеиновая фаза;
- 2,0–11,7 нмоль/л — менопауза;
- 6,1–36,4 нмоль/л — в III триместре беременности.

Мужчины:

- 0,9–6,6 нмоль/л.

Дети:

- 2,1–7,5 нмоль/л — до года;
- 0,5–3,3 нмоль/л — от года до 10 лет.

Интерпретация

Повышение:

- при ВДКН с дефицитом 21-, 11 β -гидроксилазы;
- опухолях надпочечников и яичников.

Факторы, влияющие на результат

- День менструального цикла;
- беременность;
- прием спиронолактона (может обуславливать ложноположительную реакцию).

Дегидроэпиандростерон

Дегидроэпиандростерон — слабый андроген, образующийся в коре надпочечников, гонадах или периферических тканях (обратная конверсия из ДГАЭ-С). Гормон обладает анаболическим действием, стимулирует синтез белка, увеличивает мышечную массу, контролирует развитие половых признаков и поддержание половых функций.

Подготовка пациента

Пробы крови берут утром.

Референтные значения

- Взрослые (от 18 до 60 лет) — 15–65 нмоль/л;
- у детей ниже, чем у взрослых, и зависят от возраста и стадии полового развития.

Интерпретация

Повышение:

- при ВДКН с дефицитом 3 β -ол-, 21-, 11 β -гидроксилазы;
- опухолях надпочечников и яичников;
- синдроме поликистоза яичников.

Снижение:

- при недостаточности функции коры надпочечников;
- стрессах;
- тяжелых соматических заболеваниях;
- депрессии.

Факторы, влияющие на результат

- Возраст;
- гиперлипидемия;

- псориаз;
- тяжелые хронические заболевания;
- психозы.

Дегидроэпиандростерон-сульфат

Дегидроэпиандростерон-сульфат — андроген коры надпочечников, образующийся в ее сетчатой зоне (>90%). ДГЭА-С обладает анаболическим действием, стимулирует синтез белка, увеличивает мышечную массу, контролирует развитие половых признаков и поддержание половых функций.

Подготовка пациента

Пробы крови берут утром.

Референтные значения

Женщины:

- 2,68–9,23 мкмоль/л.

Мужчины:

- 2,41–12,2 мкмоль/л.

Дети:

- 2,93–16,5 мкмоль/л — новорожденные;
- 0,09–2,31 мкмоль/л — от года до 10 лет;
- 0,66–6,7 мкмоль/л — мальчики от 11 до 18 лет;
- 0,92–7,6 мкмоль/л — девочки от 11 до 18 лет.

Интерпретация

Повышение:

- при ВДКН с дефицитом 21- и 11 β -гидроксилазы;
- андрогенпродуцирующих опухолях коры надпочечников;
- некоторых опухолях яичников.

Снижение:

- при недостаточности функции коры надпочечников;
- стрессах;
- тяжелых соматических заболеваниях;
- депрессии.

Факторы, влияющие на результат

- Возраст;
- гиперлипидемия;
- псориаз.

11-Дезоксикортизол

11-Дезоксикортизол — непосредственный предшественник кортизола.

Референтные значения

- 3,5–25,0 нмоль/л (утром).

Интерпретация

Повышение:

- при гиперплазии коры надпочечников, обусловленной дефицитом 11 β -гидроксилазы;
- некоторых видах рака коры надпочечников.

Снижение при первичном и вторичном/третичном гипокортицизме.

Факторы, влияющие на результат

- Прием метопирона;
- глюкокортикоидов.

Инсулин

Инсулин — гормон поджелудочной железы (ПЖ), синтезируемый в β -клетках островков Лангерганса, регулятор углеводного и липидного обмена.

Подготовка пациента

Пробы крови забирают утром натощак или во время гипогликемии (для диагностики инсулиномы).

Референтные значения

- 2,3–26,4 мкЕД/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при СД 2-го типа;
- заболеваниях печени;
- акромегалии;
- синдроме Иценко–Кушинга;
- дистрофической миотонии;
- инсулиноме;
- ожирении;
- нарушении толерантности к глюкозе (НТГ);
- инсулинрезистентности.

Снижение:

- СД 1-го типа;
- надпочечниковая недостаточность;
- острый панкреатит, панкреонекроз, после резекции ПЖ;
- гипопитуитаризм;
- диабетическая кома.

Факторы, влияющие на результат

Повышение под действием:

- аминокислот;
- кальция глюконата;
- хлорпропамида;
- глюкагона;
- декстрозы;
- леводопы;
- никотиновой кислоты;
- пероральных контрацептивов;
- преднизолона;
- фентоламина;
- сахарозы^а.

Снижение под действием:

- диазоксида[®];
- этакриновой кислоты;
- этанола;
- эфира;
- фуросемида;
- метформина;
- фенформина[®];
- β -адреноблокаторов;
- тиазидных диуретиков.

Инсулиноподобный фактор роста-1

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ранее назывался соматомедин С) — пептид, секретируемый в печени и других тканях, медиатор действия соматотропного гормона (СТГ), стимулирующий гликолиз, а также окисление глюкозы в мышцах и жировой ткани.

Референтные значения

Дети:

- до 5 лет — 27–170 нг/мл;
- от 6 до 11 лет — 55–399 нг/мл;
- от 12 до 15 лет — 115–510 нг/мл.

Взрослые:

- от 16 до 20 лет — 250–480 нг/мл;
- от 21 до 24 лет — 100–400 нг/мл;
- от 25 до 54 лет — 88–250 нг/мл;
- старше 55 лет — 54–210 нг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при акромегалии.

Снижение:

- при недостаточности продукции СТГ;
- заболеваниях почек;
- дефиците витамина D.

Факторы, влияющие на результат

Снижение:

- использование пероральных контрацептивов;
- хронические гепатиты, цирроз печени, печеночная недостаточность.

Повышение:

- прием кломифена;
- пубертат;
- беременность.

Кальцитонин

Кальцитонин — гормон ЩЖ, синтезируемый парафолликулярными С-клетками. Кальцитонин обладает гипокальциемическим

и гипофосфатемическим действием и совместно с паратиреоидным гормоном (ПТГ) поддерживает постоянную концентрацию кальция в крови.

Подготовка пациента

Пробы крови берут утром натощак.

Референтные значения

Женщины:

- 0–10 пг/мл.

Мужчины:

- 0–27 пг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при медуллярном РЩЖ;
- некоторых случаях рака легкого (РЛ) или РМЖ;
- пернициозной анемии;
- ХПН;
- псевдогипопаратиреозе;
- алкогольном циррозе печени;
- нейроэндокринных опухолях (НЭО).

Снижение:

- при введении кальция;
- действию адреналина, глюкагона, пентагастрина, холецистокинина;
- приеме пероральных контрацептивов.

Факторы, влияющие на результат

- беременность (некоторое повышение);
- возраст (с возрастом содержание гормона несколько снижается);
- повышенное содержание фибрина;
- гиперлипидемия.

Кортизол

Кортизол — основной гормон коры надпочечников, регулирующий углеводный, белковый и жировой обмен. Наиболее важные физиологические эффекты кортизола: повышение содержания глюкозы в сыворотке крови (усиление глюконеогенеза) и катаболизирующее воздействие, а также противовоспалительное и иммуносупрессивное действие.

Подготовка пациента

Забор крови производят утром натощак в 8–9 и вечером в 22–23 ч.

Референтные значения

Утром:

- 123–626 нмоль/л — взрослые;
- 28–670 — дети до года;
- 77–630 — дети от года до 16 лет.

Вечером:

- 46–389 нмоль/л — взрослые.

Интерпретация

Повышение в утренние часы неспецифично и может быть обусловлено:

- активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы;
- стрессом;
- индивидуальными колебаниями секреции кортизола.

Нормальное содержание кортизола в утренние часы не исключает синдрома гиперкортицизма.

Повышение содержания кортизола в вечерние часы может быть вызвано синдромом гиперкортицизма любого генеза.

Снижение:

- при первичной НН;
- приеме глюкокортикоидов;
- ВДКН.

Нормальные концентрации кортизола не исключают вторичной/третичной НН.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- гипогликемия;
- стресс;
- эфирный наркоз;
- беременность;
- ожирение;
- гипертиреоз;
- пероральные контрацептивы;
- амфетамины.

Снижение:

- гипотиреоз;
- цирроз печени;
- гепатит.

Кортизол свободный в суточной моче

Используют для диагностики гиперкортицизма.

Референтные значения*

- 60–413 нмоль/сут.

Интерпретация

Повышение:

- при эндогенном гиперкортицизме любого генеза;
- функциональном гиперкортицизме (псевдокушингоидных состояниях).

Снижение:

- при первичной и вторичной НН;
- ятрогенной НН;
- ВДКН.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- гипогликемия;
- стресс;
- эфирный наркоз;
- беременность;
- ожирение;
- гипертиреоз;
- прием пероральных контрацептивов;
- прием амфетаминов;
- повышенное потребление жидкости с увеличением суточного объема мочи.

Снижение:

- гипотиреоз;
- цирроз печени;
- гепатит;
- алкогольное поражение печени.

Кортизол свободный в слюне

Используют для диагностики гиперкортицизма. По информативности метод превосходит определение свободного кортизола в моче.

Референтные значения

- 7,0–26,0 нмоль/л — утром;
- 0,6–3,3 нмоль/л — вечером.

Интерпретация

Повышение:

- при эндогенном гиперкортицизме.

Снижение:

- при первичной и вторичной НН;
- приеме глюкокортикоидов;
- ВДКН.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- микрокровотечения из десен.

Лептин

Лептин — белок, секретируемый адипоцитами. Важный регулятор энергетического обмена, участвующий в регуляции массы тела.

Референтные значения*

- 0,5–13,8 нг/мл — мужчины;
- 0,1–27,5 нг/мл — женщины.

Интерпретация

Повышение:

- при голодании;

- истощении;
- нервной анорексии.

Снижение:

- при ожирении;
- инсулинрезистентности;
- акромегалии.

Лютеинизирующий гормон

Лютеинизирующий гормон (ЛГ) — гормон передней доли гипофиза, стимулирующий овуляцию и активизирующий синтез эстрогенов и прогестерона в яичниках и тестостерона — в клетках Лейдига.

Подготовка пациента

У женщин репродуктивного возраста кровь берут на 5–7-й день менструального цикла.

Референтные значения

Женщины:

- 2,6–12,0 мЕД/л — фолликулярная фаза;
- 0,8–15,5 мЕД/л — лютеиновая фаза;
- 15,0–50,0 мЕД/л — овуляторный пик;
- 13,6–86,5 мЕД/л — постменопауза.

Мужчины:

- 2,5–11,0 мЕД/л.

Интерпретация

Повышение:

- при первичной недостаточности половых желез у мужчин и женщин;
- синдроме поликистоза яичников (не всегда);
- менопаузе;
- приеме кломифена цитрата;
- гонадотропинпродуцирующей опухоли гипофиза.

Снижение:

- при гиперпролактинемии опухолевого генеза;
- нарушениях функций гипофиза и/или гипоталамуса (различных врожденных и приобретенных формах гипогонадотропного гипогонадизма у мужчин и женщин);
- изолированном дефиците гонадотропных гормонов, связанном с аносмией (синдромом Каллманна) или без нее (идиопатический изолированный гипогонадотропный гипогонадизм);
- синдроме Шиена;
- нервной анорексии.

Факторы, влияющие на результат

- Прием дигоксина;
- использование пероральных контрацептивов.

Метанефрин и норметанефрин в суточной моче

Метанефрин и норметанефрин — продукты метилирования адреналина и норадреналина, гормонов мозгового слоя надпочечников, симпатической нервной системы и мозга. Более точный показатель патологических состояний по сравнению с ВМК.

Подготовка анализа

Сбор суточной мочи с консервантом (10–15 мл 6N HCl).

Подготовка пациента

Перед анализом необходимо отменить прием гипотензивных ЛС и ингибиторов моноаминоксидазы.

Референтные значения

- 20–345 мкг/сут — метанефрин;
- 30–440 мкг/сут — норметанефрин.

Интерпретация

Выраженное повышение:

- при феохромоцитоме;
- нейробластоме;
- ганглионевроме.

Незначительное повышение:

- при тяжелой физической нагрузке;
- нефропатии;
- гепатитах;
- гипогликемии.

Остеокальцин

Остеокальцин — основной неколлагеновый протеин костного матрикса. В процессе синтеза костной ткани остеокальцин продуцируется остеобластами. Синтез остеокальцина зависит от витамина К (образование остатков γ -карбоксихлутаминовой кислоты) и стимулируется витамином D₃. Остеокальцин — маркер метаболизма костной ткани.

Референтные значения*

Мужчины:

- 18–30 лет — 24,0–70,0 нг/мл;
- 30–50 лет — 14,0–42,0 нг/мл;
- 50–70 лет — 14,0–46,0 нг/мл.

Женщины:

- пременопауза — 11,0–43,0 нг/мл;
- постменопауза — 15,0–46,0 нг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при почечной остео дистрофии;
- ранних стадиях гиперпаратиреоза;
- гипертиреозе;
- болезни Педжета.

Снижение:

- при гипопаратиреозе;
- гиперкальциемии вследствие метастазов в костях;
- длительной терапии глюкокортикоидами.

Факторы, влияющие на результат

У детей наблюдают физиологическое повышение (вследствие быстрого роста), у взрослых зависит от возраста и пола.

Паратиреоидный гормон (паратгормон)

Паратиреоидный гормон (паратгормон) секретируется паратиреоидными железами. Наряду с витамином D ПТГ осуществляет мобилизацию кальция и фосфатов из костной ткани и повышает захват кальция в тонком кишечнике и экскрецию фосфатов почками. Постоянство содержания кальция в крови обеспечивается взаимодействием ПТГ и кальцитонина.

Подготовка анализа

Для анализа используют плазму крови с этилендиаминтетрауксусной кислотой или сыворотку.

Референтные значения

- 15–65 пг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при первичном гиперпаратиреозе;
- синдроме эктопической секреции ПТГ (раке почки или бронхов);
- вторичном гиперпаратиреозе (хронических заболеваниях почек);
- дефиците витамина D;
- травме спинного мозга;
- семейном медуллярном РЩЖ.

Снижение:

- при гипопаратиреозе после тиреоидэктомии;
- саркоидозе;
- гиперкальциемии (при отсутствии почечной недостаточности и гиперпаратиреоза);
- гипертиреозе.

Фактор, влияющий на результат

Прием глюкокортикоидов и фосфатов.

Прогестерон

Прогестерон — стероид, синтезируемый яичниками, корой надпочечников, желтым телом и плацентой.

Референтные значения*

Мужчины:

- 0,2–5,0 нмоль/л.

Женщины:

- фолликулярная фаза — 0,4–5,4 нмоль/л;

- перед овуляцией — 1,23–18,7 нмоль/л;
- лютеиновая фаза — 3,3–71,2 нмоль/л;
- беременность (4–12 нед) — 35,5–137 нмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при врожденной гиперплазии надпочечников;
- липидоклеточной опухоли яичников;
- пузырьном заносе;
- хорионэпителиоме;
- беременности (физиологическое повышение).

Снижение:

- при угрозе выкидыша;
- синдроме галактореи–аменореи;
- во II фазе цикла — при любых эндокринопатиях, сопровождающихся недостаточностью лютеиновой фазы.

Факторы, влияющие на результат

- Ампициллин;
- пероральные контрацептивы.

Пролактин

Пролактин — белковый гормон передней доли гипофиза, играющий основную роль в поддержании лактации и участвующий в регуляции репродуктивной функции.

Референтные значения

Мужчины: 60–510 мЕД/л;

Женщины: 90–540 мЕД/л.

Интерпретация

Повышение:

- при пролактинсекретирующих опухолях гипофиза;
- других заболеваниях гипоталамуса и гипофиза (краниофарингиоме, саркоидозе и других гранулематозах и пр.);
- идиопатической гиперпролактинемии;
- первичном гипотиреозе;
- нервной анорексии;
- поликистозе яичников;
- эндометриозе;
- ВДКН;
- СД 1-го типа;
- бессимптомной гиперпролактинемии (макропролактинемии);
- физиологической гиперпролактинемии при беременности.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- некоторые фармацевтические средства (например, дибензодиазепины, этацизин*);
- тиреотропин-рилизинг-гормон;
- эстрогены;

- пероральные контрацептивы;
- стресс;
- половой акт;
- раздражение соска и/или передней поверхности грудной клетки.

Выделение пролактина подавляют производные допамина, леводопы и эрготамина.

Биологически активный пролактин

В общем кровотоке присутствуют различные молекулярные формы пролактина: мономерный, или низкомолекулярный, пролактин (он и есть биологически активный) и макропролактин, или высокомолекулярные формы (димерные и тетрамерные формы — биологически неактивные, но определяющиеся при исследовании содержания общего пролактина). Для исключения феномена макропролактинемии (то есть преобладания в сыворотке крови высокомолекулярных, биологически неактивных форм пролактина) проводят определение биологически активного пролактина.

Референтные значения*

Женщины: 65–395 мЕД/л.

Мужчины: 74–390 мЕД/л.

Интерпретация

Если содержание биологически активного пролактина ниже такового общего пролактина на 50–60% и более, то у пациента имеется феномен макропролактинемии. Нормальное содержание биологически активного пролактина не требует лечения независимо от такового общего пролактина.

В остальном интерпретация подобна диагностическому значению общего пролактина.

Активность ренина

Подготовка анализа

Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом натрия (0,2 мл 5% раствора на 5 мл крови), после чего пробирку с кровью немедленно помещают на лед.

Референтные значения

- Диета с нормальным содержанием натрия:
 - ◇ 0,2–2,8 нг/(мл×ч) (покой);
 - ◇ 1,5–5,7 нг/(мл×ч) (движение).
- Диета с низким содержанием натрия:
 - ◇ 2,2–4,4 нг/(мл×ч) (покой);
 - ◇ 4,0–8,1 нг/(мл×ч) (движение);
- покой: $3,2 \pm 1,1$ нг/(мл×ч);
- движение: $9,9 \pm 4,3$ нг/(мл×ч).

Интерпретация

Повышение:

- при вторичном гиперальдостеронизме:
 - ◇ злокачественной гипертонии;

- ◇ поражениях почек;
- ◇ ренинсекретирующих опухолях;
- ◇ гипертензии, связанной с приемом пероральных контрацептивов;
- циррозе печени;
- гепатите;
- нефрозе;
- ХСН;
- гипокалиемии;
- недостаточности коры надпочечников;
- алиментарном истощении запасов натрия.

Снижение:

- при поражении коры надпочечников:
 - ◇ ПГА;
 - ◇ двусторонней гиперплазии коры надпочечников;
 - ◇ раке надпочечников с избыточной продукцией минералокортикоидов;
- синдроме Лиддла;
- применении корня солодки или минералокортикоидов;
- гиперкалиемии.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- хлорталидон;
- этакриновая кислота;
- эстрогены;
- фуросемид;
- спиронолактон;
- тиазидные диуретики;
- пероральные контрацептивы;

Снижение:

- ангиотензинамид;
- клонидин;
- дезоксикортон;
- введение калия;
- β-адреноблокаторы.

Глобулин, связывающий половые стероиды (секс-стероидсвязывающий глобулин)

Глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), — транспортный белок для половых стероидов. ГСПГ обладает высокой аффинностью к дигидротестостерону, средней — к тестостерону и эстрадиолу, низкой — к эстрогену, ДГЭА, андростендиону и эстриолу.

Референтные значения

Мужчины: 14,5–65,4 нмоль/л.

Женщины:

- 26,1–110,0 нмоль/л — репродуктивный возраст, фолликулярная фаза;
- 14,1–68,9 нмоль/л — менопауза.

Интерпретация

Повышение:

- при гипертиреозе;
- гипогонадизме (у мужчин);
- гинекомастии (у мужчин);
- дефиците андрогенов;
- нервной анорексии (у женщин);
- эстрогенизации, в том числе натуральными и синтетическими эстрогенами;
- беременности.

Снижение:

- при поликистозе яичников (у женщин);
- ожирении;
- гипотиреозе;
- акромегалии;
- гиперкортицизме;
- гиперпролактинемии;
- андрогенсекретирующих опухолях;
- приеме глюкокортикоидов и гормона роста;
- менопаузе;
- заболеваниях печени (гепатитах, циррозе).

Соматотропный гормон

Соматотропный гормон — пептид, выделяемый клетками передней доли гипофиза. Основная функция СТГ — стимуляция роста и развития организма.

Референтные значения

Взрослые: 0,01–11,5 мЕД/л.

Дети до 15 лет: 5,2–26,0 мЕД/л.

Подготовка анализа

Утром натощак производят трехкратный забор крови из катетера с промежутком в 20 мин с последующим перемешиванием сывороток.

Интерпретация

Повышение:

- при гигантизме и акромегалии;
- эктопической продукции СТГ и/или соматолиберина (опухолях желудка, легких);
- нарушении питания;
- почечной недостаточности;
- стрессе;
- физической нагрузке;
- голодании.

Снижение:

- при СТГ-недостаточности;
- гипопитуитаризме;
- гиперкортицизме.

Факторы, влияющие на результат

- Амфетамины;
- аргинин;
- бромокриптин;
- АКТГ;
- эстрогены, в том числе пероральные контрацептивы;
- глюкагон;
- препараты инсулина;
- леводопа;
- витамин РР;
- вазопрессин/окситоцин*;
- глюкокортикоиды;
- декстроза.

С-пептид

С-пептид — один из продуктов биосинтеза инсулина, образующийся при протеолитическом расщеплении молекулы предшественника инсулина — проинсулина.

Референтные значения

- 0,1–4,4 нг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при инсулиноме;
- инсулинрезистентности (СПКЯ, метаболическом синдроме, СД 2-го типа);
- почечной недостаточности.

Снижение:

- при СД 1-го типа;
- оперативном удалении большей части ПЖ.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- сахароснижающие пероральные ЛС;
- натуральные и синтетические эстрогены и гестагены [в том числе оральные контрацептивы и заместительная гормональная терапия (ЗГТ)];
- глюкокортикоиды;
- даназол.

Снижение:

- при введении инсулина.

С-концевой телопептид (β -CrossLabs)

С-концевой телопептид (β -CrossLabs) — продукт деградации коллагена I типа. Содержание С-концевого телопептида определяют для оценки индивидуальных показателей резорбции костной ткани.

Референтные значения

Секреция С-концевого телопептида носит суточный ритм с максимальным содержанием утром.

Женщины: 0,01–0,28 нг/мл; 0,01–0,6 нг/мл (в период менопаузы).

Мужчины: 0,01–0,3 нг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при повышенной резорбции костной ткани;
- гиперпаратиреозе.

Факторы, влияющие на результат

- Липидемия (повышение);
- гемолиз (уменьшение).

Тестостерон

Тестостерон — основной андроген, отвечающий за развитие ВПП у мужчин. Тестостерон поддерживает сперматогенез, обладает анаболическим эффектом, действуя в основном на рост и развитие костей и мышц, стимулирует эритропоэз.

Референтные значения*

Мужчины: 11,0–33,5 нмоль/л.

Женщины: 0,2–2,7 нмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при эндогенном гиперкортицизме;
- ППС;
- вирильных формах ВДКН;
- андрогенпродуцирующей опухоли коры надпочечников;
- заболеваниях трофобласта при беременности;
- синдроме поликистоза яичников;
- текоматозе яичников;
- вирилизирующих опухолях яичников;
- тестостеронпродуцирующих опухолях яичек (лейдигоме).

Снижение:

- при синдроме Дауна;
- уремии;
- печеночной недостаточности;
- крипторхизме;
- первичном и вторичном гипогонадизме;
- гиперпролактинемическом гипогонадизме.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- барбитураты;
- кломифен;
- эстрогены, в том числе пероральные контрацептивы;
- гонадотропины (у мужчин);
- даназол;

- финастерин;
- флутамид;
- правастатин (у женщин).

Снижение:

- андрогены;
- дексаметазон;
- дигоксин (у мужчин);
- этанол (у мужчин, страдающих алкоголизмом);
- фенотиазины;
- спиронолактон.

Тиреоглобулин

Тиреоглобулин — гликопротеин, в больших количествах синтезируемый тиреоцитами и депонируемый в коллоиде тиреоидных фолликулов. ТТГ, дефицит йода в ЩЖ и тиреостимулирующие иммуноглобулины стимулируют продукцию тиреоглобулина. Тиреоглобулин играет решающую роль в синтезе (йодировании) тиреоидных гормонов T_3 и T_4 .

Референтные значения

- 1,4–74,0 нг/мл.

Интерпретация

Повышение:

- при опухолях ЩЖ;
- подостром тиреоидите;
- гипотиреозе;
- метастазах РЩЖ;
- эндемическом зобе;
- недостатке йода;
- многоузловом токсическом зобе;
- после лечения радиоактивным йодом.

Снижение:

- при гипофункции ЩЖ;
- удалении части или всей ЩЖ.

Факторы, влияющие на результат

Присутствие в крови больших количеств антител к тиреоглобулину препятствует проведению исследования.

При успешной тиреоидэктомии тиреоглобулин в крови отсутствует или присутствует в незначительном количестве.

Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон — гормон передней доли гипофиза, регулирующий секрецию T_3 и T_4 .

Референтные значения*

- 0,25–3,5 мЕд/л

Интерпретация

Повышение:

- при первичном гипотиреозе любого генеза;

- тиреоидите Хашимото;
- эктопической секреции ТТГ (РЛ, РМЖ, ТТГ-продуцирующей опухоли гипофиза — редко);
- синдроме резистентности к тиреоидным гормонам.

Снижение:

- при вторичном гипотиреозе;
- эндогенном гипертиреозе;
- в начальной стадии развития подострого тиреоидита;
- передозировке препаратов тиреоидных гормонов.

Факторы, влияющие на результат

Препараты йода в зависимости от чувствительности ЩЖ могут как понижать (развивается йодиндуцированный гипертиреоз), так и повышать (развивается йодиндуцированный гипотиреоз) содержание ТТГ.

Повышение:

- литий;
- метоклопрамид;
- фенобарбитал;

Снижение:

- ацетилсалициловая кислота;
- глюкокортикоиды;
- гепарин натрия;
- дофамин;
- сульфаниламиды.

Тироксин свободный

Свободный тироксин — фракция T_4 , не связанная с белками крови.

Референтные значения

- 10–20 пмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при гипертиреозе;
- остром или подостром тиреоидите;
- гепатите.

Снижение:

- при декомпенсированном гипотиреозе;
- гипотиреозе, леченном трийодтиронином;
- повышенной потере белка;
- дефиците йода;
- физической нагрузке;
- приеме глюкокортикоидов.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- амфетамины;
- амиодарон;
- гепарин;

Снижение:

- глюкокортикоиды;
- сульфаниламиды;
- фенитоин;
- фенобарбитал;
- колестирамин®;
- соевая мука;
- допамин;
- карбонат лития.

Тироксин общий

Гормон тироксин (T_4) — основной продукт секреции ЩЖ, существенный компонент регуляции в системе «гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа». Гормон обладает анаболическим эффектом. T_4 — продукт реакции связывания двух молекул 3,5-дийодтирозина.

Референтные значения

Новорожденные до 1 мес — 116–232 нмоль/л.

Дети до 5 лет — 90–194 нмоль/л.

Дети до 10 лет — 83–172 нмоль/л.

Дети старше 10 лет и взрослые до 60 лет — 65–155 нмоль/л.

Взрослые старше 60 лет — 65–135 нмоль/л.

Беременные (последние 5 мес) — 79–227 нмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при гипертиреозе;
- повышении содержания тироксинсвязывающего глобулина (беременности, генетических нарушениях, лечении эстрогенами);
- остром тиреоидите;
- ожирении.

Снижение:

- при первичном и вторичном гипотиреозе;
- пониженном содержании тироксинсвязывающего глобулина (генетических нарушениях, нефротическом синдроме, хронических заболеваниях печени, потере белка);
- физических нагрузках.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- эстрогены;
- героин;
- пероральные контрацептивы;
- тиреоидные препараты;

Снижение:

- аминосалициловая кислота;
- андрогены;
- кобальт;

- литий;
- глюкокортикоиды;
- кортикотропин;
- даназол;
- митотан;
- феноксиметилпенициллин;
- фенотиазины;
- фенилбутазон;
- фенитоин;
- йодид калия;
- резерпин;
- сульфаниламиды;
- трийодтиронин;
- вальпроевая кислота.

Трийодтиронин свободный

Трийодтиронин (T_3) — основной гормон, контролирующий действие тиреоидных гормонов на различные органы-мишени. T_3 (3,3',5-трийодтиронин) образуется главным образом вне ЩЖ, в основном, в печени, путем ферментативного 5'-дейодинирования T_4 . Соответственно, концентрация T_3 в сыворотке в большей степени отражает функциональное состояние периферической ткани, чем секреторную функцию ЩЖ.

Референтные значения

- 2,5–5,5 пмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при декомпенсированном гипертиреозе;
- T_3 -токсикозе;
- передозировке препаратов тиреоидных гормонов.

Снижение:

- при декомпенсированном гипотиреозе;
- тяжелых острых или хронических соматических заболеваний.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- ацетилсалициловая кислота;
- фуросемид;
- салицилат натрия;
- амфетамины;
- амиодарон;
- гепарин натрия;

Снижение:

- глюкокортикоиды;
- сульфаниламиды;
- йодсодержащие препараты;
- фенитоин;

- фенобарбитал;
- соевая мука;
- β -блокаторы (при гипертиреозе).

Трийодтиронин общий

Референтные значения

Новорожденные — 1,16–4,00 нмоль/л.
Дети до 5 лет — 1,54–4,00 нмоль/л.
Дети 5–10 лет — 1,39–3,70 нмоль/л.
Дети 10–15 лет — 1,23–3,23 нмоль/л.
Взрослые — 1,17–2,18 нмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при гипертиреозе;
- T_3 -токсикозе;
- зобе при дефиците йода;
- увеличении содержания тироксинсвязывающего глобулина (беременности, генетических нарушениях, приеме эстрогенсодержащих ЛС).

Снижение:

- при гипотиреозе;
- острых и хронических соматических заболеваниях;
- состояниях со сниженным содержанием тироксинсвязывающего глобулина (генетических нарушениях, нефротическом синдроме, хронических заболеваниях печени, потере белка).

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- эстрогены, в том числе пероральные контрацептивы;
- героин.

Снижение:

- андрогены;
- даназол;
- дексаметазон;
- β -блокаторы (при гипертиреозе);
- производные кумарина;
- салицилаты.

Фолликулостимулирующий гормон

Фолликулостимулирующий гормон — гормон передней доли гипофиза, регулирующий и стимулирующий рост и функционирование гонад (яичников и яичек). ФСГ и ЛГ выделяются в пульсирующем ритме гонадотропными клетками аденогипофиза. ФСГ одновременно с ЛГ стимулирует рост и созревание фолликула в яичниках и биосинтез эстрогенов в фолликулах. У мужчин ФСГ стимулирует клетки Сертоли и индуцирует сперматогенез.

Референтные значения

Женщины:

- фолликулярная фаза — 2,0–11,6 МЕ/л;
- лютеиновая фаза — 1,4–9,6 МЕ/л.

Мужчины: 1,6–9,7 МЕ/л.

Интерпретация

Повышение:

- при первичном гипогонадизме;
- гонадотропинпродуцирующей опухоли гипофиза;
- кастрации;
- менопаузе.

Снижение:

- при большинстве опухолей гипоталамо-гипофизарной системы;
- гиперпролактинемии;
- нервной анорексии;
- эстроген- или андрогенпродуцирующих опухолях;
- серповидноклеточной анемии;
- гемохроматозе.

Факторы, влияющие на результат

- Прием пероральных контрацептивов;
- прием фенотиазинов;
- высокие дозы эстрогенов.

Эстрадиол

Эстрадиол секретируется в основном в яичниках, небольшое количество гормона вырабатывается тестикулами и корой надпочечников. Эстрадиол отвечает за развитие женских ВПП, совместно с прогестинами контролирует репродуктивные процессы. Во время беременности большое количество эстрогенов синтезируется плацентой.

Референтные значения

Женщины:

- фолликулярная фаза — 97,5–592 пмоль/л;
- преовуляторный пик — 685–1404 пмоль/л;
- лютеиновая фаза — 120–738 пмоль/л;
- менопауза — 14,9–258 пмоль/л.

Мужчины: 19,7–242 пмоль/л.

Интерпретация

Повышение:

- при фолликулярных кистах яичников;
- гранулезоклеточных опухолях яичников;
- внеяичниковых эстрогенсекретирующих опухолях;
- ХГЧ-секретирующих опухолях;
- гинекомастии;

- циррозе печени (хориокарциноме, пузырьном заносе);
- ожирении;
- феминизации у детей.

Снижение:

- при менопаузе;
- первичном и вторичном гипогонадизме любого генеза.

Факторы, влияющие на результат

Повышение:

- прием кломифена.

Снижение:

- прием пероральных контрацептивов.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

Заболевания щитовидной железы

- Аутоантитела к тиреоглобулину (норма — <100 мЕД/мл) и тиреоидной пероксидазе (микросомальному ферменту; норма — <30 мЕД/мл) определяют в сыворотке крови при аутоиммунном гипертиреозе и аутоиммунном тиреоидите (АИТ).
- Определение аутоантител к рецептору ТТГ (норма — <2 МЕ/л) выполняют для дифференциальной диагностики диффузного токсического зоба, тиреотоксической аденомы ЩЖ, функциональной автономии ЩЖ.

Заболевания поджелудочной железы

При наличии у пациента предрасполагающих факторов к развитию СД 1-го типа определяют аутоантитела к аутоантигенам, характерным для ПЖ: к инсулину, β -клеткам ПЖ, глутамат декарбоксилазе и тирозин фосфатазе. Определяют количественное содержание антител в сыворотке крови. У здоровых лиц аутоантитела в сыворотке крови отсутствуют.

Первичные и вторичные иммунодефицитные состояния

Для определения первичных и вторичных иммунодефицитных состояний необходимо исследовать параметры клеточного и гуморального иммунитета (табл. 2-2), состояние фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови.

Фагоцитарную активность клеток крови определяют по степени фагоцитоза *Staphylococcus aureus* в цельной крови в процентах. В норме для нейтрофилов этот показатель составляет 70–95, для моноцитов — 70–90%.

Таблица 2-2. Нормальные показатели расширенной иммунограммы

Показатель	Норма, %	Норма, клеток/мкл
CD3 ⁺ Т-лимфоциты	72±7	1000–1800
CD4 ⁺ Т-хелперы, индукторы	39±5	600–1100
CD8 ⁺ Т-киллеры, супрессоры	23±5	400–800
Иммунорегуляторный коэффициент (CD4/CD8)	1,0–2,0	
CD16 ⁺ NK-клетки	12±6	200–400
CD56 ⁺ NK-клетки, часть Т-лимфоциты	14±5	220–380
CD20 ⁺ В-лимфоциты	9±6	100–300
CD23 ⁺ активированные В-лимфоциты	3±3	200–400
CD38 ⁺ В-лимфоциты, активированные лимфоциты	23±6	400–800
LT DR В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты, моноциты	14±7	220–400
CD25-рецептор интерлейкина-2	0±2	
CD5 ⁺ /CD19 ⁺ активированные В ₁ -лимфоциты	0	

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

Малая дексаметазоновая проба

Малый тест Лиддла. Проводят для выявления эндогенной избыточной продукции кортизола.

Подготовка

За сутки до проведения пробы отменяют прием барбитуратов, противосудорожных ЛС, рифампицина.

Методика

Вариант пробы по крови:

- первый день — в 24:00 назначают 1 мг (2 таблетки) дексаметазона внутрь;
- второй день — в 8:00 берут кровь для определения содержания кортизола.

Вариант пробы по моче:

- первый день — собирают суточную мочу;
- второй день — назначают дексаметазон по 0,5 мг (1 таблетка) каждые 6 ч;
- третий день — назначают дексаметазон по 0,5 мг (1 таблетка) каждые 6 ч и собирают суточную мочу;
- в суточной моче определяют содержание свободного кортизола.

Интерпретация

Снижение содержания кортизола в крови не более 50 нмоль/л или свободного кортизола в моче не более 55 нмоль/сут (положительные пробы) в подавляющем большинстве случаев исключает эндогенный гиперкортицизм. Если достоверного снижения со-

держания кортизола в крови и/или моче не происходит (отрицательные пробы), требуется дальнейшее обследование.

Большая дексаметазоновая проба

Большой тест Лиддла. Используется для дифференциальной диагностики между болезнью и синдромом Иценко–Кушинга.

Показания

Клиническая симптоматика гиперкортицизма, повышенная суточная экскреция свободного кортизола с мочой и/или отрицательной малой дексаметазоновой пробой.

Подготовка

За сутки до проведения пробы отменяют прием барбитуратов, противосудорожных ЛС, рифампицина.

Методика

Вариант пробы по крови:

- первый день — в 8:00 берут кровь для определения исходного содержания кортизола; в 24:00 назначают 8 мг (16 таблеток) дексаметазона внутрь;
- второй день — в 8:00 берут кровь для определения содержания кортизола.

Вариант пробы по моче:

- первый день — собирают суточную мочу;
- второй день — назначают дексаметазон по 2 мг (4 таблетки) каждые 6 ч;
- третий день — назначают дексаметазон по 2 мг (4 таблетки) каждые 6 ч и собирают суточную мочу;
- в суточной моче определяют содержание свободного кортизола.

Интерпретация

Положительная проба: концентрация кортизола снижается в плазме крови или в моче на 50% и более исходного содержания. Это характерно для болезни Иценко–Кушинга.

Отрицательная проба: снижение содержания кортизола в крови или моче менее чем на 50% исходного уровня; наблюдается при эктопическом АКТГ-синдроме и эндогенном гиперкортицизме надпочечникового генеза.

Осложнения

При проведении теста может повыситься артериальное давление (АД). При сопутствующем СД может увеличиться концентрация глюкозы в крови.

Альтернативный метод

Проба с десмопрессином.

Маршевая проба

Ортостатическая проба. Цель — дифференциальная диагностика между идиопатическим гиперальдостеронизмом и синдромом Конна (солитарной альдостеронпродуцирующей аденомой над-

почечника). Маршевая проба не позволяет дифференцировать идиопатический гиперальдостеронизм от низкорениновой АГ.

Противопоказание

Некомпенсированная гипокалиемия (концентрация калия в крови $<3,5$ мэкв/л).

Подготовка

Необходимо отменить прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонистов ангиотензина II, НПВС, диуретиков и β -адреноблокаторов за 2–4 нед, спиронолактона — за 6–8 нед. В случае невозможности прекращения антигипертензивной терапии можно использовать блокаторы кальциевых каналов, которые в наименьшей степени влияют на концентрацию калия, а также биосинтез ренина и альдостерона.

Поскольку гипокалиемия может быть причиной низкой секреции альдостерона, при подтвержденной гипокалиемии (концентрации калия в крови $<3,5$ мэкв/л) следует предварительно восполнить дефицит калия (диета, содержащая 200 мэкв/сут калия, в течение 5 дней или введение пациенту 60–120 мэкв/сут раствора калия хлорида) и повторно определить концентрацию альдостерона.

Методика

В 8:00 после ночного (как минимум в течение 3 ч) пребывания в горизонтальном положении у пациента берут кровь для определения концентрации альдостерона и активности ренина плазмы (АРП). Через 2–4 ч после вставания и нахождения пациента в вертикальном положении повторно берут кровь.

Интерпретация

Положительная проба. Концентрация АРП снижена исходно и не повышается после маршевой пробы; содержание альдостерона исходно повышено, в ходе пробы либо не изменяется (в 90% случаев), либо незначительно повышается (менее чем на 30% исходных показателей), либо парадоксально снижается. Это характерно для ПГА.

Отрицательная проба. Концентрации АРП и альдостерона исходно нормальные, в ходе пробы оба показателя повышаются, причем содержание альдостерона увеличивается не менее чем на 30% исходного уровня; характерно для лиц с нормальной секрецией альдостерона.

Концентрация АРП исходно снижена, но увеличивается при проведении маршевой пробы, концентрация альдостерона исходно повышена, в ответ на ортостатическую нагрузку еще более увеличивается ($>30\%$). Характерно для идиопатического гиперальдостеронизма с сохранной чувствительностью альдостеронпродуцирующих клеток к ангиотензину II.

Факторы, влияющие на результат

Диуретики, ингибиторы АПФ и антагонисты ангиотензина II повышают АРП, тогда как β -адреноблокаторы и НПВС снижают активность ренина и, соответственно, альдостерона.

Альтернативные методы

Определение соотношения между базальной концентрацией альдостерона (А, нг/дл) и АРП (Р, нг/мл). Пациент в течение предшествующих трех дней не должен ограничивать потребление поваренной соли, а кровь следует брать только после того, как пациент в течение 2 ч будет сохранять горизонтальное положение. Значение более 50 достоверно указывает на ПГА, тогда как соотношение А/Р, равное 30–50, — результат сомнительный.

Если концентрацию альдостерона измеряют в пг/мл, а АРП — в нг/(мл×ч), то рассчитывать соотношение между базальной концентрацией альдостерона (А) и АРП (Р) следует по формуле:

$$\{\text{альдостерон (пг/мл)} / \text{АРП [нг/(мл×ч)]}\} \times 0,1.$$

Проба на толерантность к глюкозе

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ).

Показание

Обнаружение пограничных значений концентрации гликемии натощак (содержание глюкозы в капиллярной крови от 5,5 до 6,1 ммоль/л).

Подготовка

Перед проведением теста необходимо голодать в течение 12 ч. В течение трех предыдущих дней следует употреблять пищу с достаточным содержанием углеводов. За 3 дня до теста следует отменить тиазидные диуретики, контрацептивы и глюкокортикоиды.

Методика

Пробу проводят утром. Определяют концентрацию гликемии натощак. Пациенту дают выпить 75 г глюкозы, разведенной в 250–300 мл воды, в течение 5 мин. Через 2 ч повторно определяют концентрацию глюкозы в крови. Во время проведения пробы пациент должен придерживаться умеренной физической активности.

Интерпретация

Если через 2 ч после приема глюкозы уровень глюкозы в капиллярной или цельной венозной крови до 7,8 ммоль/л, то толерантность к глюкозе нормальная; если больше 7,8 ммоль/л, но меньше 11,1 ммоль/л, то толерантность к глюкозе нарушена (НТГ). Если больше 11,1 ммоль/л — имеется СД.

Факторы, влияющие на результат

Ложноотрицательный:

- при нарушениях всасывания в кишечнике;
- редуцированной диете;
- интенсивной физической нагрузке накануне проведения теста.

Ложноположительный (выраженная гипергликемия):

- при тяжелых воспалительных и истощающих заболеваниях;

- стрессах;
- травмах;
- изменении нормального пассажа пищи и после операций на желудке;
- пептических язвах;
- остром периоде инфаркта миокарда.

Проба с инсулиновой гипогликемией

Показания

Диагностика центральных (вторичной и третичной) форм надпочечниковой и СТГ-недостаточности при характерной клинической симптоматике или после оперативного вмешательства на гипофизе.

Противопоказания

СД 1-го типа, эпилепсия, ИБС, АГ, нарушения мозгового кровообращения.

Подготовка

Компенсация сопутствующего гипотиреоза и/или гипогонадизма.

Методика

Утром натощак пациенту устанавливают катетер, через который дважды (с интервалом 15 мин) исходно забирают кровь. Затем внутривенно вводят инсулин короткого действия (ИКД) из расчета 0,1–0,15 ЕД/кг массы тела, после чего кровь берут через 15, 30, 45, 60 и 90 мин. Критерием правильного проведения пробы является достижение гликемии менее 2,2 ммоль/л; если показатели гликемии не снизились до этого уровня в ходе исследования — проба считается недействительной. Для диагностики НН в каждой пробе крови определяют АКТГ и кортизол, для диагностики СТГ-недостаточности — содержание СТГ.

Интерпретация

После инсулиновой гипогликемии концентрации АКТГ выше 150 пг/мл и кортизола выше 550 нмоль/л исключают гипокортицизм. Если концентрации АКТГ и кортизола не достигают этих значений, диагностируют вторичный гипокортицизм.

Концентрация СТГ у здоровых людей увеличивается после подобной гипогликемии более 10 нг/мл. Если концентрация СТГ менее 3 нг/мл, говорят о полном дефиците СТГ, если от 3 до 10 нг/мл — частичной (парциальной) СТГ-недостаточности.

Факторы, влияющие на результат

Декомпенсация сопутствующего гипотиреоза и/или гипогонадизма может снизить выброс СТГ даже у лиц с сохранной секрецией этого гормона.

Осложнения

Тяжелая гипогликемия, судорожный синдром, острая сердечная недостаточность (редко).

Альтернативные методы

Для диагностики центральной НН проводят:

- тест с коротким 1–24 АКГГ;
- пробу с метирапоном (метопироном).

Для диагностики СТГ-недостаточности проводят стимуляционные пробы с аналогичными протоколами проведения и интерпретацией, используя следующие ЛС:

- соматолиберин — внутривенно вводят по 1 мкг/кг массы тела;
- аргинин — 30 г 5% раствора вводят внутривенно в течение 30 мин;
- леводопа — принимают внутрь в дозе 500 мг;
- клонидин — принимают внутрь в дозе 0,15 мг/м² поверхности тела;
- глюкагон — внутримышечно вводят 1 мг препарата (при массе тела >90 кг — 1,5 мг).

Проба с голоданием

Проба с трехдневным голоданием (72 ч). Проводится для диагностики инсулиномы.

Подготовка

Необходимо отменить все медикаменты, кроме тех, которые назначены по абсолютным показаниям.

Методика

Срок начала голодания отмечают как время последнего приема пищи. Допустимо употребление только бескалорийных напитков, не содержащих кофеина. Пациент должен соблюдать обычную физическую активность.

Динамически одним и тем же методом исследуют содержание глюкозы, иммунореактивного инсулина, проинсулина и С-пептида в крови. Кровь берут (желательно с помощью катетера, введенного в локтевую вену) каждые 2–6 ч, при снижении гликемии ниже 3,4 ммоль/л — каждые 30–60 мин.

Если на фоне гликемии ниже 2,2 ммоль/л появляются симптомы гипогликемии, производят последний забор крови и вводят внутривенно раствор глюкозы. Если симптомы гипогликемии не появляются, пробу прекращают через 72 ч. Более раннее прекращение теста только на основании обнаружения низкой концентрации глюкозы в крови при отсутствии гипогликемической симптоматики неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы.

Интерпретация

У здоровых лиц концентрация глюкозы в крови редко снижается ниже 2,8 ммоль/л. При этом отсутствуют симптомы гипогликемии. Концентрации иммунореактивного инсулина, С-пептида и проинсулина за весь период голодания сохраняются на нижней границе нормы.

У больных с инсулиномой гипогликемическое состояние с падением концентрации глюкозы в крови ниже 2,2 ммоль/л развивается обычно в течение первых 24 ч пробы, фиксируется высокая (>25 мкЕД/мл) концентрация инсулина, С-пептида и проинсулина.

Возможно дополнительное определение отношения концентрации иммунореактивного инсулина (мгЕД/мл) к глюкозе (мг%). В норме оно менее 0,4, при инсулиноме — более 1,0.

Проба с октреотидом

Оценка эффективности и индивидуальной переносимости октреотида.

Показание

Активная фаза акромегалии.

Противопоказания

Желчнокаменная болезнь, СД, беременность.

Методика

Октреотид вводят подкожно по 50–100 мкг 3 раза в день в течение 2 нед.

Интерпретация

При снижении уровня СТГ и/или ИФР-1 в сыворотке крови по сравнению с исходным более чем на 30% и отсутствии выраженных побочных реакций продолжают лечение аналогами соматостатина пролонгированного действия.

Факторы, влияющие на результат

Исходная концентрация СТГ — более 50 нг/мл. Пролонгированные формы аналогов соматостатина могут быть эффективны даже при отсутствии ответа на введение короткого октреотида.

Проба с синактеном короткого действия

Проба с синтетическим аналогом АКТГ (тетракозактидом, 1–24 АКТГ, синкорпином). Золотой стандарт диагностики первичной или вторичной НН, применяется также для дифференциальной диагностики неклассической (постпубертатной) формы ВДКН с классической.

Методика

Исходно производят забор крови, затем пациенту вводят 250 мкг синактена* внутривенно (препарат разводят в 2–5 мл 0,9% раствора натрия хлорида, инфузию проводят в течение 2–3 мин) или внутримышечно. Через 30 и 60 мин повторно берут кровь.

Для диагностики НН определяют концентрации кортизола, для дифдиагностики ВДКН — кортизола, 17-гидроксипрогестерона и дезоксикортикостерона, по показаниям — ДГЭА-С, тестостерона.

Интерпретация

В норме концентрация кортизола в ходе пробы превышает 550 нмоль/л. Концентрация кортизола менее этого значения свидетельствует о НН.

В норме содержание 17-гидроксипрогестерона через 60 мин не превышает 10 нг/мл. При классической форме ВДКН концентрация 17-ОП резко увеличивается (>25–50 нг/мл) на фоне незначительного повышения концентрации свободного кортизола. При неклассической форме ВДКН концентрация 17-ОП в крови после стимуляции, как правило, выше 10, но не превышает 15 нг/мл.

Возможно определение после стимуляции соотношения концентраций 17-гидроксипрогестерона к дезоксикортикостерону, которое при дефиците 21-гидроксилазы всегда будет выше 12.

Факторы, влияющие на результат

Точность результата не зависит от времени суток и приема пищи.

При диагностике ВДКН у женщин пробу следует проводить в раннюю фолликулярную фазу.

Альтернативные методы

Для диагностики НН: определение содержания свободного кортизола в суточной моче, тест с инсулиновой гипогликемией, тест с метирапоном.

Тест с синактеном-депо

Диагностика НН и ВДКН.

Методика

Вариант пробы по крови:

В 8:00 глубоко внутримышечно вводят 1 мг синактена-депо[▲], кровь берут перед инъекцией, через 10–12 ч и 24 ч после введения.

Для диагностики НН определяют концентрации кортизола, для дифференциальной диагностики ВДКН — кортизола, 17-гидроксипрогестерона и дезоксикортикостерона, по показаниям — ДГЭА-С, тестостерона.

Вариант пробы по моче (только для НН):

- в 8:00 глубоко внутримышечно вводят 1 мг синактена-депо[▲], сбор суточной мочи для определения свободного кортизола до инъекции и в 1-е, 3-и и 5-е сутки после введения препарата.

Интерпретация

По крови. Аналогично пробе с синактеном[▲] короткого действия.

По моче. У здоровых после инъекции увеличение содержания свободного кортизола в 3–5 раз во всех пробах; при первичной НН — отсутствие повышения или повышение содержания свободного кортизола только в течение первых суток после инъекции с дальнейшими низкими показателями; при вторичной НН — низкое содержание свободного кортизола на 1–3-и сутки с дальнейшим повышением на 3–5-е сутки.

Проба с десмопрессинном

Проводится в рамках дифференциальной диагностики болезни Иценко–Кушинга с кортикостеромой и синдромом эктопированной продукции АКТГ.

Противопоказания

Пожилой возраст, ИБС, глаукома.

Методика

Десмопрессин вводят внутримышечно в дозе 10 мкг. Исходно и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения определяют концентрацию АКТГ в плазме крови.

Интерпретация

При болезни Иценко–Кушинга после введения десмопрессина концентрация АКТГ в крови значительно повышается (на 100% и более по сравнению с исходной). В других случаях концентрация АКТГ в крови существенно не изменяется (колебания содержания АКТГ ≤ 25 –30%).

Осложнения

Возможны повышение АД, покраснение кожных покровов, диспепсические расстройства (тошнота, усиленная перистальтика кишечника).

Проба с метирапоном

Проводится для диагностики НН.

Методика

Пациент в 24:00 принимает внутрь метопирон в дозе 30 мг/кг массы тела вместе со стаканом молока. В 8:00 утра следующего дня определяют концентрации свободного кортизола и 11-дезоксикортизола.

Интерпретация

В норме в ответ на введение ЛС при условии снижения концентрации кортизола менее 140 нмоль/л концентрация АКТГ повышается более 150 пг/мл, а содержание 11-дезоксикортизола — более 200 нмоль/л. При вторичном гипокортицизме наблюдают отсутствие адекватного повышения концентраций 11-дезоксикортизола и АКТГ на фоне указанного содержания кортизола.

Проба с глюконатом кальция

Диагностика медуллярного РЩЖ.

Методика

Концентрацию кальцитонина определяют исходно и через 5, 10 и 15 мин после внутривенного введения раствора кальция глюконата (15 мг/кг массы тела).

Интерпретация

У здоровых людей концентрация кальцитонина увеличивается незначительно. Повышение концентрации кальцитонина более чем в 2–3 раза от исходных показателей с высокой точностью указывает на наличие медуллярного РЩЖ или его неудаленных метастазов.

Проба с нагрузкой глюкозой

Определение секреции СТГ.

Показание

Диагностика акромегалии и гигантизма.

Противопоказания

Декомпенсированный СД, СД на инсулинотерапии.

Методика

Концентрацию СТГ определяют исходно и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема внутрь 75 г глюкозы.

Интерпретация

У здоровых лиц после приема глюкозы происходит подавление концентрации СТГ ($<1-2$ нг/мл). При акромегалии такого снижения не происходит.

Проба на определение инсулинрезистентности

Для косвенной оценки инсулинрезистентности используют ряд индексов.

- Индекс НОМА (the Homeostatic Model Assessment), в норме равный 2,5 и менее, рассчитывают по формуле:

$$\frac{[\text{концентрация глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л)}] \times [\text{концентрация инсулина в плазме крови натощак (мкЕД/л)}]}{22,5}$$

- Индекс Саго, равный отношению концентрации глюкозы к содержанию иммунореактивного инсулина. В норме он меньше 0,33.

Проба с сухоедением

Показания

Клиническая симптоматика несахарного диабета, гиперосмоляльность плазмы, низкий удельный вес мочи.

Подготовка

До пробы пациент не должен ограничиваться в приеме жидкости, за исключением чая и кофе. Прием десмопрессина или других ЛС, содержащих вазопрессин, необходимо прекратить по крайней мере за 24 ч до начала пробы. Прием хлорпропамида — за 3 дня.

Методика

Пробу проводят только в дневное время, обычно после ночного голодания, начиная с 8:00 утра. Перед началом пробы испытуемый опорожняет мочевой пузырь, собирая порцию мочи для

определения ее объема и относительной плотности. После этого его взвешивают на электронных весах и в локтевую вену устанавливают катетер. Ежечасно (в течение 8 ч) измеряют массу тела пациента, определяют концентрацию натрия в сыворотке крови (или осмоляльность плазмы крови), объем и удельный вес мочи (или осмоляльность мочи). Во время теста запрещают курить.

Через 8 ч пациент принимает десмопрессин [интраназально 2 капли (10 мкг) или внутрь 100 мкг], после чего ему разрешают пить воду (необходимо избегать приема большого количества жидкости из-за возможного развития выраженной гипонатриемии). В дальнейшем через каждые 2 ч в течение 16 ч берут пробы крови и мочи.

Если во время пробы масса тела пациента снизится более чем на 5% исходной, необходимо провести срочное определение содержания натрия и осмоляльности плазмы. Если концентрация натрия превышает 155 мэкв/л или осмоляльность плазмы становится более 300 мосмоль/кг, то пробу прекращают и вводят десмопрессин (внутримышечно 2 мкг или внутрь 100 мкг). После этого пациенту разрешают прием жидкости.

Интерпретация

У здоровых лиц в период выполнения пробы значительно уменьшается объем выделяемой мочи (осмоляльность мочи >900 мосмоль/кг), повышается содержание натрия в сыворотке крови (осмоляльность плазмы повышается до 294 мосмоль/кг) и не происходит потери массы тела.

При несахарном диабете к концу пробы с воздержанием от приема воды осмоляльность плазмы превышает 295 мосмоль/кг, тогда как осмоляльность мочи составляет менее 300 мосмоль/кг. На фоне приема десмопрессина при центральной форме несахарного диабета уменьшается объем и повышается удельный вес мочи, ее осмоляльность становится более 750–800 мосмоль/кг.

Проба с кломифеном

Показание

Подозрение на гипогонадотропный гипогонадизм.

Противопоказание

Депрессивные состояния в анамнезе.

Методика

Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней.

Интерпретация

В норме кломифен способствует стимуляции секреции ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогонадизме, вызванном поражением гипофиза, адекватного выброса ЛГ и ФСГ не происходит.

Проба с хорионическим гонадотропином

Показания

Диагностика первичного и вторичного гипогонадизма у мужчин.

Клиническая картина гипогонадизма, низкая концентрация тестостерона в крови (<10 нмоль/л).

Методика

Варианты теста.

- Пациенту внутримышечно вводят 1500 ЕД ХГЧ в течение четырех дней. Концентрацию тестостерона в сыворотке крови определяют перед первым введением и через 24 ч после последней инъекции.
- Пациенту однократно вводят 2500–5000 ЕД ХГЧ. Концентрацию тестостерона определяют до введения ХГЧ и через 72 ч после инъекции.

При определении концентрации тестостерона необходимо учитывать, что для получения более точного результата следует брать три пробы крови с интервалом 15–20 мин, а концентрацию гормона определять в смеси из трех сывороток.

Интерпретация

При первичном гипогонадизме исходная концентрация тестостерона в сыворотке крови значительно снижена и не повышается при стимуляции.

У здоровых мужчин и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение ХГЧ концентрация тестостерона значительно повышается ($>50\%$ исходного).

Альтернативный метод

Для диагностики вторичного гипогонадизма — проба с кломифеном.

Тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном

Методика

Варианты теста.

- С внутривенным введением: трипторелин в дозе 0,1 вводят внутривенно болюсно, забор крови проводят до и через 30, 60, 90 и 120 мин после инъекции.
- С подкожным/интраназальным введением: трипторелин в дозе 0,1 вводят подкожно или бусерелин по одной капле в каждую ноздрю. Забор крови — исходно, через 1 и 4 ч после инъекции.

Интерпретация

Максимальный подъем ЛГ фиксируют на 30-й, ФСГ — на 60–90-й минуте теста. Повышение концентрации ЛГ более 10 мЕД/мл после стимуляции характерно для истинного гонадотропинзависимого ППС.

У детей с ложными гонадотропиннезависимыми формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых значений.

Ответ ЛГ у детей с неполными формами ППС соответствует препубертатным нормативам.

Для девочек с преждевременным телархе и телархе-вариантом характерна высокая концентрация ФСГ, а ЛГ повышается незначительно.

Такую же картину можно наблюдать и при фолликулярных кистах яичников, однако при высокой сопутствующей концентрации эстрадиола подъем ФСГ и ЛГ может отсутствовать. ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются высоким исходным содержанием иммунореактивного ЛГ, не изменяющегося в ходе теста.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

Таблица 2-3. Сведения о базах данных

База	Содержание	Интернет-ресурс
Национальный центр информации по биотехнологии (NCBI)	Информация для пользования и доступ к базам данных по геному PubMed. OMIM. Связь с образовательными интерактивными ресурсами	http://www.ncbi.nlm.nih.gov
Менделевское наследование у человека (OMIM)	Каталог генетических заболеваний человека	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim
Европейский институт биоинформатики (EBI)	Доступ к базам данных по геному и средствам анализа его последовательностей и структуры	http://www.ebi.ac.uk
Национальный институт изучения генома человека	Сведения о последовательности генома человека и других организмов, а также об исследованиях генома	http://www.genome.gov
Американский колледж медицинской генетики	Доступ к базам данных по диагностике, лечению и профилактике генетических заболеваний	http://www.acmg.net
Генетические исследования и клиники	Каталог лабораторий, выполняющих генетические анализы	http://www.genetests.org
Национальная организация редких заболеваний	Каталог редких заболеваний, включая клинические проявления, диагностики и лечение	http://www.rarediseases.org

Инструментальные методы диагностики

КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Компьютерная томография — один из видов рентгенологического исследования, которое выполняют, проводя не прямое измерение ослабления, или затухания, рентгеновского излучения из различных положений, определяемых вокруг обследуемого.

Метод позволяет получить прямое изображение надпочечников и четко определить их форму, величину, структуру, расположение и взаимоотношение с другими органами, выявить в них патологические образования. УЗИ уступает КТ по указанным характеристикам.

Цели

- Выявление патологических изменений в надпочечниках (объемных образований, гиперплазии, атрофии) и их топическая диагностика.
- Дифференциальная диагностика между добро- и злокачественными новообразованиями надпочечников.
- Установление инвазивности образований по отношению к окружающим тканям и органам.

Показания

- Нарушения функций надпочечников.
- Исключение метастатических поражений надпочечников.
- Дифференциальная диагностика случайно выявленных образований надпочечников.

Противопоказания

- Относительное противопоказание к КТ без внутривенного введения контрастного вещества — беременность.
- Относительные противопоказания к КТ с внутривенным контрастированием:
 - ◇ риск развития нефропатии, вызванной контрастным веществом, у лиц с диабетической нефропатией, ХПН, ХСН, дегидратацией, недавним введением контрастного вещества, значительным его объемом;

- ✧ тиреотоксикоз. При КТ с контрастированием в организм поступает до 2–3 мг свободного йода (в 10–40 раз больше минимальной суточной потребности) и высвобождается в первые сутки после исследования еще 3,5–5,0 мг;
- ✧ аллергия на йодсодержащие ЛС.

Подготовка

Специальной подготовки пациента к исследованию без контрастирования не требуется.

Компьютерное томографическое исследование с внутривенным контрастным усилением.

- Информированное согласие пациента на исследование.
- Оценка риска развития нефропатии, вызванной контрастным веществом.
 - ✧ При нормальных функциях почек (уровень креатинина сыворотки крови ≤ 130 мкмоль/л) нет противопоказаний к контрастированию со стороны почек.
 - ✧ У пациентов с факторами риска рассчитывают клиренс креатинина по формуле Кокрофта–Гаульта: $K_{кр} \text{ (мл/мин)} = (140 - \text{возраст пациента}) \times \text{масса тела (кг)} / [\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)} \times 0,81 \text{ (у мужчин)} \text{ или } \times 0,85 \text{ (у женщин)}]$.
 - ✧ Группы больных по степени риска развития нефропатии, вызванной контрастным веществом:
 - высокого риска (клиренс креатинина < 25 мл/мин, или 25–50 мл/мин, при других факторах риска);
 - умеренного риска (клиренс креатинина 25–50 мл/мин, или 50–75 мл/мин, при других факторах риска).
 - ✧ У пациентов с высоким или умеренным риском нефропатии, вызванной контрастным веществом, решают вопрос о возможности альтернативных методов визуализации (УЗИ, МРТ).
- Подготовительные мероприятия в случаях, когда нет возможности выполнить альтернативные методы визуализации у больных с умеренным и высоким риском развития нефропатии, вызванной контрастным веществом:
 - ✧ отмена НПВС и дипиридамола за 2–3 сут до исследования;
 - ✧ отмена диуретиков и ингибиторов ацетилхолинэстеразы за 1 сут;
 - ✧ проведение внутривенной гидратации:
 - пациентам с умеренным риском развития нефропатии, вызванной контрастным веществом, осуществляют внутривенную инфузию 0,9% раствора NaCl со скоростью 1,0–1,5 мл/(кг×ч) (в зависимости от объема инфузии), начиная за 4 ч до исследования и продолжая в течение 8–12 ч после него;

- пациентам с высоким риском развития нефропатии, вызванной контрастным веществом, осуществляют инфузию 0,9% раствора NaCl со скоростью 1,0–1,5 мл/(кг×ч) (в зависимости от объема инфузии), начиная за 12 ч до исследования и продолжая в течение 12–24 ч после него;
 - ◇ использование неионных контрастных средств [йодиксанола (визипака*)] в минимальном количестве;
 - ◇ прекращение приема метформина за 1–2 дня до исследования и в течение 2 дней после него. Можно возобновить прием ЛС, если уровень креатинина находится в пределах нормы;
 - ◇ контроль содержания креатинина после исследования и продолжение гидратации до достижения исходных его значений;
 - ◇ контроль диуреза (необходимо, чтобы количество выделенной мочи превышало таковое выпитой жидкости).
 - Профилактика тиреотоксикоза у пациентов с заболеваниями ЩЖ. Характер профилактических мероприятий зависит от степени неотложности КТ.
 - ◇ Экстренная КТ:
 - назначают перхлорат калия* в дозе 800 мг однократно до исследования и по 300 мг 3 раза в день в течение 1–2 нед после исследования;
 - ИЛИ
 - тиамазол в дозе 30 мг однократно до исследования и в последующие 4 нед в суточной дозе 30 мг.
 - ◇ Плановая КТ:
 - назначают перхлорат калия* по 300 мг 3 раза в день за сутки до исследования и по 300 мг 3 раза в день в течение 1–2 нед после исследования;
 - ИЛИ
 - тиамазол в суточной дозе 30 мг за день до исследования и в такой же дозе в последующие 4 нед.
 - Контрастное усиление при КТ у больных папиллярным или фолликулярным РЩЖ значительно снижает эффективность радиойодтерапии (РЙТ) на протяжении 2–3 мес. Сцинтиграфия ЩЖ малоинформативна в течение 3–6 нед после КТ с контрастным веществом.
 - Подготовка пациентов с аллергией к контрастным веществам:
 - ◇ назначают глюкокортикоиды (метилпреднизолон по 40–50 мг за 12 и 2 ч до исследования);
- И/ИЛИ
- ◇ антигистаминные средства (дифенгидрамин в дозе 50 мг внутривенно непосредственно перед исследованием).

* Во многих странах, в том числе в России, препарат отсутствует. (Примеч. ред.)

Интерпретация

Надпочечники в норме

Надпочечники — парный эндокринный орган, расположенный в забрюшинном пространстве над верхними полюсами почек на уровне XI–XII грудного позвонка. Возможны варианты расположения надпочечников: высоко, вблизи печени, низко у ворот почек и др.

На аксиальных срезах левый надпочечник чаще имеет треугольную или инвертированную Y-образную, правый — линейную форму (в виде стрелы, запятой). Длина надпочечников составляет 2,1–2,8 см (может достигать 5 см); правый обычно несколько длиннее левого, левый — несколько шире правого. Толщина ветвей, или ножек, левого надпочечника может составлять до 5–6 мм на аксиальных срезах, ветвей правого — 3–5 мм.

На нативных КТ-срезах корковый, мозговой слой и капсула надпочечников не визуализируются. Интенсивность и структура тени надпочечников гомогенная, реже ячеисто-зернистая, меньше интенсивности тени почек. Плотность надпочечников находится в пределах 15–25 Н (единицы Хаунсфилда), контуры их четкие, ровные, обычно отчетливо дифференцируются от окружающих органов и тканей. Не исключено выявление добавочных надпочечников, которые могут располагаться как внутри-, так и забрюшинно.

Гиперплазия надпочечников

Диффузная гиперплазия надпочечников характеризуется увеличением одного или обоих надпочечников: утолщением ножек, увеличением длины и плотности; структура может становиться негомогенной, а контур нечетким (морфологическая картина соответствует мелкоузелковой гиперплазии). Выявляются как при первичных, так и при вторичных поражениях надпочечников.

- Первичное поражение надпочечников:
 - ✦ ВДКН (гиперплазия носит двусторонний характер, часто выявляют заметное опухолеподобное увеличение надпочечников при сохранении их формы);
 - ✦ первичный идиопатический гиперальдостеронизм.
- Вторичное поражение надпочечников:
 - ✦ АГ;
 - ✦ СПКЯ;
 - ✦ болезнь Иценко–Кушинга (гиперплазию надпочечников выявляют в 70–75% случаев).

Узелковая гиперплазия надпочечников — веретенообразное утолщение надпочечников с узелками (обычно >0,25 см) или грубым опухолевидным изменением формы, неровными контурами (макроузелковая гиперплазия).

Встречается у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга (20–25%), характеризуется аденоматозом в сочетании с гиперплазией

ткани надпочечников, чаще изменения более выражены в левом надпочечнике.

Аденомы надпочечников

Аденомы имеют округлую, овоидную или веретенообразную форму (реже) и четкие, ровные контуры. Гетерогенное увеличение, неправильная форма или инфильтрации в соседние органы характерны для метастатического поражения или рака надпочечников. Участки пониженной плотности, особенно в центральной части, расценивают как распад. При отсроченном сканировании с задержкой на 15 мин вымывание контрастного вещества менее чем на 40% с большой степенью вероятности указывает на злокачественную природу образования.

- **Гормонально-активные аденомы.** В 65–85% случаев вызывают атрофию контралатерального надпочечника.
 - ✧ **Кортикостерома (синдром Иценко–Кушинга)** имеет несколько неоднородную структуру, в большей части довольно высокую плотность (25–45 Н), чередующуюся с участками более низкой плотности.
 - ✧ **Альдостерома (синдром Конна).** Характерны гомогенная структура и довольно низкая плотность — менее 15–20 Н. Не столь контрастны, как другие аденомы; создается впечатление о нерезкой выраженности границ. При контрастном усилении, в отличие от кист, плотность их повышается на 10 Н и более.
 - ✧ **Феохромоцитома.** Характерна высокая плотность (15–45 Н и более). Структура неоднородная, с участками пониженной плотности, некроза, кистозных изменений и кальцинатами. Отличительная особенность — хорошее накопление контрастного вещества в артериальной и венозной фазе в той части новообразования, где нет участков некроза, кистозных изменений. При диагностике вненадпочечниковых хромаффином (наблюдают множественную локализацию) проводят КТ брюшной и грудной полости (параганглиомы чаще всего возникают в симпатическом стволе парааортально, в органе Цукеркандля) и КТ-ангиографию сонных артерий (хемодектомы).
- **Гормонально-неактивные образования надпочечников.** Чаще происходят из жировой ткани.
 - ✧ Липомы — состоят полностью из жировой ткани, плотность обычно находится в пределах 20–90 Н, характерны округлая форма, четкие и ровные контуры, гомогенная структура.
 - ✧ Миелолипома (фибролипома) — за счет соединительнотканых элементов имеет пеструю структуру, плотность в пределах 10–60 Н.
 - ✧ Липоматоз — участки, полностью состоящие из жировой ткани.

- ◇ Липосаркома — характерно преобладание жировой ткани в образованиях, которые имеют тяжистый или солидный компонент мягкотканной плотности.

Непаразитарные кисты

Кисты имеют округлую или овоидную форму, четкие, ровные наружный и внутренний контуры. Их содержимое гомогенное, плотность обычно не превышает 15 Н, за исключением кист с высокой концентрацией белка, например, при нагноении, наличии гемосидерина (плотность может достигать 35–40 Н); характерно краевое обызвествление стенок. При внутривенном контрастировании кисты не накапливают контрастное вещество и плотность их увеличивается не более чем на 5–8 Н за счет суммирующего эффекта.

- Истинные кисты:
 - ◇ эпителиальные;
 - ◇ эндотелиальные.
- Ложные кисты:
 - ◇ вследствие кровоизлияния;
 - ◇ лимфогенного происхождения.

Эхинококковая киста

Характерны ровные стенки и довольно толстая оболочка (2–4 мм), которая со временем обызвествляется. Часто определяют перегородки с дочерними пузырями, в центральной части которых плотность на 5–10 Н меньше, чем в материнской.

Гипокортицизм

Первичный. Чаще всего надпочечники уменьшены. У некоторых пациентов выявляют только участки обызвествления (КТ-плотность >90 Н). При туберкулезном поражении обызвествление обычно двустороннее, для кальцинированных казеозных масс характерна крапчатая структура.

Обызвествление в надпочечниках может происходить при кровоизлияниях (в кисты, аденомы; при АГ; травмах надпочечников; перенесенном синдроме Уотерхауса–Фридериксена и др.), жировом некрозе, болезнях накопления.

У больных первичным гипокортицизмом надпочечники могут не визуализироваться, а в их проекции могут возникать объемные образования (гистоплазмоз, лимфома, метастатические злокачественные образования).

Вторичный. Надпочечники всегда уменьшены.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГИПОФИЗА

МРТ — наиболее информативный метод лучевой диагностики, позволяющий выявить даже самые незначительные структурные изменения гипоталамо-гипофизарной системы и провести их топическую диагностику.

Цель

Определение формы, размеров опухоли, ее структуры и взаимоотношения с окружающими анатомическими образованиями.

Показания

Симптомы эндокринных заболеваний, предположительно вызванных опухолевым или неопухолевым патологическим процессом гипоталамо-гипофизарной системы.

Противопоказания

Абсолютные:

- наличие искусственных водителей ритма;
- наличие в теле металлических имплантов, осколков и других металлических предметов.

Относительные:

- беременность (I, II триместр);
- крайне тяжелое состояние;
- клаустрофобия;
- эпилепсия;
- невозможность пациента сохранять неподвижность.

Методика

Необходимо обеспечить неподвижность пациента во время исследования.

T_1 -взвешенные изображения (T_1 -ВИ) дают возможность оценить структуру адено- и нейрогипофиза, состояние воронки гипофиза, а T_2 -ВИ позволяют лучше выявить контраст между мягкотканными структурами и ликворными пространствами, а также определить латеральные границы турецкого седла и кавернозные синусы.

Исследования с контрастным усилением выполняют с использованием парамагнитного контрастного препарата в дозе 0,05–0,1 ммоль/кг массы тела.

Интерпретация

МРТ гипофиза в норме

Во фронтальной плоскости форма гипофиза близка к прямоугольной. Нижний контур повторяет форму дна турецкого седла, верхний может быть выпуклым, вогнутым или горизонтальным. В сагиттальной проекции гипофиз, как правило, имеет эллипсоидную форму; в большинстве случаев хорошо дифференцируются его передняя (изоинтенсивная) и задняя (гиперинтенсивная) доли. Сагиттальный и поперечный размеры в большинстве случаев определяются размерами турецкого седла, в то время как вертикальный размер — наиболее вариабельный и чаще всего изменяется при заболеваниях гипофиза; нормальный вертикальный размер — обычно 4–8 мм. В период пубертата может наблюдаться

физиологическое увеличение вертикального размера до 9–10 мм, в III триместре беременности и сразу после родов — до 12 мм.

На фронтальных срезах гипофиз обычно выглядит симметричным, хотя допускается некоторая его асимметрия у здоровых людей. Воронка гипофиза чаще всего расположена по средней линии, в норме возможны небольшие ее отклонения, не сопровождающиеся изменениями структуры гипофиза и другими признаками патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

МРТ при опухолях хиазмально-селлярной области

Опухоли гипофиза по размеру:

- микроаденома (<10 мм);
- макроаденома (от 10 до 30 мм или с распространением за пределы турецкого седла);
- мезоаденома (разновидность макроаденомы, от 10 до 20 мм в пределах турецкого седла);
- гигантская аденома (>30 мм).

Кроме опухолей гипофиза наиболее часто встречаются опухоли хиазмально-селлярной области: краниофарингиомы, менингиомы, герминомы. Для краниофарингиомы характерно обывзествление с наличием глыбок извести различной величины над турецким седлом, у входа в него, в самом седле.

Опухоли гипофиза по характеру распространения:

- эндоселлярные — не выходящие за пределы турецкого седла;
- супраселлярные — с ростом в супраселлярную цистерну, при больших размерах возможны компрессия перекреста ЗН и проращение в третий желудочек;
- параселлярные (латероселлярные) — рост в кавернозные синусы;
- инфраселлярные — рост в пазуху основной кости;
- ретроселлярные — разрушение спинки турецкого седла и проращение в цистерну моста;
- антеселлярные — в медиобазальные отделы лобных долей, ячейки решетчатого лабиринта и носовые ходы.

Косвенные признаки опухоли гипофиза: очаговая неоднородность структуры гипофиза, смещение воронки, асимметрия гипофиза, выбухание его контура, деформация дна турецкого седла. Эти признаки не могут служить основанием для уверенной постановки диагноза; их следует анализировать наряду с особенностями клинической картины и результатами динамического наблюдения.

МРТ при синдроме пустого турецкого седла

Гипофиз истончен и распластан по дну турецкого седла за счет пролапса цистерны перекреста в полость турецкого седла, на сагиттальных томограммах он имеет форму серпа толщиной менее 2–3 мм.

МРТ у пациентов с несахарным диабетом

Могут быть признаки опухолевого или воспалительного поражения гипоталамо-гипофизарной системы.

При идиопатическом несахарном диабете в большинстве случаев при МРТ обнаруживают отсутствие гиперинтенсивного сигнала от нейрогипофиза на T_1 -ВИ.

МРТ у пациентов с СТГ-недостаточностью

- Эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки (40%);
- гипоплазия гипофиза (28%);
- синдром пустого турецкого седла (22%);
- нормальное строение (10%).

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

МРТ — один из наиболее информативных методов лучевой диагностики, позволяющих выявить патологические изменения надпочечников и провести их топическую диагностику.

Показания

Симптомы эндокринных заболеваний, предположительно вызванные опухолевым или неопухолевым патологическим процессом надпочечников.

Противопоказания и подготовка

См. «Магнитно-резонансная томография гипофиза».

Методика

Необходимо обеспечить неподвижность пациента во время исследования.

Сканирование проводят в аксиальной и фронтальной плоскостях с толщиной среза 4–5 мм (чаще 5 мм) и получением T_1 - и T_2 -взвешенных изображений, причем T_2 -изображения обычно более информативны.

Качество изображений значительно улучшается за счет синхронизации с дыхательными движениями или при использовании методик с задержкой дыхания.

Интерпретация

МРТ надпочечников в норме

- Форма надпочечников на МР-томограммах весьма разнообразна: треугольная, V-, Y-образная, линейная и др.
- Размеры надпочечников могут колебаться в широких пределах. При этом оценивают не только линейные размеры надпочечников, но и их толщину, обычно не превышающую

10 мм, а также толщину ножек, обычно не превышающую 5 мм.

Опухоли надпочечников

Кортикостеромы. МРТ при синдроме Иценко–Кушинга позволяет обнаружить опухоль в 100% случаях. Для злокачественных опухолей характерны более значительные размеры и неоднородность структуры с множественными кистозными полостями.

Альдостеромы. Характерны небольшие размеры, однородная структура, изоинтенсивный сигнал на T_1 - и T_2 -взвешенных изображениях. Солитарные альдостеромы обнаруживают в $2/3$ случаев, а диффузно-узловую гиперплазию надпочечника — в $1/3$ случаев.

Феохромоцитомы. Характерен гиперинтенсивный сигнал на T_2 -взвешенных изображениях, для злокачественной опухоли характерны более крупные размеры.

Альтернативные методы

Рентгеновская КТ не уступает МРТ, а в ряде случаев и превосходит ее при диагностике заболеваний надпочечников, особенно при использовании современных мультисрезовых томографов с широкими возможностями мультипланарной реконструкции изображений.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Менее информативное исследование по сравнению с МРТ и КТ головного мозга.

Методика

Проекции рентгенографии турецкого седла:

- боковые (правая и левая);
- прямая лобно-носовая;
- прямая задняя.

Дополнительно необходима боковая обзорная рентгенограмма черепа, что позволяет оценить форму и размеры турецкого седла (при сопоставлении их с размерами и формой черепа).

Интерпретация

Оценивают изменения формы, размеров и структуры стенок турецкого седла.

Ранние симптомы развития опухоли гипофиза:

- локальный остеопороз стенок турецкого седла;
- тотальный остеопороз стенок турецкого седла без изменения структуры костей свода черепа;
- локальное или тотальное истончение костных стенок турецкого седла (атрофия);

- неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла;
- частичное или тотальное истончение клиновидных отростков.

Рентгенографические симптомы

Симптом двойных контуров дна и/или стенок турецкого седла

Если оба контура четкие и ровные, то вероятность патологических изменений в гипофизе низкая; если же второй контур размытый и нечеткий, то возможны опухоль гипофиза или пустое турецкое седло.

Обызвествленные образования

Обызвествленные гематомы (после травмы или родов, а также при повышении АД) — неоднородные бесструктурные образования различной величины, с большой интенсивностью тени, четкими, но неровными очертаниями. Расположены около дна или стенок турецкого седла. При краниофарингиомах обычно видны крупнопятнистые обызвествления с нечеткими контурами, расположенные над, а изредка и под диафрагмой седла.

Могут быть видны обызвествления стенок сосудов, например *a. carotis interna*, которые имеют вид двух продольных полосок.

При туберкулезном менингите встречаются крупно- и мелкопятнистые обызвествления средней интенсивности в мелких туберкуломах, расположенные выше диафрагмы турецкого седла.

Мелкокрапчатые обызвествления небольшой интенсивности, локализованные ниже диафрагмы седла, чаще наблюдаются при опухолях гипофиза (в частности, при пролактиномах).

Часто возникают обызвествления твердой мозговой оболочки (эндокраниоз) в параселлярной области, позади спинки турецкого седла и обызвествления диафрагмы седла.

От обызвествлений внутри турецкого седла необходимо отличать редкие остеомы стенки или дна седла, которые могут топически располагаться там же, где и кровоизлияния, но имеют иную структуру и непосредственно связаны со стенкой седла.

РЕНТГЕНОГРАФИЯ ПОЗВОНОЧНИКА

В норме принято различать три структурных типа костей. Первый характеризуется крупнопетливой структурой с хорошо выраженными костномозговыми пространствами (остеопоротический тип). Прямой противоположностью ему считают остеосклеротический тип. При этом наблюдают резко утолщенные, грубые костные балки, пласты, межбалочные пространства небольших размеров. Между остеопоротическим и остеосклеротическим существует промежуточный тип.

Показания

- Подозрение на остеопороз.
- Синдром гиперкортицизма.

- Тиреотоксикоз.
- СТГ-недостаточность.
- Гипотиреоз.
- ВДКН.
- СД.
- Акромегалия.
- Пролактинома.

Подготовка

Накануне вечером назначают очистительную клизму с танином^{*} или симетикон внутрь.

Методика

Рентгенологическое исследование позвоночника проводят в двух взаимно перпендикулярных проекциях, изредка добавляют третью, косую проекцию (для выявления изменений в суставах позвонков).

Интерпретация

По степени выраженности различают небольшой, умеренно и резко выраженный остеопороз.

По распространенности выделяют местный, региональный, системный и генерализованный остеопороз.

Рентгенологические признаки остеопороза:

- появление крупнопетлистого рисунка кости;
- увеличение костномозгового канала;
- истончение кортикального слоя, превращение его в губчатый;
- подчеркнутость краев кортикального слоя.

По характеру рентгенологической картины различают диффузный, пятнистый и гипертрофический остеопороз.

Пятнистый, или ноздреватый, остеопороз характерен для гиперпаратиреоидной остеодистрофии (следует отличать от метастатического процесса миеломной болезни), сохраняется трабекулярно-балочная структура, отдельные очаги разрежения имеют полигональную форму, их размеры составляют 1–4 мм. Если их величина превышает 5 мм, то это указывает на возможный метастатический процесс, при этом форма очагов округлая, трабекулярная структура не прослеживается.

Гипертрофический остеопороз наблюдают при анкилозах, посттравматических изменениях, акромегалии, СТГ-дефиците; костных балок мало, но некоторые из них утолщены, гипертрофированы.

В начале развития остеопороза в позвоночнике возникает вертикальная исчерченность тел позвонков, далее обнаруживают гомогенную структуру — симптом стеклянной рамы (симптом Келера), затем — компрессионные переломы тел, клиновидные позвонки (передние, задние, боковые), «рыбьи» позвонки.

Уменьшение высоты тел позвонков (бревиспондилия) в ряде случаев сопровождается платиспондилией (расплющиванием тел за счет остеомалации).

«Рыбьи» позвонки (характерны для гиперкортицизма) имеют вид двояковогнутых тел позвонков (двояковогнутые лимбы тел). Уменьшается высота тел позвонков, межпозвонковые пространства расширяются, приобретая вид двояковыпуклых очертаний, *nucleus pulposus* хряща расширяется. Межпозвонковые диски становятся высокими, вздутыми, «баллонированными».

Процесс восстановления костной ткани при гиперкортицизме — один из основных критериев, свидетельствующих об улучшении течения болезни. Сначала репаративные изменения возникают в нижних поясничных позвонках, постепенно распространяясь кверху: усиливается вертикальная исчерченность позвонков, затем появляются грубые поперечные линии вдоль замыкательных пластинок тел позвонков, процесс восстановления структуры тел позвонков идет от периферии к центру. У детей отмечают увеличение высоты тел отдельных позвонков, а ширина межпозвонковых дисков несколько суживается. Тела позвонков приобретают двойные контуры, напоминая бутерброд (сэндвич). Внутренние контуры таких позвонков соответствуют очертаниям их тел до, а наружные — после лечения.

Остеопороз следует отличать от других состояний. Истинная костная атрофия — истончение кости, то есть уменьшение ее объема (не всегда патологический процесс). При остеопорозе изменения касаются массы и плотности костного вещества, при атрофии — размеров и объема кости как органа. Например, старческая (марантическая) атрофия костей — явление физиологическое, отражающее возрастную инволюцию, в основе которой лежит недостаточное образование костной ткани. Атрофия кости бывает двух видов — концентрической (рассасывание происходит со стороны периоста, самостоятельная форма) и эксцентрической (со стороны как периоста, так и эндоста, сочетается с остеопорозом).

Сходную с остеопорозом рентгенологическую картину можно наблюдать при остеомалации. Процесс развивается часто при дефиците витамина D. Нарушаются процессы минерализации кости, характеризующиеся накоплением повышенного количества неминерализованного остеоида. При этом белковая матрица либо не меняется, либо даже гипертрофируется. На рентгенограммах остеомалация имеет вид бесструктурных, слабовуализируемых участков как бы тающего сахара, напоминающих паутину.

Дистрофические процессы в позвоночнике часто приводят к развитию так называемых хрящевых грыж Шморля, которые обусловлены внедрением хрящевой ткани из межпозвонкового хрящевого диска в губчатую ткань тела позвонка. Подобное внедрение возможно при нарушении целостности замыкающей пластинки.

Часто встречающуюся заднюю грыжу диска на рентгенограммах позвоночника обычно не обнаруживают в отличие от компьютерных и МР-томограмм.

В ряде случаев на компьютерной томограмме находят грыжи тел позвонков из внедрившихся остатков мезенхимальной ткани *chorda dorsalis*, создающих впечатление дефектов кости, — так называемый вакуум-феномен. Остатки *chorda dorsalis* видны на хороших структурных боковых рентгенограммах или компьютерных томограммах в виде поперечных полосок просветлений или линейных вдавлений в задних отделах тел позвонков.

Отличать от остеопороза следует остеодистрофию, сопровождающуюся спонтанным рассасыванием костей. Процесс обычно носит региональный характер. При этом рассасываются отдельные участки кости, а другие воссоздаются. Эти участки кости имеют примитивное, бесструктурное, обломчатое строение. На рентгенограммах находят грубые, плотные тяжи различной толщины и длины, рассеянные на фоне диффузного или пятнистого остеопороза, а также зоны остеолиза. Между отдельными склеротическими очагами и неизменной структурой могут наблюдаться небольшие зоны просветлений.

При остеонекрозе на рентгенограммах омертвевший участок кости (секвестр) на фоне остеопоротически измененного имеет более интенсивного образования.

Гемангиома позвоночника — доброкачественная сосудистая опухоль, которую встречают в любом возрасте одинаково часто у мужчин и женщин. На рентгенограммах вместо нормальной структуры находят вертикально идущие (реже горизонтальные) грубые толстые колонки и трабекулы. Изредка видны отдельные округлые или овоидные кольцевидные просветления, окаймленные плотной костной границей. Боковые поверхности тел позвонков выпуклы, они приобретают форму бочонка. Межпозвонковые пространства не сужены. Поражаются обычно поясничные и нижние грудные позвонки.

При ВДКН, гипотиреозе, мраморной болезни и других заболеваниях обнаруживают уплотнение структуры костной ткани — остеосклероз.

Наряду с диффузным остеосклерозом могут находить очаговые изменения. Это, как правило, врожденное заболевание скелета — остеопойкилия (синоним — врожденная пятнистая множественная остеопатия). Склеротические костные островки расположены в губчатом веществе, костных балках, как бы являясь их продолжением, имеют величину от 2 до 10 мм. При гипертонической болезни изредка можно видеть очаговый остеосклероз.

В плане дифференциальной диагностики следует рассматривать остеобластический вариант метастатического рака. Пораженный метастазом позвонок представляется склерозированным, структурный рисунок кости теряется.

СЦИНТИГРАФИЯ ВСЕГО ТЕЛА

Сцинтиграфия всего тела у больных РЩЖ с изотопом ^{131}I — уникальная возможность специфической диагностики метастазов РЩЖ.

Обоснование

Метод основан на возможности накопления радиоактивного йода функционирующими клетками метастазов РЩЖ после ее хирургического удаления. Степень накопления йода зависит от наличия в опухолевой ткани зрелых фолликулов и их количества. Максимально ^{131}I накапливается в участках, близких по структуре к нормальной ткани ЩЖ (высокодифференцированный папиллярный и фолликулярный РЩЖ). Любая опухолевая ткань усваивает йод в меньших количествах, чем здоровая, поэтому при сохранении даже небольшого участка нормальной ткани возможность визуализации внетиреоидного накопления изотопа сохраняется только у небольшой части пациентов с метастазами (до 20%).

Слабый захват радиоактивного йода характерен для Хюртлеклеточных карцином, низкодифференцированных вариантов фолликулярного рака, а также некоторых вариантов папиллярного рака (трабекулярно-солидный, диффузно-склерозирующий, колонно- и высококлеточный).

Подготовка

Сцинтиграфию всего тела проводят после опорожнения мочевого пузыря и кишечника и тщательного мытья пациента.

Методика

Исследование проводят в передней и задней проекциях через 24 ч после приема диагностических (185–370 МВq, или 5–10 mCi) и лечебных доз радиоактивного йода в положении пациента лежа на спине с запрокинутой назад головой. Дополнительно делают статические сцинтиграммы интересующих зон.

Интерпретация

Физиологическое распределение РФП характеризуется повышенным накоплением в проекции остатков ЩЖ или слюнных желез, ЖКТ и мочевого пузыря при неполном их опорожнении. Степень включения изотопа в метастазы РЩЖ у одного и того же больного может быть различной.

С большей вероятностью визуализируются большие очаги с низкой концентрацией йода, чем маленькие очаги с высокой. Значительный фон окружающих тканей может скрывать очаги избыточного накопления ^{131}I , в ряде случаев обнаружить очаг с малой концентрацией РФП можно только прицельной статической сцинтиграфией подозрительной зоны.

Для количественной оценки поглощения ^{131}I клетками опухоли применяют относительную величину — процент накопления изотопа в очагах от общего счета всего тела. Этот метод позволяет судить о степени включения изотопа в ткань метастазов независимо от их локализации и размеров, а также об эффективности проводимой терапии.

Ложноположительные результаты сцинтиграфии всего тела могут быть связаны с задержкой йода или слюны в пищеводе на уровне щитовидного хряща или яремной вырезки грудины. Волосы и кожные покровы, испачканные потом, слюной, мочой, а также перикардиальный выпот могут стать причиной неправильной интерпретации результатов исследования. В некоторых случаях радиоактивный йод диффузно накапливается в печени, молочных железах, больших почечных и яичниковых кистах, желчном пузыре, симулируя поражение правой доли печени.

Иногда у одного и того же пациента йод интенсивно поглощают не все метастазы, а лишь их часть (вследствие различного гистологического строения). Это может быть связано с трансформацией некоторых дифференцированных метастатических очагов рака в недифференцированные в процессе лечения радиоактивным йодом, а также со смешанным строением карцином.

Наиболее надежный критерий излеченности метастазов — отсутствие накопления радиоактивного йода в ранее определяемых очагах, а также низкая концентрация тиреоглобулина в крови. Прекращение накопления изотопа в патологических очагах при повышенной концентрации тиреоглобулина может свидетельствовать о дальнейшем прогрессировании болезни.

При интерпретации данных сцинтиграфии всего тела необходимо учитывать результаты рентгенологического, ультразвукового, радиоизотопного исследований и особенности распределения йода в организме.

Особенности

Сцинтиграфия всего тела с ^{131}I снижает эффективность последующей РИТ (вызывает эффект «оглушения» клеток, накапливающих радиоактивный ^{131}I , — так называемый станнинг-эффект).

Альтернативные методы

Сцинтиграфия с ^{123}I характеризуется лучшим разрешением за счет отсутствия β -излучения и наличия только γ -излучения с энергией, близкой к таковой технеция, не требует специальной изоляции пациента, не снижает эффективность последующей РИТ. Протокол и интерпретация результатов сцинтиграфии с ^{123}I аналогичны сцинтиграфии всего тела с ^{131}I . Исследование выполняют через 24 ч после приема 5–10 мCi ^{123}I внутрь в передней и задней проекциях на γ -камере с низкоэнергетическим коллиматором.

СЦИНТИГРАФИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Метод радионуклидной визуализации аденомы околощитовидной железы.

Цель

Визуализация патологически измененных околощитовидных желез для определения места оперативного вмешательства.

Показание

Затруднения в определении локализации околощитовидных желез при планировании хирургического вмешательства, особенно в случаях атопии желез или если пациент уже перенес операцию на шее.

Методика

Существует несколько методик сцинтиграфии околощитовидных желез (табл. 3-1).

Самый простой протокол исследования околощитовидных желез, получивший широкое распространение, — двухфазная сцинтиграфия с однократным введением MIBI, которая основана на различной кинетике РФП в ЩЖ и околощитовидных железах. После внутривенного введения MIBI вымывается из ЩЖ значительно быстрее по сравнению с патологически измененными околощитовидными железами, что позволяет выделить две фазы исследования: тиреоидную и паратиреоидную. Запись сцинтиграмм первой фазы проводят через 20–30 мин, второй — через 1,5–2 ч после введения РФП. Сравнение изображений позволяет дифференцировать ЩЖ и околощитовидные железы.

Кроме статических сцинтиграмм при радионуклидном исследовании околощитовидных желез с MIBI возможна однофотонная эмиссионная томография, которая позволяет обнаружить более мелкие патологические очаги и уточнить их локализацию.

MIBI все более широко используют для визуализации околощитовидных желез по сравнению с ^{201}Tl . Это обусловлено высокой чувствительностью сцинтиграфии с MIBI, низкой дозой облучения, сравнительно небольшой стоимостью РФП и возможностью получить его готовую форму *ex tempore*.

Интерпретация

В норме на сцинтиграммах околощитовидные железы не выявляются из-за незначительного накопления в них РФП.

Патологически измененные околощитовидные железы при первичном (аденоме, гиперплазии, раке) и третичном гиперпаратиреозе накапливают РФП в количествах, достаточных для визуализации.

Таблица 3-1. Сравнение различных способов радионуклидных исследований околощитовидных желез

Признаки	^{201}Tl и $^{99\text{mTc}}$	Только $^{99\text{mTc}}\text{-sestamibi}$	$^{99\text{mTc}}\text{-пертехнетат}$ и $^{99\text{mTc}}\text{-sestamibi}$	$^{123\text{I}}$ и $^{99\text{mTc}}\text{-sestamibi}$
Доза	^{201}Tl 2–3 мСi; $^{99\text{mTc}}$ 5–20 мСi	MIBI 20–25 мСi	$^{99\text{mTc}}\text{-пертехнетат}$ 1–2 мСi; MIBI 20–25 мСi	$^{123\text{I}}$ 0,2–1,0 мСi MIBI 20–25 мСi
Последовательность изображений	Изображение шеи и грудной клетки с ^{201}Tl ; изображение шеи с $^{99\text{mTc}}$; обработка изображений	Несколько проекций через 5 мин после инъекции; плоскостные изображения грудной клетки спереди и сбоку; ОФЭКТ; отсроченные изображения шеи и грудной клетки	Передняя проекция через 15 мин после введения пертехнетага; изображения с MIBI; вычитание изображений; изображение грудной клетки; ОФЭКТ; отсроченные снимки	Пероральное введение $^{123\text{I}}$ за 4 ч до введения MIBI; двухизотопное исследование в разных проекциях; статические снимки шеи и груди; двухизотопная ОФЭКТ; отсроченные снимки
ОФЭКТ*	Возможно только до введения $^{99\text{mTc}}\text{-пертехнетага}$	См. выше	См. выше	ОФЭКТ позволяет лучше установить отношения между ЩЖ и околощитовидными железами
Преимущества	Простота, дешевизна ^{201}Tl относительно MIBI в некоторых случаях	Использование одного радионуклида; нет необходимости иммобилизации пациента; в любой момент можно добавить исследование с $^{99\text{mTc}}\text{-пертехнетатом}$	Нет необходимости в длительной иммобилизации; возможность вычитания снимков и отсроченных снимков	Проще производить вычитание снимков; ОФЭКТ позволяет обнаружить более мелкие очаги
Недостатки	Необходимость длительной иммобилизации; изображения низкого качества от ^{201}Tl	Низкая специфичность при обнаружении гиперплазии и мелких желез, можно пропустить железзы с быстрым вымыванием препарата; при добавлении пертехнетага возникает необходимость в иммобилизации	Возможность получить субтракционное изображение только в одной проекции; проверить время вымывания MIBI бывает невозможно из-за накопления пертехнетага	Дороговизна и малодоступность $^{123\text{I}}$

* ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная КТ.

Факторы, влияющие на результат

Пациента фиксируют, чтобы исключить движения во время исследования. Следует отметить, что для корректной интерпретации результатов необходимо добиваться одинаковой укладки пациента на каждом этапе исследования.

Ложноположительные результаты могут быть при узловом образовании в ЩЖ, активно захватывающем MIBI, что не позволяет отличить его от аденомы околощитовидной железы, при тиреоидите Хашимото, метастазах и лимфоме.

СЦИНТИГРАФИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сцинтиграфия (сканирование) — единственный метод получения информации о функциональной активности ткани и анатомо-топографических характеристиках ЩЖ.

Показания

- Объемные образования на шее.
- Подозрение на эктопию ткани ЩЖ.
- Загрудинный зоб.
- Подозрение на функциональную автономию ЩЖ.
- Рецидив узлового зоба (одно- и многоузлового) после оперативного вмешательства.
- Необходимость оценки активности захвата изотопа как подготовки к проведению РЙТ.

Противопоказания

Беременность и кормление грудью.

Методика

В зависимости от поставленных задач используют различные РФП. Названия изотопов и РФП, основные характеристики и цели их использования приведены в табл. 3-2 и 3-3.

Изотоп ^{131}I в современных условиях применяют для определения способности ЩЖ аккумулировать йод из крови перед РЙТ диффузно-токсического зоба.

Оптимальным РФП для диагностики заболеваний ЩЖ является изотоп ^{123}I , однако высокая стоимость его циклотронного получения и неудобство транспортировки в отдаленные от производителя клиники ограничивают широкое использование.

Для рутинной сцинтиграфии чаще используют $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетат, который не участвует в синтезе гормонов, поэтому время его полувыведения из ЩЖ небольшое. Кроме того, благодаря отсутствию β -излучения и короткому времени полураспада лучевая нагрузка на орган значительно ниже, чем при использовании изотопов йода.

Таблица 3-2. Применение радиофармпрепаратов

Радиофармпрепараты	Применение
^{99m}Tc -пертехнетат	Рутинная скintiграфия ЩЖ
^{123}I -йодид натрия	Скintiграфия ЩЖ при необходимости исследования с йодом
^{131}I -йодид натрия ^{99m}Tc -MIBI (технетрил) 2-[фтор-18]фтор-2-дезоксид-глюкоза	Диагностика РЩЖ
^{127}I -йодид натрия (стабильный)	Выявление узлов ЩЖ и супрессированной тиреоидной ткани
^{67}Ga -цитрат галлия	Визуализация лимфомы ЩЖ, скрытого тиреоидита, тиреоидной инфекции и амилоидоза
^{201}Tl -хлорид таллия	Диагностика РЩЖ, узлов, супрессированной тиреоидной ткани
^{99m}Tc -ДМСА ^{99m}Tc -карбомек	Индикация медуллярного РЩЖ

Примечание. Приведено с изменениями из книги «Радионуклидная диагностика для практических врачей» под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. — Томск: SST, 2004.

Таблица 3-3. Характеристики радиофармпрепаратов, используемых при скintiграфии щитовидной железы

	РФП			
	^{131}I NaI	^{123}I NaI	$\text{Na}^{99}\text{TcO}_4$	^{99}Tc MIBI
Время полураспада	8 дней	13 ч	6 ч	6 ч
Энергия фотонов, keV	364	159	140	140
Доза, MBq (mCi)	0,3–1,2 (7–30)	3–16 (80–400)	37–74 1–2)	250–740 (8–20)
Способ введения	Внутрь	Внутрь	Внутривенно	Внутривенно
Время начала исследования после введения	Через 24 ч	От 3 до 24 ч	Через 15–30 мин	Через 60–90 мин
Специальная подготовка	Отмена йодсодержащих, гормональных и анти тиреоидных препаратов	Отмена йодсодержащих, гормональных и анти тиреоидных препаратов	Не требуется	Не требуется

Скintiграфию ЩЖ проводят в передней проекции при положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой, с валиком под шей.

При необходимости добавляют боковые и косые проекции или цифровую однофотонную эмиссионную КТ.

Интерпретация

У здорового человека ЩЖ визуализируется в форме бабочки или подковы. Она расположена выше яремной вырезки грудины на 2–3 см. В редких случаях обнаруживают пирамидальную долю.

Препарат в долях должен распределяться относительно равномерно. Чаще всего правая доля несколько больше левой, и часть накапливаемого в ней РФП может быть на 10–20% больше, чем в левой. При исследовании с ^{99m}Tc -пертехнетатом видны слюнные железы, иногда сосуды шеи, пищевод и фон. При эутиреозе активность тиреоидной ткани больше, чем слюнных желез.

Сцинтиграфия позволяет выявить узлы. В зависимости от степени аккумуляции ЛС узлы называют «горячими» и «холодными» — с повышенным и пониженным накоплением индикатора соответственно.

«Горячий» очаг соответствует автономно функционирующему узлу (токсической аденоме) или функциональной автономии, при этом тиреоидная ткань почти не визуализируется либо слабо контрастируется. В редких случаях «горячие» узлы выявляют при злокачественном поражении ЩЖ с активными метастазами.

«Холодный» узел — участок нефункционирующей тиреоидной ткани, киста, опухоль, рубцовые изменения или очаговый тиреоидит. При обнаружении «холодного» очага и подозрении на рак для дифференциальной диагностики проводят исследование с ^{99m}Tc -МІВІ. Полученную сцинтиграмму сравнивают с результатами исследований, проведенных с технецием или йодом. При узловом зобе изображения идентичны, то есть в обоих случаях определяются «холодные» очаги. При РЩЖ «холодные» очаги по технецию или йоду чаще всего выглядят «горячими» по МІВІ. Кроме того, можно обнаружить регионарные и отдаленные метастазы.

Факторы, влияющие на результат

Аномальная анатомическая локализация ЩЖ. Наиболее характерные места эктопии органа:

- задняя часть языка;
- верхняя часть шеи;
- средостение;
- опухоли яичников.

ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Самый эффективный метод дифференциальной диагностики добро- и злокачественных поражений ЩЖ.

Дополнительные исследования полученного при биопсии материала (иммуноцитохимический анализ, полимеразная цепная реакция) позволяют выявлять редкие опухоли ЩЖ, проводить дифференциальную диагностику лимфомы с хроническим АИТ и уточнять диагноз при неопределенных заключениях цитологического исследования, таких как фолликулярная неоплазия.

Цели

- Дифференциальная диагностика тиреоидных и внетиреоидных поражений (околощитовидных желез, регионарных лимфатических узлов).
- Аспирация жидкости из кистозных полостей узлов с возможным их склерозированием.

Показания

Все пальпируемые узлы ЩЖ более 1 см, в том числе случайно выявленные при УЗИ (установление цитологического диагноза).

Узлы ЩЖ менее 1 см, пальпируемые или случайно выявленные при УЗИ в случае обнаружения подозрительных (суспициозных) ультразвуковых признаков:

- нечетких контуров узла;
- центральной гиперваскуляризации образования;
- точечных гиперэхогенных включений (микрокальцинов).

Признаки узлов ЩЖ у пациентов с анамнестическими, клиническими или лабораторными данными, свидетельствующими о высокой вероятности развития рака.

- Физикальные признаки (при наличии одного из указанных признаков вероятность злокачественного поражения увеличивается в 7 раз; при выявлении у пациента двух и более признаков вероятность обнаружения РЩЖ достигает практически 100%):
 - ✧ плотный узел ЩЖ;
 - ✧ быстрорастущий узел ЩЖ;
 - ✧ узел ЩЖ, фиксированный к соседним анатомическим структурам;
 - ✧ узел ЩЖ, сочетающийся с параличом голосовой складки;
 - ✧ симптомы инвазивного роста опухоли в соседние анатомические структуры шеи (дисфагия, дисфония).
- Анамнестические данные (повышающие вероятность развития РЩЖ):
 - ✧ облучение головы и шеи в анамнезе;
 - ✧ семейный анамнез РЩЖ;
 - ✧ заболевания, ассоциированные с синдромами МЭН (нейрофиброматоз, феохромоцитома, гиперпаратиреоз и др.);
 - ✧ семейный аденоматозный полипоз ЖКТ и его подтипы (синдромы Гарднера, Туркота);
 - ✧ комплекс Карни, болезнь Коудена.
- Лабораторные признаки:
 - ✧ повышенный уровень кальцитонина крови (один из признаков медуллярного РЩЖ).

Методика

Пациент находится в положении лежа на спине с валиком под плечами, что обеспечивает расслабление шейной мускулатуры. После обработки места пункции антисептическим раствором под ультразвуковым контролем иглу вводят в узел, после чего осуществляют аспирацию. Рекомендуют использовать 5–10-миллилитровые шприцы с иглами 22–23G. После ТАБ необходима компрессия места прокола в течение 10–15 мин, чтобы предотвратить кровоизлияние в ЩЖ.

Узловые образования часто имеют гетерогенную структуру, поэтому может потребоваться несколько аспираций из одного и того же узла для получения клеточного пунктата.

Около трети всех образований имеют кистозный компонент, который образуется в результате ишемического некроза солидных участков.

Полученный при ТАБ материал переносят на предметные стекла (лучше со шлифованным краем) в виде однонаправленных мазков. Далее препарат фиксируют в зависимости от планируемого метода окрашивания.

Наиболее часто используют окраску по Папаниколау и Маю–Грюнвальду–Гимзе. Окраска по Папаниколау позволяет более четко оценить особенности ядерного хроматина, в том числе внутриядерные цитоплазматические включения, характерные для папиллярного рака. Кроме того, эта окраска помогает лучше охарактеризовать коллоид. С другой стороны, лимфоидные клетки лучше распознавать при окраске по Маю–Грюнвальду–Гимзе. Ряд авторов рекомендуют использовать окраску по *Diff-Quick*, если нужно срочно оценить адекватность полученного материала сразу после пункции.

Пункцию повторяют в случае непригодности пунктата для цитологического исследования.

Интерпретация

На основании цитологического исследования пунктатов формулируют цитологический диагноз:

- узловой коллоидный зоб;
- РЩЖ:
 - ◇ папиллярный;
 - ◇ фолликулярный (в том числе из В-клеток),
 - ◇ медуллярный;
 - ◇ анапластический;
- фолликулярная неоплазия (опухоль, новообразование):
 - ◇ подозрительная в отношении малигнизации;
 - ◇ В-клеточная;
 - ◇ неопределенная;
- тиреоидит:
 - ◇ острый гнойный;

- ◇ подострый (де Кервена);
- ◇ хронический аутоиммунный;
- лимфома ЩЖ;
- метастазы нетиреоидных опухолей.

При невозможности цитологической верификации делают заключение о неинформативности пунктата с рекомендацией повторить ТАБ. Любой описательный ответ цитологического исследования пунктатов расценивают как неинформативный. В данной ситуации необходимо проконсультироваться у независимого морфолога или повторить биопсию в специализированном учреждении.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Показания

- Остеопороз.
- Гиперкальциемия.
- Прогрессирование мочекаменной болезни.
- ХПН и хронический гемодиализ.
- Повышение содержания ПТГ в крови.

Методика

Исследование выполняют в положении лежа на спине с запрокинутой головой, под плечи подкладывают валик. Используют линейные датчики с частотой 7,5–13 МГц.

Для поиска эктопированных околощитовидных желез в верхних отделах переднего средостения применяют и конвексные датчики с частотой 3,5–5,0 МГц.

Интерпретация

Околощитовидные железы в норме

Неизмененные околощитовидные железы вследствие маленьких размеров эхографически не определяются в большинстве случаев. Средние (нормальные) размеры околощитовидной железы составляют 5×3×2 мм, количество — 4, но может варьировать от 3 до 12. В норме околощитовидные железы расположены на задней поверхности ЩЖ: верхние — на уровне средней трети или на границе средней и нижней трети, значительно реже на уровне верхней трети; нижние — на уровне нижней трети, у нижнего полюса, немного ниже нижнего полюса.

Аномалии расположения околощитовидных желез

Эктопическая верхняя околощитовидная железа может находиться в заднем средостении позади или латерально от пищевода, у верхнего полюса щитовидной железы.

Эктопическая нижняя околощитовидная железа может быть смещена в переднее средостение при избыточной миграции вме-

сте с тимусом, находиться в ткани тимуса или оставаться очень высоко на шее при дефектной миграции дериватов 3-го жаберного кармана (даже выше верхних околощитовидных желез), например, в области сосудистого пучка.

К эктопиям относят и интратиреоидное расположение околощитовидных желез, что бывает крайне редко.

Изменения околощитовидных желез

Характерны для гиперпаратиреозов и синдрома МЭН 1 и МЭН 2. Для синдрома МЭН 1 характерна гиперплазия всех околощитовидных желез, при МЭН 2а в 60% случаев выявляют генерализованную гиперплазию, как правило, всех околощитовидных желез, реже — диффузно-узловую гиперплазию и первично-множественные аденомы на фоне диффузной гиперплазии, третичные аденомы.

Ультразвуковая картина увеличенных, типично расположенных околощитовидных желез.

- **Форма:** для верхних околощитовидных желез характерна веретенообразная, овальная форма; для нижних — овальная, округлая; удлиненная, ориентированная в краниокаудальном направлении; неправильная.
- **Контуры:** могут быть ровными, бугристыми.
- **Структура:** может быть однородной, неоднородной; при больших размерах могут определяться анэхогенные жидкостные зоны и мелкие кальцинаты.
- **Эхогенность:** всегда понижена.
- **Васкуляризация:** усиление в аденомах часто выявляют при цветном доплеровском картировании.

При УЗИ аденома и гиперплазированная околощитовидная железа выглядят одинаково.

Эктопированная нижняя околощитовидная железа может смещаться в переднее средостение, находиться в ткани тимуса. К эктопиям относят и интратиреоидное расположение околощитовидных желез, которое встречается крайне редко.

Изменения околощитовидных желез

Характерны для гиперпаратиреоза (первичного и вторичного) и синдрома МЭН 1 и МЭН 2. Первичный гиперпаратиреоз в большинстве случаев обусловлен единичной аденомой околощитовидной железы, реже множественными аденомами и гиперплазией всех околощитовидных желез.

Для вторичного гиперпаратиреоза характерна гиперплазия всех околощитовидных желез, иногда с вторичными аденомами, для синдрома МЭН — гиперплазия всех околощитовидных желез, реже первично-множественные аденомы.

Ультразвуковая картина увеличенных околощитовидных желез следующая.

Форма: чаще овальная, может быть округлой, реже неправильная.

Контуры: чаще ровные, редко бугристые.

Структура: чаще однородная, возможно наличие жидкостных зон и кальцинатов.

Эхогенность: пониженная.

Васкуляризация: хорошо выражена в большинстве случаев, при цветовой доплерографии определяются сосуды как на периферии, так и в центральной части.

Эхографическая картина аденомы и гиперплазированной околощитовидной железы идентична. Гормонально-активный рак околощитовидной железы не имеет патогномоничных ультразвуковых признаков, дифференцировать его эхографически от аденомы или гиперплазированной околощитовидной железы невозможно.

Факторы, влияющие на результат

Предшествующие операции на ЩЖ и околощитовидных железах, выраженная деформация шейного и грудного отделов позвоночника, сопутствующие заболевания ЩЖ со значительным увеличением ее размеров могут затруднять ультразвуковую визуализацию патологически измененных околощитовидных желез.

Альтернативные методы

Сочетанное применение высокоразрешающего УЗИ и скинтиграфии с ^{99m}Tc -MIBI позволяет получать результаты, превышающие возможности каждого из этих методов по отдельности.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) имеет преимущества перед УЗИ в диагностике эктопированных, патологически измененных околощитовидных желез.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Показания

- Пальпируемые образования ЩЖ.
- Объемное образование в области шеи.
- Контроль эффективности проводимого лечения.
- Динамическое наблюдение после оперативных вмешательств.
- Ультразвуковой контроль при пункционной биопсии непальпируемых узловых образований и мелких узлов.
- Интервенционные вмешательства под контролем ультразвука.
- Эпидемиологические исследования в регионах с йодным дефицитом для выявления зависимости объема ЩЖ от уровня йодного дефицита.

Методика

Исследование выполняют в положении пациента лежа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком и запрокинутой головой. Обычно используют высокочастотные линейные датчики 7,5–13 МГц, работающие в режиме реального времени. При больших размерах ЩЖ измерения можно проводить конвексными датчиками 3,5–5,0 МГц.

Щитовидная железа расположена на передней поверхности шеи; определяется от щитовидного хряща до надключичной области и состоит из двух долей и перешейка. Верхней границей ЩЖ выступает щитовидный хрящ, нижней — 5–6-й хрящ трахеи, перешеек расположен на уровне 1–3-го или 2–4-го хряща трахеи.

Оценивают поперечные срезы обеих долей и перешейка, проводят измерения максимальных размеров ширины и толщины. Затем в продольной плоскости измеряют длину каждой из долей. Длина доли — расстояние между ее полюсами. Перешеек определяется спереди от трахеи, толщина его не превышает 0,5 см. Пирамидальная доля может определяться при значительном увеличении ЩЖ.

Для вычисления объема ЩЖ используют метод, основанный на измерении толщины, ширины и длины каждой доли с учетом коэффициента для определения объема структур, имеющих форму эллипса:

$$V = A \times B \times C \times K,$$

где V — объем доли; A — ее толщина; B — ее ширина, C — ее длина; K — коэффициент, равный 0,479.

В норме объем ЩЖ (сумма объемов правой и левой долей) у женщин не превышает 18, у мужчин — 25 мл. Нижней границы нормы объема не установлено.

К признакам, оцениваемым при УЗИ железы, относят следующие:

- расположение;
- размеры;
- контуры (четкие, нечеткие; ровные, бугристые);
- эхо-структуру (однородную, неоднородную);
- экзогенность (пониженную, среднюю, повышенную);
- объемные образования, их размеры, контуры, экзогенность и эхо-структуру;
- взаимоотношение ЩЖ с окружающими структурами;
- состояние регионарных лимфатических узлов.

В качестве дополнительных ультразвуковых критериев используют цветовое доплеровское картирование и импульсную доплерометрию.

Интерпретация

Неизменная щитовидная железа

Характерны типичное расположение, четкие, ровные контуры, неувеличенные размеры, средняя эхогенность; эхо-структура может быть как однородной, так и неоднородной.

Аномалии расположения

При дистопии тиреоидная ткань может располагаться по ходу щитовидно-подъязычного протока в любом месте от корня языка до загрудинной области. Выделяют следующие локализации: высокую язычную (подъязычную); предтрахеальную (предгортанную); низкую частично или полностью загрудинную.

Эктопированная ткань определяется за пределами щитоподъязычного протока. Ее можно обнаружить при изотопном исследовании: в яичниках (*struma ovarii*), яичке (*struma testis*), перикарде (*struma pericardii*).

Для ультразвуковой картины при эктопии и дистопии характерно наличие тиреоидной ткани неоднородной структуры, пониженной эхогенности в нетипичном месте с конфигурацией, отличной от таковой нормальной ЩЖ. При эктопии и дистопии существует повышенный риск малигнизации.

Аномалии размеров

Аплазия — полное отсутствие тиреоидной ткани. При эхографии, как и при радиоизотопной скинтиграфии, тиреоидная ткань не визуализируется.

При гемиагенезии определяют одну из долей в типичном месте; при этом эхо-структура соответствует нормальной железе; объем доли, как правило, увеличен.

Для гипоплазии характерно уменьшение размеров одной или обеих долей ЩЖ, эхо-структура неоднородная, эхогенность средняя или несколько снижена.

Диффузный нетоксический зоб

При зобе небольших размеров сохраняется нормальная структура средней эхогенности, при больших размерах — ровные, четкие контуры, неоднородная структура за счет чередования зон средней и повышенной эхогенности. Довольно часто появляются очаговые изменения в виде мелких гипо- или анэхогенных зон.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

Главный эхографический признак аутоиммунных заболеваний ЩЖ — снижение эхогенности (диффузное или очаговое).

Диффузный токсический зоб

- Диффузное увеличение размеров;
- ровные, четкие контуры;
- неоднородная эхо-структура, умеренно пониженная эхогенность.

Встречаются варианты с очаговым снижением эхогенности.

При цветовом доплеровском картировании отмечают диффузную гиперваскуляризацию ЩЖ — так называемый феномен *thyroid inferno*. При доплерографии — увеличение систолической скорости кровотока. При достижении ремиссии отмечают снижение систолической скорости кровотока.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

Признаки гипертрофического варианта:

- выраженное снижение эхогенности;
- неоднородная структура, появление дольчатости, обусловленное развитием фиброзной ткани, визуализирующейся в виде гиперэхогенных линейных структур.

При атрофическом варианте — гипоехогенные участки на фоне фиброзной ткани (повышенной эхогенности), отмечается резкое уменьшение размеров.

Существует эхографический вариант АИТ с очаговым поражением ЩЖ (гипоехогенные зоны без четких контуров на фоне нормальной структуры средней эхогенности).

Послеродовой тиреоидит рассматривают как разновидность хронического АИТ, он характеризуется теми же признаками. При цветовом доплеровском картировании — низкая васкуляризация.

Аутоиммунные заболевания могут сочетаться с узловым зобом и карциномами.

Острый и подострый тиреоидит

Острый (гнойный) тиреоидит

В патологический процесс может быть вовлечена как одна, так и обе доли.

Эхографические признаки:

- увеличение доли (долей);
- появление зон пониженной эхогенности без четких контуров.

Процесс может прогрессировать и приводить к образованию абсцессов, эхографическая картина которых характеризуется наличием жидкостных образований неправильной или округлой формы с утолщенной капсулой и неоднородным содержимым.

Подострый тиреоидит

- Увеличение размеров (преимущественно переднезаднего) одной или обеих долей, а также перешейка в зависимости от степени поражения.
- Нечеткие контуры: капсула, которая в норме определяется в виде непрерывной гиперэхогенной линейной структуры, перестает дифференцироваться.
- Структура железы неоднородная.
- Появляются гипо- и реже анэхогенные зоны без эффекта дорсального усиления: с нечеткими контурами, неправильной формы в одной или обеих долях. При тотальном поражении железа становится гипоехогенной.

- В первые 2–3 нед заболевания определяются мелкие пара-трахеальные лимфоузлы, которые перестают визуализироваться после начала терапии.

Динамические изменения на фоне терапии подострого тиреоидита глюкокортикоидами:

- через 2–3 нед от начала лечения уменьшаются размеры ЩЖ и гипоехогенных зон, капсула становится четкой;
- эхо-структура может восстановиться полностью либо остаться гипоехогенной, длительность изменений варьирует от 3 до 6 мес, в редких случаях — до года и более;
- при рецидивирующем течении на фоне улучшения ультразвуковой картины вновь появляются все перечисленные признаки.

При цветовом доплеровском картировании — отсутствие кровотока в гипоехогенных зонах и нормальный кровоток в сохранной окружающей ткани. В процессе восстановления структуры наблюдается усиление кровотока в пораженных зонах.

Узловой и многоузловой зоб

Эхографическая картина многоузлового зоба характеризуется образованиями округлой или овальной формы с четкими, ровными контурами. Эхогенность может быть средней, пониженной и повышенной, структура — солидной или смешанной с анэхогенными зонами, которые представляют собой участки кровоизлияния или дегенеративные изменения.

Нередко определяют гиперэхогенные включения с акустической тенью, обусловленные кальцинатами.

Некоторые узлы полностью или частично окружены гипоехогенным ободком, или *halo*, который указывает, что существует граница раздела между узлом и тиреоидной тканью; он может соответствовать капсуле, локальному воспалению или отеку; не является признаком доброкачественности узла. Многоузловой зоб может представлять собой конгломерат образований (конгломератный узловой зоб).

Доброкачественные и злокачественные опухоли щитовидной железы

Бывают как единичными, так и множественными. Определяются как образования округлой или овальной формы с четкими контурами. Эхогенность чаще пониженная, но может быть средней и повышенной. При цветовом доплеровском картировании чаще определяют выраженную васкуляризацию по периферии образования, иногда и без признаков кровотока. Для автономных аденом характерна гипervasкуляризация как по периферии, так и в центральной части.

Достоверных критериев, позволяющих отличить доброкачественные образования от злокачественных, нет. Эхографические признаки, подозрительные на возможность малигнизации:

- контуры образования нечеткие, неровные, прерывистые;
- пространственная ориентация опухоли (часто наблюдается преобладание толщины над шириной);
- солидный характер и низкая эхогенность опухоли;
- микрокальцинаты (большие кальцинаты и кальцинаты в капсуле узла типичны для всех видов узлов);
- мелкие кальцинаты в солитарном узле у пациента моложе 40 лет (высокий риск).

При РЩЖ важно выявить поражение регионарных лимфатических узлов. Характерны следующие признаки:

- округлая форма, соотношение длина/ширина менее 1,5;
- исчезновение изображения ворот лимфатического узла;
- микрокальцинаты внутри узла (при папиллярном и медуллярном РЩЖ).

Фармакотерапия

САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация

По основному механизму гипогликемического действия.

- Инсулины.
- ЛС, повышающие секрецию инсулина (секретагоги):
 - ✦ производные сульфонилмочевины (ПСМ) (глибенкламид, гликлазид, гликвидон, глимепирид, глипизид, хлорпропамид);
 - ✦ меглитиниды (натеглинид, репаглинид).
- ЛС, преимущественно повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (сенситайзеры):
 - ✦ бигуаниды (метформин);
 - ✦ тиазолидиндионы (пиоглитазон, росиглитазон[®]).
- ЛС, нарушающие всасывание углеводов в кишечнике:
 - ✦ ингибиторы α -глюкозидазы (акарбоза, миглитол[®]).
- Инкретиномиметики:
 - ✦ агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) (эксенатид, лираглутид[®]);
 - ✦ ингибиторы дипептидилпептидазы типа IV (ситаглиптин[®], вилдаглиптин[®]).
- Аналоги амилина (прамлинтид[®]).
- Сравнительная характеристика эффективности и переносимости различных сахароснижающих препаратов по сравнению с немедикаментозным лечением представлена в табл. 4-1.

Таблица 4-1. Сравнительная характеристика эффективности и переносимости различных сахароснижающих препаратов по сравнению с немедикаментозным лечением

Методы воздействия	Снижение Hb _{A1c} при монотерапии, %	Преимущества	Недостатки
Диета и физические нагрузки	1–2	Низкая стоимость, отсутствие побочных эффектов, снижение массы тела	У большинства пациентов неэффективна уже в течение 1-го года

* С 2010 г. препарат сохранил на рынке США, но его использование в Европе прекращено. (Примеч. ред.)

Окончание табл. 4-1

Инсулины	1,5–2,5	Максимальная эффективность, невысокая стоимость, улучшение липидного профиля	П/к введение, частота введения до 3–4 раз в сутки, необходимость частого контроля гликемии, риск гипогликемии, увеличение массы тела
ПСМ	1,5	Невысокая стоимость	Риск гипогликемии, увеличение массы тела
Меглитиниды	1,0–1,5	Малая продолжительность действия	Риск гипогликемии, увеличение массы тела, высокая стоимость, частота приема — 3 раза в сутки
Бигуаниды	1,5	Невысокая стоимость	Побочные эффекты со стороны ЖКТ
Тиазолидиндионы	0,5–1,4	Улучшение липидного профиля	Задержка жидкости, увеличение массы тела, высокая стоимость
Ингибиторы α -глюкозидазы	0,5–0,8	Не увеличивают массу тела	Побочные эффекты со стороны ЖКТ, частота приема — 3 раза в сутки, высокая стоимость
Агонисты глюкагоноподобного пептида-1	0,5–1,0	Снижение массы тела	П/к введение, побочные эффекты со стороны ЖКТ, высокая стоимость, недостаточный опыт использования
Ингибиторы дипептидилпептидазы типа IV	0,5–0,7	Не увеличивают массу тела	Повышение риска инфекций респираторного тракта, высокая стоимость, недостаточный опыт использования
Аналоги амилина	0,5–1,0	Снижение массы тела	П/к введение, частота введения — до 3 раз в сутки, побочные эффекты со стороны ЖКТ, высокая стоимость, недостаточный опыт использования

Инсулины

Генно-инженерный человеческий инсулин — средство выбора для инсулинотерапии.

Классификация

По происхождению.

- **Человеческий инсулин** получают двумя способами: полусинтетическим (путем ферментно-химической замены аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (с помощью генно-инженерных технологий).
- **Бычий инсулин** (на сегодняшний день практически не применяют).
- **Свиной инсулин** (отличается от человеческого одной аминокислотой, от него тоже постепенно отказываются).

По длительности действия.

- Инсулины ультракороткого действия (ИУД).
 - ✧ Инсулин аспарт.
 - ✧ Инсулин глулизин.
 - ✧ Инсулин лизпро.
- Инсулины короткого действия (ИКД).
 - ✧ Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный).
 - ✧ Инсулин растворимый (человеческий полусинтетический).
 - ✧ Инсулин растворимый (свиной).
- Инсулины средней продолжительности действия (ИСД):
 - ✧ Инсулина-цинк (свиного) комбинированного суспензия.
 - ✧ Инсулина-цинк (человеческого генно-инженерного) комбинированного суспензия.
 - ✧ Инсулина-цинк (человеческого полусинтетического) комбинированного суспензия.
 - ✧ Инсулин-изофан (свиной).
 - ✧ Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный).
 - ✧ Инсулин-изофан (человеческий полусинтетический).
- Инсулины длительного действия (ИДД):
 - ✧ Инсулин гларгин.
 - ✧ Инсулин детемир.
 - ✧ Инсулина-цинк (человеческого генно-инженерного) кристаллического суспензия.
- Комбинированные (двухфазные) инсулины:
 - ✧ Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)/инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный).
 - ✧ Инсулин аспарт двухфазный.
 - ✧ Инсулин лизпро двухфазный.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Инсулин — гормон полипептидной природы, состоит из 51 аминокислотного остатка — двух цепочек аминокислот, соединенных двумя дисульфидными мостиками. В физиологических условиях β -клетки островков Лангерганса ПЖ секретируют проинсулин, который после отщепления С-пептида превращается в активный инсулин. Секрецию эндогенного инсулина активируют увеличение гликемии, действие инкретинов, стимуляция блуждающего нерва и влияние других факторов.

Инсулин начинает действовать при связывании со своим мембранным рецептором на поверхности клеток-мишеней.

Важнейший эффект инсулина — снижение гликемии за счет стимуляции поглощения (утилизации) периферическими тканями глюкозы, а также подавление глюконеогенеза и гликогенолиза.

Инсулин воздействует на функции практически всех органов и тканей организма, однако наиболее важные мишени для его действия — печень, мышечная и жировая ткани.

- Влияние на печень:
 - ✧ активация синтеза гликогена и подавление гликогенолиза;
 - ✧ подавление кетогенеза (образования кетоновых тел из жирных кислот и аминокислот);
 - ✧ подавление глюконеогенеза;
 - ✧ активация синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП).
- Влияние на мышечную ткань:
 - ✧ активация синтеза белков (за счет увеличения транспорта аминокислот внутрь тканей и возрастания количества активных рибосом);
 - ✧ активация синтеза гликогена (за счет увеличения транспорта глюкозы внутрь клеток и активации гликогенсинтазы одновременно с подавлением гликогенфосфоорилазы).
- Влияние на жировую ткань: угнетение липолиза и стимуляция липогенеза (что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови).

Фармакокинетика

Препараты инсулина обычно вводят подкожно, хотя ИКД можно при необходимости (в ургентных ситуациях, во время оперативных вмешательств и т.д.) вводить внутримышечно и внутривенно. Скорость всасывания инсулина в кровь из места подкожного введения играет ключевую роль в фармакокинетике ЛС и зависит от ряда факторов:

- типа инсулина;
- места инъекции;
- скорости местного кровотока;
- местной мышечной активности;
- дозы введенного инсулина.

Кроме того, при неправильной технике выполнения инъекции пациенты могут ввести себе инсулин не подкожно, а внутримышечно, что приводит к значительно более быстрому всасыванию. От скорости всасывания зависят время начала и длительность действия препаратов инсулина (табл. 4-2; рис. 4-1).

Таблица 4-2. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов инсулина

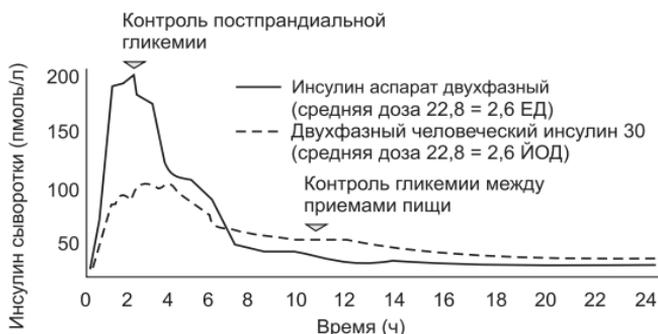
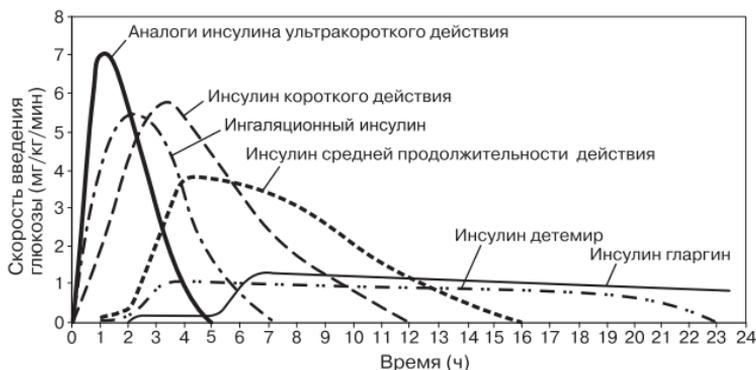
Лекарственное средство	Способ введения	Начало действия	Пик действия, ч	Длительность действия, ч
Инсулин аспарт	П/к	10–20 мин	1–3	3–5
Инсулин глулизин	П/к	10–20 мин	0,5–1,5	3–5
Инсулин лизпро	П/к	10–20 мин	0,5–1,5	3–5
Инсулин ингаляционный	Ингал.	30 мин	2–2,5	6–8
Инсулин растворимый	П/к	30–45 мин	1–4	5–8
Инсулин растворимый	В/в	0–10 мин	0,5	1
Инсулин-изофан	П/к	1–2 ч	4–12	10–24

Инсулина-цинк кристаллического суспензия	П/к	4–6 ч	16–18	20–36
Инсулин гларгин	П/к	1ч	Нет	24
Инсулин детемир	П/к	2–4 ч	Не выражен	До 24

Быстрее всех всасываются ИУД. По сравнению с обычным инсулином скорость их всасывания почти в 3 раза выше. ИУД (в отличие от ИКД) можно вводить непосредственно перед едой (или при необходимости сразу после еды), а не за 15–30 мин до еды.

Из препаратов ИСД в основном используют изофан-инсулины, которые содержат белок протамин, замедляющий всасывание инсулина из места введения. Изофан-инсулины содержат инсулин и протамин в эквивалентных количествах, что позволяет смешивать их с ИКД в любых пропорциях без изменения скорости абсорбции из единого подкожного депо для каждого ЛС в отдельности.

Новые ИДД (гларгин и детемир) выгодно отличает от предыдущих (изофан-инсулина) особая кинетика всасывания, которая позволяет избежать пиков концентрации ЛС в крови и поддерживать равномерную физиологичную базальную инсулинемию. Обычно инсулин гларгин вводят 1 раз в день.



Данные получены в исследовании Weyer C. et al., 1997
Исследование было проведено у 24 здоровых добровольцев

Рис. 4-1. Профили действия препаратов инсулина.

Лечение препаратом детемир в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами также рекомендуется начинать с одного раза в сутки. Если детемир используется как часть базис-болюсного режима, его следует назначать 1 или 2 раза в день исходя из потребности пациента. В отличие от других ИДД детемир практически не вызывает прибавки массы тела.

Факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов инсулина:

- доза инсулина (чем больше доза, тем медленнее всасывание и дольше действие);
- место инъекции (скорость всасывания возрастает: бедро > плечо > живот);
- путь введения (при внутримышечном введении всасывание быстрее, чем при подкожном, но длительность действия короче);
- липодистрофии или липомы;
- локальная температура (скорость всасывания значительно возрастает при ее повышении);
- мышечная работа или массаж (увеличивают скорость всасывания).

Обычно инсулин вводят под кожу живота, плеча или бедра. Следует отметить, что при инъекции в бедро всасывается лишь 75% инсулина по сравнению с инъекцией под кожу живота. В связи с этим рекомендуют ИУД и ИКД вводить под кожу живота, а ИСД и ИДД — плеча или бедра.

При подкожном введении большой дозы ИУД и ИКД всасывание также замедляется, поэтому в таких случаях лучше сделать сразу две инъекции в два разных места.

В настоящее время активно внедряют в практику препараты инсулина с упрощенными (более удобными для больных) путями введения. В США разрешен к применению в клинической практике генно-инженерный человеческий инсулин для ингаляционного введения. Начало действия этого инсулина (30 мин) соответствует ИУД, а пик (2–2,5 ч) и длительность (6–8 ч) действия — ИКД. В кровоток всасывается примерно $\frac{1}{6}$ вдыхаемой дозы (от 1 до 6 мг).

Показания

- СД 1-го типа;
- кетоацидоз различной степени тяжести;
- комы (кетоацидотическая, лактатацидотическая, гиперосмолярная);
- тяжелые, особенно гнойные инфекции;
- хронические рецидивирующие заболевания в стадии обострения (туберкулез, панкреатит, пиелонефрит и др.);
- тяжелые диабетические микроангиопатии (с нарушением функции органа);
- неэффективность диеты и максимальной дозы пероральных сахароснижающих препаратов (Hb_{A1c} — >7,5%, гликемия натощак — >8 ммоль/л);

- панкреатэктомия;
- острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК);
- инфаркт миокарда;
- оперативные вмешательства;
- значительная потеря массы тела за короткий промежуток времени.

Тактика назначения

- **Традиционная инсулинотерапия** основана на введении ежедневно с помощью минимального количества инъекций (обычно две в день) одной и той же дозы инсулина. Как правило, для этого используют стандартные готовые смеси ИКД и ИСД, например в соотношении 30:70. Приблизительно $\frac{2}{3}$ суточной дозы вводят утром перед завтраком, $\frac{1}{3}$ — вечером перед ужином. Питание пациента, физические нагрузки и в целом распорядок дня привязаны к назначенной схеме инсулинотерапии и не могут варьироваться пациентом, в противном случае возникает риск развития гипогликемии. В настоящее время традиционная инсулинотерапия показана лишь лицам пожилого возраста, умственно неполноценным или пациентам в тяжелом состоянии, требующим постоянного ухода. У молодых и социально активных пациентов традиционная инсулинотерапия не позволяет сохранить удовлетворительное качество жизни. Кроме того, с помощью постоянной дозы инсулина трудно достичь хорошей компенсации заболевания, поскольку в этом случае изменения потребности в инсулине в течение дня не соответствуют таковым концентрации препаратов инсулина.
- **Интенсивная (базисно-болюсная) инсулинотерапия** в большей степени соответствует физиологической секреции инсулина. При этом базальную потребность в инсулине обеспечивают две инъекции ИСД (утром и вечером), а пищевую (болюсную) секрецию инсулина замещают инъекциями ИКД перед каждым приемом пищи. Дозу ИКД рассчитывает сам пациент в зависимости от количества углеводов, которые он собирается употребить в пищу, и имеющегося уровня гликемии. Разумеется, интенсивная инсулинотерапия возможна лишь после специального обучения пациента. Она позволяет добиться хорошей компенсации СД и эффективно предупреждает развитие поздних осложнений заболевания у больных СД 1-го типа.

При гипергликемии ($>6,5$ ммоль/л) перед приемом пищи дозу инсулина повышают для коррекции уровня гликемии (из расчета, что 1 ЕД инсулина снижает уровень глюкозы крови на 2 ммоль/л).

Расчет ориентировочной суточной потребности при сахарном диабете представлен в табл. 4-3.

Таблица 4-3. Расчет ориентировочной суточной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Стадия заболевания	Средняя суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела*
Дебют СД (первые 1–2 года)	0,5–0,6
«Медовый месяц»	0,1–0,2
Длительный СД (>5 лет)	0,7–1,0
Декомпенсация (кетоацидоз)	1,5–2,0
Пубертат	1,0–2,0

* Для каждого пациента потребность в инсулине определяют индивидуально. Коррекцию дозы инсулина осуществляют ежедневно на основании данных самоконтроля гликемии в течение суток (натощак и через 2 ч после еды). Ориентировочное распределение дозы инсулина: перед завтраком и обедом — $\frac{2}{3}$; перед ужином и сном — $\frac{1}{3}$ суточной дозы.

Расчет ориентировочной болюсной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа представлен в табл. 4-4.

Рекомендуемые режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа представлены в табл. 4-5.

Таблица 4-4. Расчет ориентировочной болюсной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Прием пищи	Средняя доза инсулина короткого действия/инсулина ультракороткого действия перед приемом пищи, единиц инсулина на 1 хлебную единицу
Завтрак	1,5–2,0
Обед	0,8–1,2
Ужин	1,0–1,5

Таблица 4-5. Рекомендуемые режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД) + ИСД	—
ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД) + ИСД	ИКД (ИУД)	ИСД
ИКД (ИУД) + ИДД*	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	—
ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИКД (ИУД)	ИДД*

* В настоящее время в качестве ИДД используют, главным образом, гларгин и детемир.

В силу очень короткой продолжительности действия ИУД (около 3–4 ч) вероятность развития гипогликемии до следующего приема пищи невелика. Использование ИУД перед основным вечерним приемом пищи также снижает риск развития ночной гипогликемии. И в то же время (по причине малой продолжительности действия) ИУД лучше не принимать пациентам, у которых промежуток между приемами пищи превышает 4 ч.

Если ЛС принимают перед едой с большим содержанием жиров, возрастает вероятность развития постпрандиальной гипогликемии, так как жиры удлиняют время пищеварения в желудке.

Всего одна инъекция в сутки ИДД гларгина лучше имитирует физиологическую базальную секрецию инсулина по сравнению с традиционными ИДД. При введении гларгина на ночь реже возникают ночная гипогликемия и утренняя гипергликемия перед завтраком.

При развитии у пациента кетоацидотической комы лечение осуществляют ИКД, вводимыми внутривенно или внутримышечно. Параллельно обязательно проводят регидратационную терапию и коррекцию гипокалиемии, которая возникает в ответ на введение больших доз инсулина.

Лечение СД, возникшего вследствие панкреатэктомии или заболеваний экзокринной части ПЖ, практически не отличается от такового СД 1-го типа и основано на инсулинотерапии.

Наиболее часто необходимость применения инсулинов у больных СД 2-го типа возникает, когда с помощью максимальных суточных доз пероральных сахароснижающих препаратов не удастся достичь стойкой удовлетворительной компенсации заболевания. Это бывает обусловлено:

- развитием резистентности к ПСМ;
- прогрессированием инсулинрезистентности;
- формированием абсолютного дефицита инсулина.

Например, у пациентов старше 28–30 лет возникающий СД обычно трактуют как СД 2-го типа и компенсируют в течение нескольких лет с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. Однако в дальнейшем у некоторых пациентов (особенно у лиц без ожирения) заболевание на фоне пероральных сахароснижающих препаратов декомпенсируется, так как на самом деле это медленно прогрессирующий СД 1-го типа (LADA — *Latent Autoimmune Diabetes in Adults*). Формальные критерии, позволяющие установить абсолютный дефицит инсулина в этом случае, следующие:

- прогрессирующее снижение массы тела;
- кетоацидоз;
- уровень С-пептида в плазме крови ниже 0,2 нмоль/л на фоне введения глюкагона.

При отсутствии абсолютного дефицита инсулина назначают комбинированную терапию ИСД (или ИДД) и пероральными сахароснижающими препаратами (табл. 4-6, 4-7). При этом часто достаточно всего одной инъекции ИСД или ИДД (на ночь или утром).

Наиболее распространенные комбинированные препараты инсулина представлены в табл. 4-8.

Таблица 4-6. Комбинация инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов при сахарном диабете 2-го типа

Этап	Вид инсулина	Варианты назначения
1	Только базальный инсулин	1 инъекция ИСД вечером (реже утром), или 2 инъекции ИСД утром и вечером, или 1 инъекция аналога ИДД вечером (реже утром), или 2 инъекции аналога ИДД утром и вечером
	Смешанный инсулин	1 инъекция готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов перед завтраком или ужином

2	Базальный инсулин + ИКД (раздельно или в виде готовых смесей)	2 инъекции ИСД + ИКД перед завтраком и ужином (классическая традиционная терапия), или 2 инъекции готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и нейтрального протамин Хagedорна (НПХ)-инсулинов (перед завтраком и ужином), или 2 инъекции ИСД (или 1 инъекция аналога ИДД) + ИКД перед одним (главным) приемом пищи
3	Отмена пероральных сахароснижающих препаратов Режим многократных инъекций (интенсифицированная инсулинотерапия)	2 инъекции ИСД или 1 или 2 инъекции аналога ИДД + ИКД перед завтраком, обедом и ужином
	Режим многократных инъекций готовых форм инсулина	3 инъекции готовых смесей ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов перед завтраком, обедом и ужином
	Режим многократных инъекций перед едой	Инъекции ИКД перед завтраком, обедом и ужином без продленного инсулина

При невозможности достичь целевых показателей гликемии или уровня Hb_{A1c} не более 7% в течение трех месяцев необходим переход от одного вида терапии к следующему.

При неэффективности комбинации ИСД (или ИДД) и пероральных сахароснижающих препаратов большого СД 2-го типа переводят на монотерапию инсулином (по традиционной или интенсивной схеме). Необходимо добиваться как можно лучшей компенсации заболевания, особенно у молодых пациентов, что предупреждает и замедляет прогрессирование поздних диабетических осложнений.

Больного СД 2-го типа также следует перевести на инсулинотерапию в следующих случаях:

- при хирургических вмешательствах;
- острых сердечно-сосудистых нарушениях (инфаркте миокарда, инсульте);
- тяжелых инфекционных заболеваниях;
- развитии гиперосмолярной и лактат-ацидотической комы или прекомы;
- быстром прогрессировании поздних осложнений СД (тяжелом течении диабетической ретинопатии и нейропатии, уменьшении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин в рамках диабетической нефропатии).

Таблица 4-7. Ориентировочные стартовые дозы инсулинов и принципы их коррекции при сахарном диабете 2-го типа

Стартовая доза, ЕД			Коррекция дозы
ИСД	Смешанный инсулин 30/70	ИКД	
8–12	12	6	+2–4 ЕД каждые 2–3 дня до достижения целевых показателей гликемии: – натощак (<6,5 ммоль/л); – через 2 ч после еды (<9 ммоль/л)

Таблица 4-8. Наиболее распространенные комбинированные препараты инсулинов

Состав	Соотношение
Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)/ инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)	15/85, 25/75, 30/70, 50/50
Инсулин аспарт двухфазный	30/70
Инсулин лизпро двухфазный	25/75, 50/50

При беременности. Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендуют беременным женщинам, поэтому инсулин — единственное сахароснижающее средство в данной ситуации.

Гестационный СД (ГСД) сначала компенсируют с помощью диетотерапии. При неэффективности диетических мероприятий необходимо назначить инсулинотерапию, причем идеальный вариант — интенсивная схема. При наличии у беременной СД в анамнезе (любого типа) интенсивная инсулинотерапия — метод выбора, так как только она способна предотвратить неблагоприятное воздействие гипергликемии на организм матери и ребенка.

Традиционно введение инсулина осуществляют с помощью инсулиновых шприцев (используют флаконы с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл).

Все большее распространение приобретают шприц-ручки, в которых применяют картриджи по 3 мл (с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл). Картриджи нужно использовать только со шприц-ручками соответствующих фирм-производителей.

Для достижения эффекта инсулинотерапии пациент должен быть хорошо обучен правильной технике выполнения инъекций инсулина, включающей следующее.

- ИКД следует вводить за 30 мин до приема пищи (при необходимости — за 40–60 мин).
- ИУД вводят непосредственно перед приемом пищи (в крайнем случае, во время или сразу после еды).
- ИКД рекомендуют вводить глубоко в подкожную клетчатку живота (ИСД — в подкожную клетчатку бедер или ягодиц) через широко сжатую кожу под углом 45 или 90° (в том случае, если подкожно-жировой слой толще, чем длина иглы).
- Рекомендуют ежедневную смену мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий.
- Вводимый раствор инсулина должен иметь комнатную температуру.

- Инсулины продолжительного действия (суспензии) при стоянии расслаиваются с образованием осадка, поэтому перед набором в шприц-ампулу (или шприц-ручку) их следует тщательно взболтать.

1 мг **ингаляционного инсулина** соответствует примерно 2–3 ЕД ИКД. Его используют вместо ИКД и ИУД при приеме пищи или для коррекции повышенного уровня гликемии между приемами пищи. Хотя обычно пациенты хорошо переносят подобный путь введения инсулина, менее 30% пациентов достигают компенсации в течение 6 мес после начала терапии.

Для непрерывного подкожного введения инсулина при невозможности компенсации заболевания с помощью многократных инъекций в течение суток используют **инсулиновые помпы**.

Противопоказания

Для инъекционного инсулина:

- гипогликемия;
- аллергии на данный препарат инсулина, а также на любой компонент ЛС (консервант и т.д.) (необходимо подобрать другой препарат инсулина).

Для ингаляционного инсулина:

- возраст до 18 лет;
- бронхиальная астма;
- бронхит;
- эмфизема легких;
- курение в течение предшествующих 6 мес.

Побочные эффекты

Гипогликемия — наиболее частый побочный эффект при приеме инсулина. Причины:

- введение слишком большой дозы;
- незапланированное воздействие различных факторов, уменьшающих потребность организма в инсулине (интенсивная физическая нагрузка, употребление большого количества алкоголя);
- недостаток углеводов в пище;
- пропуск пациентом планового приема пищи или длительный промежуток времени между приемами пищи;
- ошибки при подсчете или способе введения дозы инсулина (например, внутримышечно, а не подкожно).

Нередко гипогликемия развивается у пациентов с впервые выявленным СД 1-го типа вскоре после достижения компенсации. Потребность в инсулине в этот период существенно снижается (фаза «медового месяца»), в связи с чем дозу инсулина целесообразно уменьшить еще до выписки из стационара. Гипогликемия чаще развивается на фоне некоторых заболеваний (НН, гипопитуитаризма и синдрома мальабсорбции).

При умеренных физических нагрузках продолжительностью более одного часа и интенсивном спорте необходимо снижение

дозы инсулина, действующего во время и в последующие 6–12 ч после физической нагрузки, на 20–50%.

Более подробную информацию см. в разделе «Гипогликемия и гипогликемическая кома».

Увеличению массы тела способствуют устранение глюкозурии, увеличение калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания данного побочного эффекта можно избежать.

Аллергические реакции. При развитии подобных реакций на препараты свиного инсулина следует заменить их препаратами человеческого инсулина.

При аллергии на человеческий инсулин (например, появление на коже в месте введения красных зудящих пятен) используют десенсибилизацию, блокаторы H_1 -гистаминовых рецепторов, а в тяжелых случаях — глюкокортикоиды.

Местные реакции в ответ на введение инсулина проявляются в виде различных вариантов липодистрофии.

- *Липоатрофия* в настоящее время практически не встречается.
- *Липогипертрофия* может развиваться в том числе и при использовании высокоочищенных препаратов человеческого инсулина, липогипертрофия для некоторых пациентов — косметическая проблема и причина изменения кинетики всасывания инсулина. Для предупреждения ее развития рекомендуют постоянно менять места инъекций в пределах одной области (живот, бедро или плечо). Расстояние между двумя проколами должно составлять не менее 1 см.

Преходящие отеки ног, возникающие в связи с задержкой в организме натрия, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии.

Абсцессы в местах инъекций инсулина появляются крайне редко. На месте инъекции кожа должна быть чистой, но дезинфицировать ее специальными средствами перед инъекциями инсулина не требуется.

Нарушение зрения вскоре после начала инсулинотерапии отмечают многие больные. Это осложнение связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2–3 нед, о чем следует предупредить пациентов.

Побочные эффекты ингаляционного инсулина — легочный фиброз, легочная гипертензия, сокращение объема легких или диффузионной способности, образование антител к инсулину*.

В настоящее время инсулин лизпро по риску применения во время беременности относят к классу В, а инсулин аспарт и инсулин гларгин — к классу С; их использование во время беременности продолжают обсуждать.

* На момент публикации издания ингаляционные инсулины не используются нигде в мире, хотя их испытания продолжаются. (*Примеч. ред.*)

Взаимодействия

Усиливают действие инсулина:

- пероральные сахароснижающие препараты;
- β -адреноблокаторы;
- этанол.

Способствуют гипергликемии глюкокортикоидные средства.

Производные сульфонилмочевины

На сегодняшний день в мире насчитывают более 20 различных ПСМ. Выделяют ПСМ I (карбутамид[®], толбутамид[®], хлорпропамид, толазамид[®] — в настоящее время не применяют), II (гликвидон, гликлазид, глибенкламид, глипизид) и III (глимепирид) поколения*.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия ПСМ связан с их влиянием на β -клетки островков Лангерганса. На мембране β -клеток ПСМ связываются со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами (SUR) — компонентами аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимых K^+ -каналов.

Большинство ПСМ взаимодействуют с белком молекулярной массой 140 кДа (SUR-1), но глимепирид связывается с белком молекулярной массой 65 кДа (SUR-X), в связи с чем скорость ассоциации глимепирида с рецептором SUR в 2,5–3 раза выше, а скорость диссоциации — в 8–9 раз выше по сравнению с глибенкламидом. Более быстрая ассоциация с рецептором обуславливает более быстрое начало действия и развитие сахароснижающего эффекта, в то время как более быстрая диссоциация — прекращение действия и снижение риска развития гипогликемий, а также при длительном применении предотвращает преждевременное истощение β -клеток Лангерганса.

Помимо SUR-1 в состав K^+ -канала входит еще и внутримембранная субъединица Kir 6.2, которая отвечает за транспорт ионов калия.

При активации сульфонилмочевинных рецепторов β -клеток происходят закрытие АТФ-зависимых K^+ -каналов и деполяризация мембран β -клеток. Вследствие деполяризации клеточных мембран происходит открытие Ca^{2+} -каналов, и ионы кальция начинают поступать внутрь β -клеток. Это ведет к высвобождению запасов инсулина из внутриклеточных депо и выбросу инсулина в кровь.

ПСМ повышают чувствительность β -клеток к глюкозе крови, поэтому их применение оправдано только у пациентов с функционирующими β -клетками. При правильно подобранном режиме приема основная часть стимулированного выброса инсулина происходит после приема пищи, когда уровень глюкозы крови закономерно повышается. Наибольшим средством к АТФ-зависимым K^+ -каналам β -клеток обладает глибенкламид, поэтому он имеет наиболее выраженный сахароснижающий эффект среди всех ПСМ (рис. 4-2).

* Некоторые исследователи объединяют препараты II и III поколения в одну группу — препараты II поколения. (Примеч. ред.)

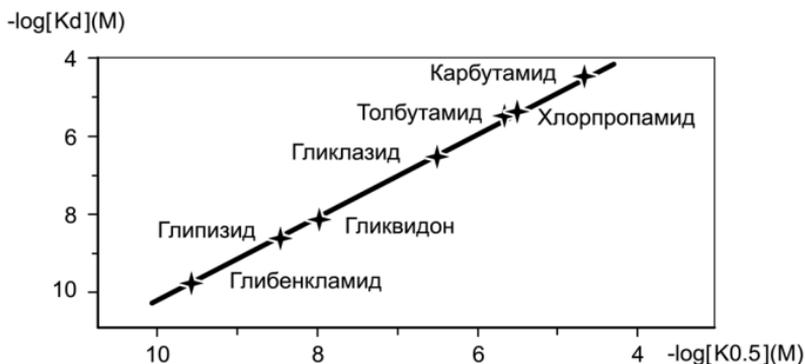


Рис. 4-2. Корреляция между аффинностью ПСМ к АТФ-зависимым K^+ -каналам β -клеток и их инсулиносекреторной способностью.

Некоторые ПСМ (особенно глимепирид) в незначительной степени увеличивают количество рецепторов инсулина и транспортеров глюкозы в мышечной и жировой тканях, за счет чего уменьшается инсулинрезистентность. ПСМ стимулируют высвобождение соматостатина, тем самым они в некоторой степени подавляют секрецию глюкагона.

Фармакокинетика

ПСМ хорошо всасываются в ЖКТ, но одновременный прием пищи или выраженная гипергликемия могут уменьшать скорость всасывания. Это связано с тем, что гипергликемия угнетает моторную функцию ЖКТ, что ведет к нарушению абсорбции многих ЛС, поэтому их обычно рекомендуют принимать за 30 мин до еды.

Глибенкламид имеет наименьший показатель биодоступности среди всех ПСМ, поэтому относительно недавно была разработана его так называемая микроиницированная форма, обладающая улучшенными фармакокинетическими показателями (табл. 4-9).

В крови значительная часть ПСМ (90–99%) связывается с белками плазмы. Действовать ПСМ начинают спустя 2–3 ч после приема (микроиницированная форма глибенкламида — через 1 ч). Несмотря на короткие периоды полувыведения, длительность действия ПСМ существенно больше, так что большинство ЛС принимают 1–2 раза в день. С одной стороны, это объясняет склонность ПСМ к распределению и кумуляции в организме, а с другой — формирование активных метаболитов. Глипизид выводится несколько быстрее остальных ПСМ, поэтому его необходимо принимать 3–4 раза в сутки, в связи с чем была разработана его новая форма — замедленного высвобождения. Она имеет осмотическую оболочку, пропускающую жидкость внутрь таблетки с постепенным высвобождением активного вещества. Эта форма глипизиды получила название «гастроинтестинальная терапевтическая система», ее необходимо принимать лишь раз в сутки.

Таблица 4-9. Некоторые фармакокинетические параметры производных сульфонилмочевины

Лекарственное средство	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации, %
ПСМ I поколения					
Хлорпропамид	90	90	36	24-60	Почечный, 100
ПСМ II поколения					
Глибенкламид	64-90	99	10-12	16-24	Почечный, 50, печеночный, 50
Глибенкламид микронизированный	90-100	99	4-10	12-24	Почечный, 50, печеночный, 50
Глипизид замедленного высвобождения	90	98-99	2-5	24	Почечный, 80-85
Гликлазид модифицированного высвобождения 60 мг	95	94	12-20	24	Почечный, 60-70
Гликвидон	95	98	1,5	6-8	Печеночный, 95
ПСМ III поколения					
Глимепирид	100	99	5-8	24	Почечный, 60

Все ПСМ метаболизируются в печени, иногда с формированием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид). Выведение ПСМ осуществляется, как правило, через почки, но гликвидон на 95% элиминируется с желчью через кишечник, поэтому при почечной недостаточности предпочтительнее это ЛС.

Показания

Несмотря на наличие у большинства больных СД 2-го типа гиперинсулинемии, для преодоления имеющейся инсулинорезистентности собственного инсулина недостаточно и необходимо медикаментозно увеличивать концентрацию гормона в крови.

ПСМ обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех пероральных сахароснижающих препаратов. Относительная терапевтическая эффективность ПСМ II поколения, по меньшей мере, в 100 раз выше по сравнению с ПСМ I поколения, поэтому в настоящее время последние применяют редко.

Лечение с помощью ПСМ рекомендуют начинать с гликлазида МВ 60 мг, гликвидона или глимепирида, а при неэффективности переходить на глибенкламид.

ПСМ назначают, начиная с минимальных доз, при необходимости дозу постепенно увеличивают (с интервалом 1–2 нед).

У пожилых больных следует применять ЛС с наименьшей продолжительностью действия, учитывая высокий риск гипогликемических состояний; достаточное количество исследований говорит о безопасности применения глимепирида и гликозида у пожилых пациентов.

ПСМ применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином. Монотерапия ПСМ показана больным СД 2-го типа с нормальной массой тела и сниженным уровнем С-пептида, то есть с преобладанием недостаточной секреции инсулина. Следует помнить, что назначать два разных ПСМ одновременно нельзя.

Абсолютная недостаточность инсулина:

- прогрессирующее снижение массы тела;
- ацетонурия;
- кетоацидоз;
- значительное снижение уровня С-пептида в плазме.

В таких случаях показано назначение той или иной схемы монотерапии инсулином.

Комбинированная терапия. В качестве комбинированной терапии наиболее часто одновременно назначают ПСМ и метформин, как правило, пациентам с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха. При достижении стойкой компенсации заболевания следует попробовать снизить дозу ПСМ и вернуться к монотерапии метформином. Необходи-

мо избегать назначения слишком высоких доз ПСМ, поскольку, с одной стороны, возрастает риск развития гипогликемических состояний, а с другой — постоянная гиперстимуляция β -клеток приводит к их истощению. Медикаментозно же вызываемая гиперинсулинемия усиливает периферическую инсулинорезистентность, иными словами, формируется резистентность к действию ПСМ. Тогда пациента переводят на инсулинотерапию. Иногда это временная мера, и через несколько месяцев, когда чувствительность β -клеток ПЖ к ПСМ восстановится, можно постепенно заменить инсулин на ПСМ. При неэффективности комбинации ПСМ и метформина или при противопоказаниях к назначению метформина можно использовать комбинацию ПСМ и тиазолидиндионов.

Частичный центральный несахарный диабет, особенно при его сочетании с СД. При этом наиболее эффективен хлорпропамид. Обычно его рекомендуют использовать в дозе 250–500 мг 1 раз в сутки. Механизм антидиуретического эффекта хлорпропамида изучен не полностью. Вероятно, хлорпропамид обладает потенцирующим действием на эффекты АДГ на уровне собирающих трубочек. Возможно, хлорпропамид также стимулирует секрецию самого АДГ. В результате под влиянием хлорпропамида повышается реабсорбция воды в проксимальном отделе канальцев и значительно снижается общий объем образующейся мочи.

Дозы и режим приема производных сульфонилмочевины представлены в табл. 4–10.

Таблица 4-10. Дозы и режим приема производных сульфонилмочевины

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приема, раз в сутки
Глибенкламид	2,5–20,0	1–2
Глибенкламид микронизированный	1,75–14,0	1–2
Гликлазид модифицированного высвобождения	30–120	1
Глипизид	2,5–30,0	1–2
Глипизид замедленного высвобождения	5–20	1
Глимепирид	1–6	1
Гликвидон	30–120	1–3

Противопоказания

СД 1-го типа, беременность, лактация, тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

Использование ПСМ у беременных не рекомендуют, вместо этого проводят инсулинотерапию.

Пожилым людям в связи с повышенным риском развития гипогликемии не рекомендуют назначать длительно действующие ПСМ. Вместо них лучше использовать короткодействующие ЛС (гликлазид, гликвидон, глимепирид).

Побочные эффекты

Гипогликемия. Характерна для длительно действующих ЛС, таких как хлорпропамид и глибенкламид. Чаще возникает у лиц пожилого возраста, что объясняется большей распространенностью в этом возрасте факторов, провоцирующих гипогликемию:

- почечной недостаточности (ведет к кумуляции ПСМ);
- печеночной недостаточности (нарушения метаболизма ПСМ, снижения глюконеогенеза);
- приема некоторых медикаментов, малого количества пищи;
- употребления алкоголя;
- случайной передозировки.

Увеличение массы тела за счет повышения секреции эндогенного инсулина на фоне приема ПСМ можно избежать при соблюдении гипокалорийной диеты.

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. При развитии инфаркта миокарда у больных СД 2-го типа зафиксировано статистически значимое увеличение смертности при приеме ПСМ по сравнению с больными, получавшими инсулинотерапию (ПСМ блокируют АТФ-зависимые K^+ -каналы в миокарде и коронарных сосудах, что нарушает дилатацию сосудов, формируется более обширная зона некроза). При развитии любого сердечно-сосудистого осложнения необходимо заменить ПСМ на инсулинотерапию.

ПСМ III поколения (глимепирид) не блокируют АТФ-зависимые K^+ -каналы кардиомиоцитов и сохраняют функционирование кардиопротекторного механизма, обеспечивающего устойчивость миокарда к повреждающему воздействию ишемии.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ возникают редко, включают тошноту, рвоту, диарею, анорексию и холестатическую желтуху.

Аллергические реакции (кожную сыпь) наблюдают менее чем у 1% пациентов.

Крайне редко ПСМ вызывают лейко- и тромбоцитопении, агранулоцитоз, апластическую и гемолитическую анемию.

При приеме хлорпропамида возникают два специфических побочных эффекта.

- **Дисульфирамоподобная реакция.** Неприятные ощущения в виде приливов крови к лицу возникают за счет ингибирования метаболизма ацетальдегида на фоне хлорпропамида после приема алкоголя.
- **Синдром неадекватной секреции АДГ.** Хлорпропамид, потенцируя действие АДГ, может вызывать гипонатриемию и значительную задержку жидкости в организме.

Взаимодействия

ЛС (в частности, β -адреноблокаторы и этанол), обладающие гипогликемическим действием, при одновременном приеме с ПСМ способны провоцировать развитие гипогликемических состояний.

Некоторые ЛС (тиазидные диуретики, клофибрат®, производные салициловой кислоты, варфарин) вытесняют ПСМ из связи с белками плазмы, за счет чего повышается концентрация свободных ПСМ в крови и возрастает их влияние на β -клетки.

Если дозу ПСМ подбирают на фоне приема средств с гипергликемизирующим действием, то резкая отмена последних может вызвать развитие гипогликемии.

Меглитиниды

Меглитиниды (производные бензойной кислоты) — репаглинид («НовоНорм®») и натеглинид (производное D-фенилаланина).

Репаглинид более эффективно снижает уровень Hb_{A1c} по сравнению с натеглинидом.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия тесно связан с их действием на АТФ-зависимые K^+ -каналы, но пока окончательно не установлено, опосредовано ли действие меглитинидов сульфонилмочевинными рецепторами SUR-1 или они имеют иную точку приложения. Под действием меглитинидов закрываются K^+ -каналы и по описанному выше механизму возрастает чувствительность β -клеток к стимуляции глюкозой, что увеличивает секрецию инсулина в ответ на повышение уровня гликемии. Важная особенность — меглитиниды восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина, а вследствие короткого периода действия не развивается длительная гиперинсулинемия.

Фармакокинетика

Особенность фармакокинетики меглитинидов и большое их преимущество — способность всасываться в ЖКТ за очень короткое время. Эти ЛС начинают действовать через несколько минут после приема, но продолжительность их действия гораздо меньше, чем ПСМ, — всего около одного часа, поэтому меглитиниды принимают при каждом приеме пищи.

Метаболизм меглитинидов осуществляется в печени, а выводятся они преимущественно через кишечник, что позволяет использовать их при лечении больных СД 2-го типа с умеренным нарушением функций почек.

Некоторые фармакокинетические параметры меглитинидов представлены в табл. 4-11.

Таблица 4-11. Некоторые фармакокинетические параметры меглитинидов

Параметры	Репаглинид	Натеглинид
Период полувыведения, ч	1	1,5
Продолжительность действия, ч	2–3	
Путь элиминации	90% печеночный	90% почечный

Показания

Прандиальная регуляция гликемии. По сравнению с ПСМ меглитиниды больше снижают постпрандиальный уровень гли-

кемии, но в меньшей степени снижают уровень гликемии натощак. Меглитиниды принимают либо непосредственно перед, либо во время, либо спустя несколько минут после приема пищи. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после применения меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на прием пищи и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. Таким образом, эти ЛС позволяют более гибко подходить к соблюдению режима питания. В случае пропуска приема пищи применение ЛС также пропускают, что важно для относительно молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, так как при лечении ПСМ в этом случае возникал бы риск гипогликемии.

Учитывая высокую стоимость ЛС, наиболее рациональным считают их назначение в комбинации с метформином тем больным, у которых монотерапия метформином не позволила получить удовлетворительную компенсацию заболевания, особенно если повышен постпрандиальный уровень гликемии.

Меглитиниды могут быть использованы также в качестве монотерапии (эффективность соответствует таковой для ПСМ) или в комбинации с тиазолидиндиолами.

Репаглинид назначают в суточной дозе 0,5–16 мг, а натеглинид — в суточной дозе 120–480 мг. Принимают препараты 3–4 раза в сутки во время приема пищи.

Противопоказания

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

- Гипогликемия (при нарушении режима дозирования и неадекватном питании);
- тошнота;
- артралгии;
- боли в спине.

Взаимодействия

Меглитиниды следует с осторожностью использовать с препаратами, обладающими гипогликемическим действием. Репаглинид не рекомендуют комбинировать с гемфиброзилом, так как последний значительно усиливает действие данного препарата. Также действие меглитинидов существенно возрастает при одновременном использовании с хинолонами.

Бигуаниды

Метформин, обладающий достаточным сахароснижающим действием и редко вызывающий лактат-ацидоз, — единственный из группы бигуанидов, применяемый в клинической практике в настоящее время.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Метформин не изменяет и даже снижает базальный уровень секреции инсулина. Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран (возможно, активируя цАМФ-протеинкиназу), он:

- снижает продукцию глюкозы в печени;
- увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами). В связи с этим эффект метформина можно охарактеризовать не как гипогликемический, а как антигипергликемический. В итоге под действием метформина происходит уменьшение инсулинорезистентности;
- снижает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови и улучшает другие показатели липидного спектра (в частности, снижает уровень триглицеридов);
- замедляет всасывание глюкозы в тонком кишечнике и в некоторой степени снижает аппетит (анорексигенное действие);
- активирует фибринолиз и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путем подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена 1.

Фармакокинетика

Всасывание метформина в основном происходит в тонком кишечнике, при смешивании с пищей процесс всасывания замедляется. В плазме крови метформин практически не связывается с белками. Период полувыведения у метформина составляет всего 1,5–4 ч. Метформин не метаболизируется в печени, а выводится с мочой в неизменном виде. Другие фармакокинетические характеристики метформина представлены в табл. 4-12.

Таблица 4-12. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину

Параметр	Метформин	Пиоглитазон	Росиглитазон
Связывание с белками плазмы, %	Незначительное	99	99,8
Период полувыведения, ч	1,5–4,0	3–7 (16–24)*	3–4
Продолжительность действия, ч	9–12	24	12–24
Путь элиминации	Почечный, 90%	Печеночный, 70–85%	Почечный, 64%

*Для активных метаболитов.

Показания

Метформин (при отсутствии противопоказаний) рекомендуют назначать всем пациентам с впервые выявленным СД 2-го типа в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам независимо от их массы тела.

Монотерапия метформином снижает уровень Hb_{A1c} примерно на 1,5%, что свидетельствует об одинаковой эффективности ПСМ

и метформина. В то же время (в отличие от ПСМ) метформин не вызывает гипогликемии и увеличения массы тела.

Принципы титрации дозы метформина:

- стартовая доза — по 500 мг 1–2 раза в сутки во время приема пищи утром и/или вечером;
- через 5–7 сут при отсутствии побочных эффектов со стороны ЖКТ — по 850–1000 мг 2 раза в сутки (утром и вечером);
- при появлении побочных эффектов со стороны ЖКТ снижают дозу до начальной и пробуют увеличить ее позже;
- максимальная эффективная доза обычно составляет 850–1000 мг 2 раза в сутки, дальнейшее увеличение дозы до 3 г/сут не намного повышает эффективность препарата.

Наиболее часто этот препарат комбинируют с ПСМ II поколения, если невозможно достичь компенсации СД с помощью монотерапии метформином. Кроме того, у больных СД 2-го типа с ожирением, получающих инсулинотерапию, метформин иногда дополнительно назначают с целью снизить инсулинорезистентность и предотвратить дальнейшее увеличение массы тела.

У лиц с ожирением и нарушением толерантности к глюкозе метформин рассматривают в качестве ЛС, способного предотвратить или отсрочить развитие СД 2-го типа. Согласно рекомендациям экспертов Американской диабетической ассоциации, применение метформина (по 850 мг 2 раза в сутки) для лечения пациентов с гипергликемией натошак и нарушением толерантности к глюкозе оправданно лишь у определенной группы пациентов, имеющих один из следующих факторов:

- возраст менее 60 лет;
- ИМТ не менее 35 кг/м²;
- СД у ближайших родственников;
- повышенный уровень триглицеридов;
- сниженный уровень ЛПВП;
- АГ или Hb_{A1c} более 6,0%.

При этом терапию метформином необходимо сочетать с немедикаментозным лечением (диетой и физической нагрузкой).

Синдром поликистозных яичников — одна из наиболее частых причин нарушений менструального цикла и женского бесплодия. Патогенез этого заболевания напрямую связан с наличием у пациенток инсулинрезистентности. Применение ЛС, повышающих чувствительность тканей к инсулину, у женщин с СПКЯ приводит к нормализации менструальной функции, а также способствует наступлению овуляции, особенно в комбинации с кломифеном (см. «Синдром поликистозных яичников»).

При отсутствии сопутствующего СД 2-го типа или СПКЯ назначение метформина в целях снижения массы тела неоправданно.

Противопоказания

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину:

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация.

Противопоказания к назначению метформина — все предрасполагающие к развитию лактат-ацидоза факторы:

- ХПН (уровень креатинина крови >130 мкмоль/л);
- ХСН;
- заболевания печени;
- злоупотребление алкоголем;
- лактат-ацидоз в анамнезе;
- тяжелое состояние, сопровождающееся гипоксией и/или ацидозом (шок любого генеза, острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, дыхательная недостаточность, выраженная анемия, тяжелое инфекционное заболевание, гангрена);
- оперативное вмешательство;
- возраст старше 80 лет.

Поскольку метформин за счет снижения инсулинорезистентности способствует наступлению овуляции у женщин с бесплодием, вызванным СПКЯ, при назначении ЛС рекомендуют использовать средства контрацепции, если женщина не планирует беременность.

В настоящее время по риску применения во время беременности метформин относят к классу В. Он не показан для лечения ГСД. Если женщина принимала этот препарат по поводу СД 2-го типа до наступления беременности, вместо него следует назначить инсулинотерапию.

Побочные эффекты

Метформин, в отличие от ПСМ и препаратов инсулина, не вызывает гипогликемии.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ в начале лечения:

- снижение аппетита;
- металлический привкус во рту;
- тошнота;
- дискомфорт в эпигастральной области;
- метеоризм и диарея.

Симптомы диспепсии можно объяснить замедлением всасывания глюкозы в кишечнике, что приводит к усилению процессов брожения.

Нарушение всасывания витамина В₁₂. В₁₂-мегалобластная анемия вследствие использования метформина развивается исключительно редко. Для улучшения всасывания витамина В₁₂ при снижении его концентрации в крови следует назначить внутрь препараты кальция. Контроль уровня витамина В₁₂ в крови рекомендуют проводить каждые 2–3 года.

Лактат-ацидоз — опасное для жизни состояние, вызванное накоплением лактата в организме (возникает при концентрации лактата в плазме >4 мэкв/л), наблюдают:

- при повышении продукции лактата (гипоксических состояниях);
- нарушении утилизации лактата (гипоперфузии тканей, печеночной недостаточности, алкоголизме).

При применении метформина возрастает вероятность развития метформинассоциированного лактат-ацидоза, связанного в первую очередь с каким-либо соматическим заболеванием. Развитие лактат-ацидоза при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов возможно лишь при длительной передозировке метформина.

На фоне приема метформина рекомендуют определять уровень лактата в крови 2 раза в год, хотя на практике такой частый контроль у большинства пациентов не оправдан.

При внезапном появлении болей в мышцах метформин следует немедленно отменить и измерить уровень лактата в крови.

Взаимодействия

При одновременном использовании с ПСМ и инсулином возрастает риск развития гипогликемии.

Циметидин конкурентно ингибирует секрецию метформина в канальцах почек, поэтому почечный клиренс метформина при одновременном приеме циметидина замедляется. При этом антигипергликемическое действие метформина усиливается. Воздействия других блокаторов H_2 -рецепторов на клиренс метформина не обнаружено.

Вводимые внутривенно контрастные вещества при артериографии могут вызывать острую почечную недостаточность с олигурией у пациентов с начальной стадией поражения почек. Для предотвращения развития на этом фоне лактат-ацидоза следует отменить метформин за 48 ч до ангиографии и возобновить прием ЛС только через 48 ч после окончания процедуры.

Тиазолидиндионы (глитазоны)

Тиазолидиндионы — высокоаффинные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR- γ . На сегодняшний день из этой группы применяют два ЛС — пиоглитазон и росиглитазон*.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия тиазолидиндионов основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину.

Вероятно, снижение инсулинрезистентности на фоне тиазолидиндионов происходит за счет повышения синтеза транспортеров глюкозы; при этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликоге-

* На момент подготовки данного издания продажа росиглитазона приостановлена в Европе, но сохранена в США. (Примеч. ред.)

на и гликолиза. Тиазолидиндионы действуют лишь при наличии инсулина: они, как и метформин, помогают инсулину оказывать действие на ткани организма, по сравнению с метформином в значительно большей степени снижают инсулинорезистентность тканей, но незначительно подавляют глюконеогенез в печени.

Фармакокинетика

Тиазолидиндионы хорошо всасываются в ЖКТ и почти полностью связываются с белками плазмы. Максимальную концентрацию пиоглитазон в крови достигает через 2–4 ч, росиглитазон — уже через 1 ч. Тиазолидиндионы метаболизируются в печени, при этом у пиоглитазона происходит формирование активных метаболитов, что обеспечивает большую продолжительность его действия. Несмотря на то что росиглитазон выводится преимущественно почками, при легкой и средней степени почечной недостаточности ЛС можно назначать без корректировки дозы (см. табл. 4-12).

Показания

СД 2-го типа:

- в сочетании с метформином, если монотерапия метформином не принесла успеха;
- в сочетании с ПСМ, если метформин неэффективен или противопоказан у данного пациента (например, в связи с почечной недостаточностью);
- в сочетании с ИСД или ИДД (уровень Hb_{A1c} может дополнительно снижаться более чем на 1%), однако существенно возрастает вероятность задержки жидкости в организме, в связи с чем данную комбинацию следует с осторожностью назначать пациентам из группы риска по развитию ХСН.

Применение тиазолидиндионов для профилактики СД 2-го типа у пациентов из группы высокого риска на сегодняшний день — дискуссионный вопрос.

Максимальная суточная доза пиоглитазона — 15–45 мг, назначают 1 раз в сутки. Росиглитазон применяют 1–2 раза в сутки в дозе 2–8 мг/сут.

Противопоказания

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину: СД 1-го типа, беременность (если женщина принимала эти ЛС до наступления беременности, вместо них следует назначить инсулинотерапию) и лактация.

Тиазолидиндионы противопоказаны при ХСН III и IV класса по классификации NYHA (Нью-Йоркской ассоциации кардиологов), а также при уровне аланинаминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2,5 раза.

Побочные эффекты

Возможно развитие:

- гепатотоксичности;

- острой печеночной недостаточности (описано два случая);
- гепатита;
- изолированного повышения уровня АЛТ на фоне приема росиглитазона.

Сообщений о гепатотоксичности пиоглитазона не обнаружено.

В первый год приема тиазолидиндионов необходимо регулярно (обычно каждые 2–3 мес) определять уровень АЛТ в сыворотке крови. При небольшом исходном повышении уровня АЛТ (до 2,5 раз от верхней границы нормы) следует контролировать уровень АЛТ еще чаще. Если в процессе лечения уровень АЛТ становится в 3 раза выше верхней границы нормы, рекомендуют повторить анализ и при аналогичном результате прекратить прием ЛС.

При появлении желтухи ЛС также отменяют.

Увеличение массы тела — побочный эффект, который отсутствует у метформина. Данное явление имеет дозо- и времязависимый характер. Природа этого феномена не вполне ясна. С одной стороны, компенсация СД устраняет глюкозурию и увеличивает реальную калорийность пищи, что закономерно обуславливает повышение массы тела. С другой — происходит пролиферация новых адипоцитов, что вызывает перераспределение жировой ткани в сторону увеличения подкожного депо.

Задержка жидкости в организме и отеки стоп — частый побочный эффект тиазолидиндионов и, по-видимому, наиболее весомая причина увеличения массы тела. Задержка жидкости способствует возникновению не только увеличения массы тела, но и периферических отеков, ХСН, а также анемии вследствие гемодилуции.

При назначении этих ЛС в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами частота периферических отеков еще больше возрастает. При одновременном назначении тиазолидиндионов с инсулином частота периферических отеков составляет примерно 13–16%.

При развитии отеков стоп на фоне терапии тиазолидиндионами следует в первую очередь исключить ХСН и другие возможные причины возникновения отеков (нефротический синдром, терапию дигидропиридиновыми антагонистами кальция).

В случае необходимости для лечения отеков стоп, вызванных тиазолидиндионами, используют диуретики.

Сердечная недостаточность возникает редко. При ее развитии на фоне терапии тиазолидиндионами следует тщательно обдумать необходимость их дальнейшего применения. Если у пациента ранее имелась дисфункция левого желудочка, тиазолидиндионы отменяют в обязательном порядке.

Росиглитазон и пиоглитазон в соответствующих дозах примерно в одинаковой степени вызывают упомянутые побочные эффекты, хотя прямых сравнительных исследований не проводилось.

При факторах риска развития ХСН стартовую дозу ЛС уменьшают (росиглитазона — до 4 мг, пиоглитазона — до 15 мг). Увеличивать дозу до оптимальной необходимо под строгим контролем для выявления возможных признаков сердечной недостаточности.

Факторы риска развития сердечной недостаточности:

- инфаркт миокарда или ИБС в анамнезе;
- АГ;
- гипертрофия левого желудочка;
- значительные поражения митрального или аортального клапана;
- возраст старше 70 лет;
- длительный анамнез СД (>10 лет);
- предшествующие отеки или лечение петлевыми диуретиками на момент начала терапии тиазолидиндионами;
- развитие отеков или увеличение массы тела на фоне терапии тиазолидиндионами;
- сопутствующая инсулинотерапия;
- ХПН (уровень креатинина крови >175 мкмоль/л).

Если у больного ХСН функционального I–II класса (по NYHA), лечение тиазолидиндионами следует начинать с минимальных доз: по 2 мг росиглитазона и по 15 мг пиоглитазона.

В 2007 г. появились данные о том, что росиглитазон, возможно, повышает риск инфаркта миокарда, сердечно-сосудистой смерти и переломов костей (у женщин), но эти факты требуют дальнейшего изучения.

Взаимодействия

Эффективность тиазолидиндионов существенно возрастает при одновременном использовании с гемфиброзилом и некоторыми хинолонами.

Ингибиторы α -глюкозидаз

Основные ингибиторы — акарбоза и миглитол®.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Акарбоза и миглитол® обратимо и конкурентно ингибируют α -глюкозидазы, глюкамилазу, сукаразу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени α -амилазу (акарбоза) и лактазу (миглитол®). Действие их в основном происходит в верхней части тонкого кишечника. В дистальной части тонкого кишечника способность ингибировать α -глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды все же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероцитов. Таким образом, ингибиторы α -глюкозидаз замедляют процессы ферментирования сложных углеводов и, как следствие, уменьшают скорость всасывания продуктов ферментирования (моносахаридов). Соответственно, не происходит резкого подъема уровня гликемии после приема пищи. На процесс всасывания простых углеводов (глюкозы, фруктозы) ни акарбоза, ни миглитол® не оказывают влияния, поэтому антигипергликемическое действие ингибито-

ров α -глюкозидаз проявляется лишь при преимущественном употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстрины, дисахариды).

Фармакокинетика

Ингибиторы α -глюкозидаз действуют непосредственно в тонком кишечнике.

Лишь 2% поглощенной дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основную часть в итоге расщепляют населяющие тонкий кишечник микроорганизмы.

Миглитол[®], напротив, полностью всасывается в проксимальной части тонкого кишечника.

Периоды полувыведения миглитола[®] и акарбозы из плазмы крови — около 2 ч, элиминация осуществляется почками.

Показания

СД 2-го типа (для снижения постпрандиального уровня гликемии, в основном в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами, также можно сочетать с инсулинотерапией).

Схема титрации дозы ингибиторов α -глюкозидаз:

- стартовая доза — 25 мг внутрь 3 раза в сутки;
- через 4–8 нед дозу увеличивают до 50 мг внутрь 3 раза в сутки;
- максимальная доза 300 мг/сут.

Суточная доза акарбозы — 150–300, миглитола[®] — 75–300 мг; оба препарата применяют 3 раза в сутки. ЛС необходимо принимать не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед или во время еды.

Для профилактики СД 2-го типа у лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе акарбозу официально пока не рекомендуют, несмотря на полученные положительные экспериментальные данные.

Противопоказания

Беременность, лактация, хронические заболевания кишечника, острые и хронические гепатиты и панкреатиты, а также возраст моложе 18 лет.

Побочные эффекты

У пациентов часто возникают метеоризм и диарея. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать терапию с небольших доз и увеличивать их постепенно.

Повышение активности аминотрансфераз. Активность АСТ и АЛТ иногда увеличивается у пациентов, принимающих акарбозу (особенно в высоких дозах). В связи с этим в первый год приема ингибиторов α -глюкозидаз необходимо регулярно (обычно каждые 3 мес) определять активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При повышении активности ферментов снижают дозу ЛС. При стойком повышении активности АЛТ и АСТ решают вопрос о целесообразности дальнейшего продолжения приема.

Взаимодействия

Эффективность ингибиторов α -глюкозидаз может снижаться при одновременном назначении с ЛС, содержащими пищеварительные ферменты.

Инкретиномиметики

Природный инкретин — глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) — обладает глюкозозависимым стимулирующим эффектом на секрецию инсулина, подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и подавляет аппетит. Перечисленные эффекты обуславливают сахароснижающее действие и контроль над массой тела.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Эксенатид представляет собой синтетический аналог природного инкретина — глюкагоноподобного пептида-1, и оказывает аналогичные эффекты: глюкозозависимо стимулирует секрецию инсулина, подавляет постпрандиальную секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и подавляет аппетит.

Ситаглиптин[®] и **вилдаглиптин[®]** подавляют активность дипептидил-пептидазы IV типа — фермента, разрушающего глюкагоноподобный пептид-1 и некоторые другие пептиды. Таким образом, эти ЛС увеличивают длительность действия эндогенного глюкагоноподобного пептида-1. Эффекты препаратов в целом аналогичны таковым у эксенатида, но они не вызывают снижения массы тела.

Лираглутид (виктоза[®]) — первый аналог человеческого ГПП-1, который на 97% повторяет структуру человеческого гормона ГПП-1. Это позволяет вводить лираглутид один раз в любое время суток, вне зависимости от приема пищи, с полным сохранением биологической активности. В крупных долгосрочных исследованиях подтверждена клиническая эффективность лираглутида в отношении значительного улучшения гликемического контроля, отражаемого снижением уровня гликированного гемоглобина, гликемии натощак и постпрандиальной гликемии. Значительное снижение гликированного гемоглобина сопровождалось значительным снижением массы тела, систолического АД и низким риском гипогликемий.

Фармакокинетика

Эксенатид всасывается практически одинаково при подкожном введении в область плеча, живота и бедер. Максимальной концентрации препарат достигает примерно через 2 ч, период полувыведения эксенатида — 2,4, длительность действия — 10 ч. Препарат выводится почками, однако коррекция дозы необходима только при скорости клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин.

Ситаглиптин[®] быстро всасывается в ЖКТ (биодоступность — 87%). Максимальную концентрацию в плазме крови препарат достигает примерно через 1–4 ч, период полувыведения — 12,

длительность действия — около 24 ч. Экскреция препарата в основном происходит через почки (87%).

Показания

Эксенатид: СД 2-го типа с субкомпенсацией заболевания на фоне приема метформина или ПСМ в дозе 5–10 мкг подкожно 2 раза в сутки за 60 мин до еды. При необходимости через 1 мес дозу увеличивают до 10 мкг 2 раза в сутки. При комбинации эксенатида с ПСМ может потребоваться снижение дозы последних.

Ситаглиптин[®]: СД 2-го типа в качестве монотерапии или в комбинации с метформином или тиазолидиндионами в дозе 100 мг внутрь 1 раз в сутки. При скорости клубочковой фильтрации 30–50 мл/мин дозу снижают до 50 мг/сут, при скорости менее 30 мл/мин — до 25 мг/сут.

Лираглутид показан в качестве вспомогательного средства на фоне диеты и физических упражнений для достижения гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Лираглутид показан в составе комбинированной терапии для достижения гликемического контроля с метформином или производными сульфонилмочевины у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на максимально переносимые дозы метформина или производных сульфонилмочевины в монотерапии метформином и производными сульфонилмочевины, или метформином и тиазолидиндионами у пациентов с недостаточным гликемическим контролем, несмотря на комбинированную терапию двумя препаратами.

Противопоказания

Гиперчувствительность к препаратам, СД 1-го типа.

Побочные эффекты

Основной побочный эффект эксенатида — тошнота (у 44% пациентов). Со временем у некоторых пациентов тошнота ослабевает и прекращается. Реже встречаются рвота, диарею, чувство нервозности, головокружение, головную боль, диспепсию.

Ситаглиптин[®] в 1,5–2 раза увеличивает риск инфекций респираторного тракта, назофарингита и головных болей.

Взаимодействия

В настоящее время точных данных нет.

Аналоги амилина

Механизм действия и фармакологические эффекты

Прамлинтид[®] — синтетический аналог человеческого амилина (островкового амилоидного полипептида). Он замедляет опорожнение желудка, подавляет секрецию глюкагона и снижает аппетит.

Фармакокинетика

Прамлинтид[®] при подкожном введении быстро всасывается. Максимальную концентрацию в плазме крови препарат достигает примерно через 20 мин, период полувыведения прамлинтида[®] — 48, длительность действия — примерно 150 мин. Прамлинтид[®]

выводится почками. Для введения рекомендуют использовать область живота и бедер, меньше подходит область плеча.

Показания

Дополнительная терапия у больных СД 1-го и 2-го типа с постпрандиальной гипергликемией и/или увеличением массы тела на фоне инсулинотерапии.

При СД 1-го типа стартовая доза — 15 мкг подкожно 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи, дозу увеличивают на 15 мкг каждые 3 сут до 30–60 мкг.

При СД 2-го типа стартовая доза — 60 мкг подкожно 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи, через 3–7 сут при хорошей переносимости (то есть отсутствии тошноты) дозу увеличивают до 120 мкг 3 раза в сутки.

После назначения прамлинтида[®] во избежание гипогликемии дозу ИКД или ИУД, как правило, снижают на 50%.

Прамлинтид[®] следует вводить с помощью отдельного шприца, его не рекомендуют смешивать с инсулином.

Противопоказания

Прамлинтид[®] противопоказан при гиперчувствительности к нему, установленном гастропарезе, нарушении распознавания гипогликемии.

Побочные эффекты

Гипогликемия и реакции со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, потеря аппетита); у некоторых пациентов — головная боль, усталость, головокружение, фарингит, боли в суставах, кашель, реакции на месте инъекции.

Взаимодействия

Прамлинтид[®] не следует назначать одновременно с ингибиторами α -глюкозидаз и препаратами, влияющими на моторику ЖКТ.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства, или тиреостатики, — группа ЛС, которые применяют для угнетения синтеза тиреоидных гормонов (T_4 и T_3) при синдроме эндогенного тиреотоксикоза (прежде всего, для лечения диффузного токсического зоба).

В странах с легким дефицитом йода традиционно применяют тиреостатические ЛС из группы тионамидов (повышается чувствительность к тиреостатикам). Другие антитиреоидные препараты (перхлорат калия, йодид калия, йодид натрия, карбонат лития) используют редко.

Классификация

По механизму действия выделяют четыре группы антитиреоидных средств:

- нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов (перхлорат калия);
- нарушающие синтез тиреоидных гормонов (тионамиды: тиамазол, карбимазол, пропилтиоурацил);
- ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов (йодиды в фармакологических дозах, карбонат лития);
- разрушающие фолликулы ЩЖ (радиоактивный йод).

Тионамиды (производные тиомочевины) содержат тионамидную группу. В настоящее время применяют только два препарата на основе имидазольного кольца — тиамазол и карбимазол (в организме полностью превращается в тиамазол), а также пропилтиоурацил, имеющий пиримидиновое кольцо.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Тионамиды обладают общей способностью блокировать тиреоидную пероксидазу — ключевой фермент синтеза тиреоидных гормонов. Тиреоидная пероксидаза участвует во всех трех этапах синтеза: окислении поступающего в фолликул йода с образованием активных промежуточных соединений, йодировании остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина и соединении молекул йодтирозинов внутри тиреоглобулина с образованием T_4 и T_3 . Под действием антииреоидных ЛС деятельность тиреоидной пероксидазы нарушается, в результате снижается концентрация гормонов ЩЖ в периферической крови. Тиреостатики неспособны инактивировать уже существующий в организме избыток тиреоидных гормонов, а также неэффективны при экзогенном тиреотоксикозе.

Кроме того, эти ЛС оказывают иммуномодулирующее влияние на ткани ЩЖ: снижается экспрессия тиреоидных антигенов, уменьшается высвобождение простагландинов и цитокинов, тормозится образование свободных радикалов кислорода в Т- и В-лимфоцитах и особенно в антигенпредставляющих клетках. Тиамазол¹ стимулирует экспрессию Fas-лиганда, тем самым запуская апоптоз Т-лимфоцитов, инфильтрирующих ткань ЩЖ. В итоге под действием тиреостатиков в периферической крови снижается концентрация антииреоидных антител, а в ткани уменьшается лимфоидная инфильтрация.

Пропилтиоурацил тормозит периферическую конверсию T_4 в биологически более активный T_3 за счет ингибирования селенодейодиназы 1-го типа в периферических тканях. В связи с этим большие дозы пропилтиоурацила позволяют быстро нормализовать состояние больного при тяжелом тиреотоксикозе (табл. 4-13).

Фармакокинетика

Тионамиды хорошо и быстро всасываются из ЖКТ. Терапевтическая концентрация пропилтиоурацила в крови достигается уже через 20–30 мин после приема внутрь. Карбимазол и тиамазол обладают почти одинаковыми фармакокинетическими свойствами.

¹ Тирозол® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки 5 мг и 10 мг № 50.

Таблица 4-13. Синтез тиреоидных гормонов и механизм действия антитиреоидных препаратов

Этап	Основной фермент	Ингибиторы
1. Транспорт йодидов из внеклеточного пространства внутрь тиреоцита	Na ⁺ , I ⁻ -симпортер, связанный с Na ⁺ , K ⁺ -зависимой АТФазой	Перхлорат (ClO ₄ ⁻), тиоцианат (SCN ⁻)
2. Окисление йодидов с образованием активных промежуточных соединений	Тиреоидная пероксидаза	Тионамиды
3. Йодирование остатков тирозина в молекуле тиреоглобулина	Тиреоидная пероксидаза	Тионамиды, большие дозы йодидов
4. Конденсация (соединение) йодтирозинов внутри тиреоглобулина с образованием T ₄ и T ₃	Тиреоидная пероксидаза	Тионамиды
5. Эндоцитоз коллоида	Аденилатциклаза, связанная с рецептором ТТГ	Литий, большие дозы йодидов
6. Протеолиз тиреоглобулина	Протеазы	Большие дозы йодидов
7. Дейодирование T ₄	5'-дейодиназа	Пропилтиоурацил, йоподат, β-адрено-блокаторы, глюко-кортикоиды, амиодарон

ми. При попадании в ЩЖ карбимазол полностью превращается в тиамазол за счет отщепления пропильной группы (15 мг карбимазола соответствуют 10 мг тиамазола). Тиреостатики накапливаются в ткани ЩЖ, где со временем их концентрация становится значительно выше, чем в плазме, в связи с этим их действие сохраняется некоторое время и после отмены.

Тионамиды в основном метаболизируются в печени, где подвергаются глюкуронизации.

Проникновение через плаценту и в грудное молоко в большей степени характерно для тиамазола, поэтому при беременности и грудном вскармливании предпочтительнее назначение пропилтиоурацила. Тиамазол в малых дозах также можно использовать (табл. 4-14).

Таблица 4-14. Некоторые фармакокинетические параметры антитиреоидных средств

Лекарственное средство	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации	Транс-плацентарный транспорт	Соотношение концентраций грудное молоко/плазма крови
Тиамазол	80–95	0	4–6	≥24	Печеночный	Низкий	1,0
Пропилтиоурацил	80–95	75–80	1–2	12–24	Печеночный	Очень низкий	0,1

Показания

- Диффузный токсический зоб, впервые выявленный, при отсутствии показаний к оперативному лечению или РЙТ (см. «Болезнь Грейвса–Базедова»).
- Декомпенсированная функциональная автономия ЩЖ (в качестве подготовки к операции или РЙТ).

Общепринято назначать относительно высокие дозы (30–40 мг) тиамазола. Некоторые тиреологоидологи рекомендуют использовать более низкие (для предотвращения побочных эффектов) — 15–20 мг тиамазола.

В качестве поддерживающего лечения используют два режима: низкие дозы тиреостатиков (схема «блокируй») либо более высокие дозы в сочетании с приемом левотироксина (схема «блокируй и замещай»).

Критерий эффективности лечения — нормализация уровня свободного T_4 , что происходит в среднем через 3–4 нед лечения, при этом уровень ТТГ еще длительное время может оставаться подавленным (до 6 мес).

При назначении тионамидов тиреостатический эффект развивается только спустя несколько недель, поэтому на первое время параллельно назначают β -адреноблокаторы, которые быстро купируют тахикардию и вегетативную симптоматику. Примерно через 2–4 нед дозу β -адреноблокаторов начинают постепенно снижать, иногда до полной отмены.

Длительность лечения ДТЗ тиреостатиками должна быть не более 12–18 мес, поскольку дальнейший их прием не оказывает существенного влияния на прогноз заболевания. При противопоказаниях или развитии непереносимости тионамидов, а также в случае рецидива заболевания после тиреостатической терапии следует рассмотреть вопрос о хирургическом лечении. Однако перед операцией желательно достичь эутиреоза с помощью тиреостатических ЛС.

При развитии у пациента тиреотоксического криза лечение проводят большими дозами тиреостатиков, причем таблетированные препараты можно измельчить и вводить через назогастральный зонд, так как в настоящее время нет зарегистрированных в России ЛС из группы тионамидов для внутривенного введения. Предпочтение отдают пропилтиоурацилу в связи с его дополнительной способностью блокировать периферическую конверсию T_4 в T_3 .

Противопоказания

Повышенная чувствительность к тионамидам.

Беременность и грудное вскармливание не являются абсолютным противопоказанием к использованию тионамидов. Тионамиды по риску применения во время беременности и лактации относятся к классу D, их можно использовать под строгим наблюдением врача в качестве альтернативы оперативному лечению. Однако беременность является абсолютным противопоказанием для использования схемы «блокируй и замещай», так как левотироксин не проникает, а тиреостатики легко проходят через

плаценту и могут вызвать тяжелый гипотиреоз у плода. Перед назначением анти tireоидных ЛС беременным необходимо провести дифференциальную диагностику между диффузным токсическим зобом и транзиторным тиреотоксикозом беременных. Последний возникает в ответ на стимуляцию ЩЖ ХГЧ и не требует лечения.

Побочные эффекты

- Наиболее грозное осложнение — агранулоцитоз (<1% пациентов) — развивается у лиц старше 40 лет, принимающих более 40 мг тиамазола в сутки.

В первые 3 мес лечения исследуют количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу периферической крови каждые 1–2 нед, а в последующем — каждые 3–4 нед. При показателе менее 3×10^9 /л лечение тиреостатиками должно быть прервано, необходимо назначить стимуляторы лейкопоза (ленограстим, филграстим).

- Тромбоцитопения и повышение риска спонтанных кровотечений. Необходимо контролировать протромбиновое время, особенно перед хирургическими манипуляциями.
- Кожные высыпания различного генеза не всегда являются следствием приема именно тионамидов; рекомендуют проведение кожной пробы.
- Формирование зоба («зобогенный» эффект тиреостатиков) при лечении высокими дозами тиреостатиков без приема левотироксина — за счет гиперстимуляции ТТГ щитовидной железы.

Очень редкие побочные эффекты тионамидов:

- васкулит, положительный на антинейтрофильные цитоплазматические антитела;
- холестатическая желтуха;
- токсический гепатит;
- апластическая анемия.

При передозировке могут возникать тошнота, рвота, головная боль, лихорадка, артралгии, панцитопения, поражение печени, нейропатии, угнетение или возбуждение. В качестве лечения проводят промывание желудка, назначают активированный уголь и симптоматическую терапию.

Взаимодействия

Тионамиды могут усиливать действие антикоагулянтов, повышают риск развития побочных эффектов β -адреноблокаторов, сердечных гликозидов, нарушают выведение теофиллина.

Следует по возможности избегать одновременного назначения с ними ЛС, способных вызывать агранулоцитоз (НПВС, клозапина, сульфасалазина и др.).

Препараты гормонов щитовидной железы¹

В настоящее время повсеместно используют тиреоидные гормоны, полученные синтетическим путем.

¹ Эутирокс® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки 25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг № 100.

Классификация

- Препараты левотироксина.
- Препараты лиотиронина.
- Комбинированные препараты (левотироксин + лиотиронин).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Тиреоидные гормоны действуют практически во всех тканях организма. Основные эффекты — регуляция энергетического, белкового, углеводного и жирового обмена, роста и развития организма в целом, влияние на сердечно-сосудистую, костно-мышечную системы и ЦНС.

Трийодтиронин (лиотиронин, T_3) оказывает действие на клеточном уровне.

Тироксин (левотироксин натрия, T_4) — прогормон, в периферических тканях трансформируется в T_3 . Клетки способны самостоятельно регулировать процесс конверсии T_4 в T_3 , определяя количество активного гормона в своем окружении. Превращение T_4 в T_3 происходит за счет дейодирования наружного тирозильного кольца T_4 под действием особых ферментов — селенодейодиназ.

Тиреоидные гормоны проникают внутрь клеток путем диффузии. Там происходит связывание T_3 со специфическими ядерными рецепторами (существуют подтипы α и β). Образующийся комплекс «гормон–рецептор» воздействует на определенные регуляторные участки ДНК. В итоге увеличивается транскрипционная активность РНК, активизируется синтез белка и повышается внутриклеточный транспорт глюкозы и аминокислот. Увеличивается потребление кислорода почти во всех тканях организма, повышается основной обмен и усиливается теплопродукция (калоригенный эффект).

Тиреоидные гормоны:

- оказывают положительное хроно- и инотропное действие на миокард, увеличивают количество катехоламиновых рецепторов в миокарде и повышают их чувствительность, увеличивают потребность миокарда в кислороде;
- стимулируют преимущественно резорбтивные процессы в костной системе;
- увеличивают расщепление инсулина, в связи с чем при тиреотоксикозе развивается постпрандиальная гипергликемия, активизируют процессы глюконеогенеза и гликогенолиза;
- стимулируют эритропоэз, ускоряют метаболизм и выведение других гормонов и различных ЛС;
- активизируют деятельность дыхательного центра.

В процессе внутриутробного развития плода, а также в постнатальном периоде тиреоидные гормоны играют важнейшую роль в правильном формировании ЦНС и опорно-двигательного аппарата.

Фармакокинетика

Тиреоидные гормоны хорошо всасываются в ЖКТ. Однако следует учитывать, что абсорбция может повышаться при голодании и, наоборот, значительно снижаться при смешивании с пищей. Многие продукты питания, особенно пищевые волокна, препятствуют полноценному всасыванию T_3 и T_4 . В связи с этим дозу ЛС, содержащих эти гормоны, рекомендуют принимать однократно в одно и то же время суток (обычно утром) за 30–40 мин до еды и как минимум с интервалом 4 ч до или после приема других ЛС или витаминов. С возрастом абсорбция T_3 и T_4 и снижается.

При поступлении в организм основная масса тиреоидных гормонов сразу связывается с белками-переносчиками: тироксинсвязывающий глобулин (связывает около 99% T_3 и 75% T_4), тироксинсвязывающий преальбумин (или транстиретин — около 15–20% T_4) и альбумин (5% T_4). В свободной (то есть не связанной с белками крови) форме находится 0,4% T_3 и 0,04% T_4), именно эти формы обладают способностью проникать внутрь клетки и взаимодействовать со специфическими рецепторами.

Свободные и связанные гормоны находятся в состоянии динамического равновесия. Степень сродства транспортных белков изменяется в зависимости от концентрации свободных T_3 и T_4 в крови.

Монотерапия левотироксином (препаратом T_4) способна полностью обеспечить организм необходимым количеством тиреоидных гормонов, на ее фоне концентрация T_3 в плазме крови увеличивается постепенно в течение нескольких недель.

При назначении лиотиронина (препарата T_3) в качестве монотерапии или в составе комбинированных средств (левотироксин натрия/лиотиронин) происходит резкий подъем уровня T_3 в крови, который нормализуется лишь спустя 2–4 ч. При таком лечении организм пациента несколько часов в день находится в состоянии медикаментозного тиреотоксикоза, что может приводить к развитию осложнений (например, со стороны сердечно-сосудистой системы).

Период полувыведения тиреоидных гормонов в определенной степени зависит от функционального состояния ЩЖ: при гипертиреозе он увеличивается, а при гипотиреозе уменьшается. Выводятся тиреоидные гормоны в основном почками.

Некоторые фармакокинетические параметры тиреоидных гормонов представлены в табл. 4-15.

Таблица 4-15. Некоторые фармакокинетические параметры тиреоидных гормонов (после однократного приема внутрь)

Лекарственное средство	Период до начала действия, ч	Период полувыведения, сут	Пик действия, сут	Продолжительность действия, сут
Левотироксин натрия	48–72	6–7	9–10	10–15
Лиотиронин	6–12	1–2	2–3	5–10

Показания

Лечение различных форм гипотиреоза. Метод выбора — моно-терапия левотироксином (см. «Синдром гипотиреоза»).

Цель лечения первичного гипотиреоза — поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л. Содержание ТТГ медленно меняется после изменения дозы левотироксина, поэтому его исследуют не ранее чем через 6–8 нед. При адекватной терапии полная нормализация концентрации ТТГ происходит лишь спустя 4–6 мес после начала лечения. Уровень ТТГ не зависит от времени суток и не изменяется после приема препаратов тиреоидных гормонов утром, до забора крови.

Цель лечения вторичного гипотиреоза — поддержание уровня свободного T_4 в верхней трети интервала нормальных значений. Утром, перед забором крови, для определения концентрации свободного T_4 не следует принимать левотироксин, иначе содержание свободного T_4 в крови будет значительно повышенным (на 15–20%) примерно в течение 9 ч после его приема.

При манифестном гипотиреозе у взрослых расчетная доза левотироксина составляет 1,6–1,8 мкг на 1 кг фактической массы тела. При субклиническом гипотиреозе — обычно 1 мкг/кг, в пожилом возрасте — 0,9–1,0 мкг/кг в сутки.

Молодым пациентам без тяжелых сопутствующих заболеваний можно назначить всю расчетную дозу сразу. У пожилых пациентов, особенно имеющих заболевания сердечно-сосудистой системы, терапию левотироксином начинают с дозы 12,5–25,0 мкг. С интервалом 2–8 нед дозу увеличивают на 12,5–25,0 мкг до нормализации уровня ТТГ.

Потребность в заместительной терапии с возрастом снижается.

Экзогенные тиреоидные гормоны по риску применения во время беременности относятся к классу А, поэтому их использование у беременных при показаниях абсолютно безопасно. Тиреоидные гормоны проникают в грудное молоко в незначительном количестве, поэтому их можно применять во время грудного вскармливания.

Полная заместительная доза для беременных с гипотиреозом, который развился в исходе АИТ, составляет 1,9 мкг/кг в сутки; пациенткам, у которых гипотиреоз развился в результате абляции ЩЖ (хирургической или радиоактивным йодом), требуется левотироксина натрия 2,3 мкг/кг в сутки. Если гипотиреоз у пациентки был диагностирован до беременности и она уже получает левотироксин, дозу следует увеличить на 30–50% (обычно на 25–50 мкг/сут).

Во время беременности исследование содержания ТТГ и свободного T_4 должны проводить каждые 8–12 нед.

Женщинам с гипотиреозом в постменопаузе, которым назначают заместительную терапию эстрогенами, для поддержания нормальной концентрации ТТГ может потребоваться увеличение дозы.

Потребность в левотироксине у детей значительно выше, чем у взрослых (табл. 4-16). Начальная доза ЛС и время достижения полной заместительной дозы определяются индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и сопутствующих заболеваний сердца.

Таблица 4-16. Рекомендуемые дозы левотироксина для лечения детей с врожденным гипотиреозом

Возраст	Доза, мкг/кг в сутки
0–3 мес	10–15 8–10 (для недоношенных)
3–6 мес	8–10
6–12 мес	6–8
1–5 лет	5–6
6–12 лет	4–5
12–18 лет	2–3

Целесообразность использования **комбинированных препаратов** тиреоидных гормонов (левотироксин натрия/лиотиронин) продолжает обсуждаться. Переход на комбинированную терапию можно рекомендовать пациентам, у которых, несмотря на компенсацию гипотиреоза на фоне монотерапии левотироксином, сохраняются дислипидемия или симптомы гипотиреоза. При переводе пациента на комбинированную терапию дозу левотироксина уменьшают на 25–50 мкг и добавляют 10,0–12,5 мкг лиотиронина. В итоге соотношение левотироксин натрия/лиотиронин должно соответствовать физиологическому (10:1), чтобы избежать вышеописанного резкого подъема уровня T_3 в крови после приема ЛС.

Монотерапию гипотиреоза лиотиронином проводят крайне редко.

Лечение при **гипотиреоидной (микседематозной) коме** — см. в разделе «Гипотиреоидная кома».

Левотироксин натрия используют в рамках схемы «блокируй и замещай» для компенсации медикаментозного гипотиреоза, развивающегося на фоне длительного приема тиреостатиков (см. «Болезнь Грейвса–Базедова»).

Тиреоидные гормоны (чаще левотироксин) также применяют для подавления секреции ТТГ до 0,1–0,5 мМЕ/л. После оперативного лечения по поводу РЩЖ доза составляет 2,2–2,8 мкг/кг массы тела (см. «Рак щитовидной железы»).

Побочные эффекты

При передозировке или слишком быстром увеличении дозы наблюдаются симптомы тиреотоксикоза (см. «Синдром тиреотоксикоза»).

У больных ИБС тиреоидные гормоны, особенно лиотиронин, могут провоцировать учащение приступов стенокардии, поэтому рекомендуют начинать лечение с малых доз (12,5–25,0 мкг) ти-

роксина, повышать дозы под контролем электрокардиографии (ЭКГ), не использовать T_3 .

Взаимодействия

Таблица 4-17. Влияние различных веществ на тиреоидные гормоны

Механизм действия	Лекарственные средства	Эффект
Подавление $T_4 \rightarrow T_3$ 5'-дейодирования	β -Адреноблокаторы, контрастные средства (иопановая кислота, натриевая соль иоподовой кислоты), амиодарон, глюкокортикоиды	$\downarrow T_3$
Изменение связывания T_4 и T_3 с белками плазмы	Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, 5-фторурацил, перфеназин, тамоксифен, ралоксифен, митотан	\uparrow тироксин-связывающего глобулина
Изменение уровня тироксинсвязывающего глобулина	Андрогены, глюкокортикоиды, L-аспарагиназа	\downarrow тироксин-связывающего глобулина
Вытеснение T_4 и T_3 из связи с белками плазмы	Гепарин, фуросемид, фенитоин, карбамазепин, НПВС, сальсалаты, клофибрат	\uparrow свободного T_4 в тест-системе
Усиление печеночного метаболизма T_4 и T_3	Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин	$\downarrow T_4$ и T_3
Нарушение кишечной абсорбции T_4	Алюминия гидроклорид, сукральфат, железа сульфат, коlestирамин, коlestипол, карбонат кальция, препараты сои, ралоксифен	$\downarrow T_4$ и T_3
Вытеснение T_4 из тканевого пула	Циклофосфамид, оральные холецистографические контрастные вещества	$\uparrow T_4$ (транзиторно)
Подавление продукции и секреции ТТГ гипопифизом	Допамин, добутамин, глюкокортикоиды, октреотид, α -интерферон, бромокриптин, фенитоин	\downarrow ТТГ

Патологические результаты исследования функции ЩЖ у пациентов с тяжелыми соматическими заболеваниями при отсутствии реальной тиреоидной патологии (так называемого синдрома эутиреоидной патологии) часто связаны с эффектами ЛС.

Тиреоидные гормоны сами способны влиять на действие других ЛС (табл. 4-18).

Таблица 4-18. Влияние тиреоидных гормонов на действие других лекарственных средств

Лекарственные средства	Эффект действия
Антикоагулянты (варфарин)	Повышение
Антидепрессанты	Повышение
Сердечные гликозиды (дигоксин)	Понижение
Пероральные сахароснижающие препараты	Понижение

Замедление абсорбции, ускорение разрушения и выведения T_4 на фоне одновременного приема с некоторыми ЛС (холестирамин, сульфатом железа, сукральфатом, антацидами и др.) может привести к декомпенсации гипотиреоза, поэтому часто требуется повышение дозы T_4 . В частности, увеличение дозы левотироксина натрия требуется при приеме фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина, рифампицина, сертралина и хлорокина. Эти препараты увеличивают клиренс T_4 . Беременность, прием эстрогенсодержащих препаратов повышают уровень тироксинсвязывающего глобулина, что также необходимо учитывать при подборе дозы T_4 . Состояние после хирургического лечения или терапии ^{131}I также снижает интенсивность продукции эндогенного T_4 . Фактором, требующим снижения дозы левотироксина натрия, вследствие уменьшения клиренса T_4 , является пожилой возраст.

Препараты йода¹

Йод — ключевой микроэлемент, определяющий функционирование ЩЖ человека. Наибольшее значение в обеспечении человека необходимым количеством йода придают потреблению микроэлемента с пищей.

Классификация

- Препараты для применения йода в малых дозах:
 - ✧ калия йодид;
 - ✧ калия йодат.
- Препараты для применения йода в больших дозах:
 - ✧ калия йодида насыщенный раствор (1 г йодида калия в 1 мл; содержит 50 мг йода в 1 капле);
 - ✧ натрия йодида 10% раствор;
 - ✧ раствор Люголя (100 мг йодида калия и 50 мг йода на 1 мл; содержит 8 мг йода в 1 капле).
- Радиоактивные изотопы йода.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Действие йода на синтез тиреоидных гормонов зависит от его дозы.

В физиологических дозах (до 1000 мкг в день) йод как микроэлемент включается в процесс синтеза тиреоидных гормонов. Поступая в достаточном количестве, он предотвращает развитие зоба. Внутри тиреоцитов, помимо йодтиронинов, формируются соединения йода с липидами (йодлактоны) — мощные ингибиторы продукции инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и других ростовых факторов. При их недостатке факторы роста запускают пролиферативные процессы, приводящие к гиперплазии тиреоцитов. Кроме того, йодлактоны подавляют в тиреоците цАМФ-зависимые процессы, предотвращая стимулирующие эф-

¹ Йодбаланс® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки 100, 200 мкг № 100.

факты ТТГ в условиях достаточного интратиреоидного содержания йода.

Применение фармакологически высоких доз йода ($>0,1$ мг/кг массы тела, то есть более 5 мг в день), во-первых, угнетает деятельность тиреоидной пероксидазы, вследствие чего нарушается органификация йода, во-вторых, блокирует протеолиз тиреоглобулина в тиреоцитах, уменьшая высвобождение тиреоидных гормонов в плазму (так называемый эффект Вольфа–Чайкова). Этот эффект развивается как в физиологических условиях, так и при ДТЗ (во втором случае более выражен).

При ДТЗ после отмены препаратов йода возможно утяжеление проявлений тиреотоксикоза. Кроме того, с течением времени способность йода уменьшать количество высвобождаемых тиреоидных гормонов ослабевает. Дополнительный эффект применения высоких доз йода — уменьшение гиперваскуляризации и гиперплазии ткани ЩЖ при диффузном или многоузловом токсическом зобе.

Фармакокинетика

Препараты йода быстро и практически полностью всасываются в ЖКТ (потери со стулом незначительны), после чего распределяются во внеклеточной жидкости. Затем йод быстро поглощается ЩЖ. Способностью захватывать йод обладают железы желудка, слюнные и молочные железы.

Из ЩЖ ежедневно в системный кровоток высвобождается 75 мкг йода в составе тиреоидных гормонов, которые поглощаются и метаболизируются тканями. При этом 60 мкг йода после дейодирования гормонов возвращается во внеклеточную жидкость, а 15 мкг в составе гормонов конъюгирует в печени с глюкуронидом или сульфатом и выводится с фекалиями.

Большая часть поступившего в организм йода быстро выводится с мочой — приблизительно 485 из 500 мкг, поступивших за сутки. Ионы йода в процессе фильтрации полностью переходят в состав первичной мочи, однако каждый раз 60–70% пассивно всасывается обратно. Экскреция йода зависит от количества поступившего за последние сутки экзогенного йода, поэтому широко варьирует у разных людей и даже у конкретного индивидуума.

Показания

- Индивидуальная и групповая профилактика йододефицитных заболеваний в группах повышенного риска (беременные и кормящие, дети в возрасте до 3 лет). Предполагает использование таблетированных препаратов йодида калия (по 100 и 200 мкг йода); необходимые дозы йода: беременным и кормящим женщинам — 200 мкг/сут, детям до 3 лет — 100 мкг/сут.
- Диффузный нетоксический зоб (только йодиды или в сочетании с препаратами левотироксина).

- После супрессивной терапии левотироксином зоба для предотвращения развития синдрома отмены (йодид калия в дозе 150–200 мкг/сут).
- Снижение риска развития рецидива после резекции одной доли ЩЖ по поводу узлового коллоидного зоба (йодида в дозе 100–150 мкг/сут или комбинации левотироксина и препаратов йода) (см. «Синдром узлового зоба»).
- Непереносимость тионамидов при ДТЗ. Используют раствор Люголя по 3–5 капель 3 раза в день или насыщенный раствор йодида калия по 1 капле 3 раза в день. В настоящее время при подготовке к оперативному лечению пациентов с ДТЗ йод практически не используют из-за риска развития тиреотоксического криза.
- Лечение тиреотоксического криза в случае непереносимости тионамидов (иногда причиной самого криза является прием большого количества йода, например, в составе контрастных веществ или амиодарона) (см. «Тиреотоксический криз»).
- Предотвращение канцерогенного воздействия на ткань ЩЖ радиоактивных изотопов йода, попадающих в атмосферу при аварии на атомной электростанции. В соответствии с рекомендациями ВОЗ от 1999 г. препараты йода следует назначать взрослым по 130 мг в сутки (лицам старше 45 лет нет необходимости назначать препараты йода), детям старше трех лет — 65 мг/сут, новорожденным — 12,5 мг/сут. Продолжительность защитного эффекта составляет примерно 24 ч. Прием препарата должен быть ежедневным до значительного снижения риска контакта с радионуклидами (обычно ≥ 10 сут).
- Радиоактивные изотопы йода (^{123}I и ^{131}I) используют в диагностических целях, а также для разрушения фолликулов ЩЖ при тиреотоксикозе (см. «Радиойодтерапия»).

Противопоказания

В фармакологических дозах:

- повышенная чувствительность к йодидам;
- ХПН и другие состояния, сопровождающиеся гиперкалиемией;
- острый бронхит, туберкулез и отек легких (вследствие возможного усиления секреции желез дыхательных путей).

В физиологических дозах:

- гипертиреоз;
- узловой либо многоузловой зоб у лиц старше 40 лет в связи с риском декомпенсации функциональной автономии ЩЖ.

Побочные эффекты

- Сыпь (в том числе акнеподобная), лихорадка, развитие сиалоаденита (снижение дозы может привести к уменьшению выраженности этого побочного эффекта), конъюнктивита и

ринита, эозинофилия, отек Квинке и так далее, могут стать причиной полной отмены ЛС.

- Феномен йод-Базедова (или йодиндуцированного) тиреотоксикоза — при наличии у пациента ТТГ-независимой стимуляции ЩЖ (функциональной автономии ЩЖ либо наличии антител к рецепторам ТТГ в плазме крови).
- Йодизм (при передозировке) — характерный симптомокомплекс, включающий чувство жжения во рту и горле, металлический привкус во рту, болевые ощущения в зубах и деснах, геморрагии на коже и слизистых, головную боль.
- Гиперкалиемия (нарушения сердечного ритма, мышечная слабость и т.д.) при передозировке йодида калия.

Взаимодействия

Препараты лития ингибируют высвобождение тиреоидных гормонов, поэтому при одновременном их назначении вероятность развития гипотиреоза увеличивается.

При назначении с йодидом калия калийсберегающих диуретиков (спиронолактона и др.), ингибиторов АПФ, а также ЛС, в состав которых входит калий, необходимо контролировать уровень калия плазмы крови во избежание развития нарушений сердечного ритма.

ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Агонисты дофаминовых рецепторов

Классификация

Поколения агонистов дофаминовых рецепторов:

- I — бромокриптин, абергин*;
- II — хинаголид;
- III — каберголин.

По селективности действия на D_2 -подкласс дофаминергических рецепторов:

- неселективные (бромокриптин, абергин*);
- селективные (хинаголид, каберголин).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Взаимодействие этих ЛС со специфическими дофаминергическими D_2 -рецепторами на поверхности пролактинсекретирующих клеток (лактотрофов) передней доли гипофиза приводит к снижению уровня цАМФ и внутриклеточного кальция, в результате чего уже через несколько часов происходит торможение секреции пролактина (быстрый эффект) и снижение транскрипции гена пролактина, что приводит к уменьшению синтеза пролактина в течение нескольких дней (медленный эффект). В результате снижается уровень пролактина в крови и восстанавливается нормальная репродуктивная функция женского или мужского организма.

Благодаря высокой антимитотической активности дофаминомиметиков происходит уменьшение в размерах аденом гипофиза, микро- и макропролактином, за счет чего может происходить регресс неврологической симптоматики, вызванной пролактиномой.

Хотя у здоровых людей введение агонистов дофаминовых рецепторов вызывает повышение секреции гормона роста, у некоторых пациентов с акромегалией наблюдается парадоксальное снижение его секреции, при этом антимитотического (туморсупрессивного) эффекта не отмечается.

Фармакокинетика

В ЖКТ всасывается значительная часть дозы дофаминомиметиков. Одновременный прием пищи не снижает скорость абсорбции. Дофаминомиметики метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов и выводятся с желчью через кишечник (табл. 4-19).

Таблица 4-19. Фармакокинетические параметры дофаминомиметиков

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, сут	Путь элиминации
Бромокриптин	7	90–96	6–8	0,5	Печеночный
Хинаголид	–	–	22	1	Печеночный
Каберголин	90–95	40–42	63–69	14	Печеночный

Абергин* – смесь двух изомеров 2-бром-эргокриптина (α и β) в соотношении 1:1. Поскольку β -изомер более липофилен, чем α -изомер (бромокриптин), он всасывается из кишечника более длительно, поэтому абергин* отличается от бромокриптина несколько большей продолжительностью действия.

Хинаголид и каберголин выгодно отличаются от бромокриптина тем, что благодаря большим периодам полувыведения их можно назначать 1 раз в сутки и 1–2 раза в неделю соответственно.

Показания

- Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма, обусловленный пролактиномой гипофиза или идиопатической гиперсекрецией пролактина.
- Симптоматическая гиперпролактинемия на фоне других заболеваний.

Наибольшей эффективностью среди дофаминомиметиков обладает каберголин. К тому же он реже вызывает побочные эффекты, чем бромокриптин, и его принимают всего 2 раза в неделю. Каберголин и хинаголид – средства выбора в случае резистентности к бромокриптину или его непереносимости (10% пациентов).

Если уровень пролактина остается в норме на протяжении двух лет, можно постепенно снижать дозу агониста дофаминовых рецепторов под контролем уровня пролактина.

Основные схемы терапии (дозы титруют, контролируя концентрацию пролактина в сыворотке крови: основная цель — достижение нормальных значений гормона).

- Бромокриптин принимают внутрь во время еды по 0,625 мг на ночь, в течение первой недели дозу увеличивают до 2,5 мг. При необходимости в дальнейшем увеличивают дозу на 2,5 мг еженедельно. Максимальная доза препарата не должна превышать 12,5 мг в сутки.
- Абергин принимают внутрь по 1–2 мг 1 раз в день во время еды, в течение первой недели дозу увеличивают до 4–8 раз в сутки. При необходимости в дальнейшем увеличивают дозу на 2–4 мг ежемесячно. Максимальная доза препарата не должна превышать 16 мг в сутки.
- Хинаголид применяют внутрь: первые 3 дня — по 25 мкг 1 раз в сутки перед сном с небольшим количеством пищи, затем каждые 3 дня постепенно повышают дозу на 25 мкг. Через неделю суточная доза должна составлять 75 мкг. При необходимости в дальнейшем увеличивают дозу на 7,5 мкг ежемесячно. Максимальная доза препарата не должна превышать 150–300 мкг/сут.
- Каберголин принимают внутрь 1–2 раза в неделю по 0,25–0,5 мг вечером во время еды. При необходимости в дальнейшем увеличивают дозу на 0,5 мг ежемесячно. Максимальная доза препарата не должна превышать 4 мг в неделю (по 2 мг 2 раза в неделю).

Беременность

Если женщина с гиперпролактинемией вследствие микроаденом планирует беременность, обычно перед зачатием рекомендуют прием дофаминомиметиков не менее года, в течение которого женщина должна использовать барьерные методы контрацепции. Бромокриптин, как давно применяющийся в лечении гиперпролактинемии и более изученный в отношении безопасности плода (не обладает тератогенным действием), официально разрешен к применению во время беременности, однако другие дофаминомиметики, по многочисленным данным, также не обладают тератогенным действием. Дофаминомиметики при необходимости можно комбинировать с индукторами овуляции (кломифеном, гонадотропинами).

Дофаминомиметики отменяют на период беременности. На фоне беременности роста микроаденомы, как правило, не происходит. Риск увеличения макроаденом во время беременности значительно выше, поэтому при признаках роста опухоли лечение дофаминомиметиками возобновляют.

После беременности у некоторых женщин возникает полная ремиссия, даже при макропролактинеме. При лактации вероятность

роста пролактиномы не повышается, поэтому женщины могут кормить грудью, а терапию дофаминомиметиками не проводят.

Кроме того, дофаминомиметики назначают для подавления или предотвращения послеродовой лактации*.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к алкалоидам спорыньи, выраженные нарушения функции печени, послеродовой психоз в анамнезе.

Побочные эффекты

- Тошнота (выраженность снижается при приеме препарата с пищей, со временем может исчезнуть), запоры и боли в животе (наиболее часто при приеме бромокриптина). Если побочные эффекты со стороны ЖКТ выражены слишком сильно, возможно применение других агонистов дофаминовых рецепторов.
- Легкое снижение АД, ортостатическая гипотензия, головокружение и сонливость (чаще при приеме бромокриптина); частота и выраженность со временем уменьшаются.
- Головные боли.
- Депрессии и психозы (у предрасположенных пациентов).

Чтобы избежать или уменьшить выраженность побочных эффектов, лечение дофаминомиметиками начинают с небольших доз, постепенно доводя их до средних терапевтических.

Побочные эффекты усиливаются на фоне приема алкоголя.

Взаимодействия

Таблица 4-20. Лекарственные средства, ослабляющие действие агонистов дофаминовых рецепторов

Группа лекарственных средств	Механизм антагонистического действия
Нейролептики: – галоперидол; – перфеназин; – рисперидон	Блокируют D ₂ -рецепторы в ЦНС
Противорвотные: – метоклопрамид; – домперидон	Блокируют D ₂ -рецепторы в ЦНС
Антидепрессанты: – имипрамин; – пароксетин; – моклобемид	Ингибирует обратный захват серотонина Ингибирует обратный захват серотонина Ингибирует моноаминоксидазу А (способствует увеличению содержания катехоламинов в ЦНС)
Наркотические анальгетики: – морфин	Стимулирует μ -опиоидные рецепторы
Гипотензивные: – верапамил; – метилдопа; – резерпин	Подавляет продукцию дофамина Ингибирует дигидроксифенилаланин-декарбоксилазу Уменьшает запасы дофамина в ЦНС
Эстрогены	Уменьшают запасы дофамина в ЦНС, активируют экспрессию гена пролактина

* Применение бромокриптина с этой целью прекращено. (Примеч. ред.)

Агонисты дофаминовых рецепторов могут ослаблять действие некоторых препаратов, в частности нейролептиков.

При приеме эритромицина одновременно с бромокриптином возможно увеличение концентрации последнего в крови, что может повышать как лечебное действие, так и выраженность побочных эффектов.

При одновременном приеме дофаминиметиков и гипотензивных средств вероятность возникновения ортостатической гипотензии повышается, что иногда заставляет снижать дозу последних.

Аналоги соматостатина

Классификация

Нативный соматостатин быстро разрушается пептидазами, и время его полувыведения составляет всего несколько минут.

Первый аналог соматостатина — октреотид. По своей ингибирующей активности он превосходит природный соматостатин в несколько десятков раз. Его необходимо вводить подкожно 3 раза в сутки.

Пролонгированные формы:

- октреотид LAR;
- ланреотид PR;
- ланреотид аутогель[®].

Проходят испытания новые аналоги соматостатина, например пасиреотид.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Взаимодействуя со специфическими рецепторами соматостатина в различных тканях (в том числе в ЦНС и ЖКТ), препараты подавляют секрецию гормона роста, а также серотонина и пептидов, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе. Кроме того, они подавляют базальную и стимулированную желудочную секрецию, включая ингибирование секреции соляной кислоты и пепсина, а также снижают моторику ЖКТ (вследствие угнетения высвобождения мотилина и непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру через активацию аденилатциклазы). Оказывают антипролиферативный эффект в СТГ-продуцирующих опухолях гипофиза и различных нейроэндокринных опухолях.

Аналоги соматостатина оказывают вазоконстрикторное действие на артерии брюшной полости, снижая мезентериальный кровоток, а также уменьшают возврат крови в портальную систему и давление в воротной вене.

Фармакокинетика

При подкожном введении октреотид за очень короткое время практически полностью попадает в системный кровоток. Максимальную концентрацию октреотида в крови отмечают через 30 мин. Период полувыведения после подкожной инъекции —

100 мин. После внутривенного введения выведение октреотида происходит в две фазы с периодами полувыведения 10 и 90 мин соответственно.

После однократной внутримышечной инъекции октреотида LAR в течение первого часа происходит высвобождение активного вещества с поверхности микросфер, дающее пиковое поступление свободного октреотида в системный кровоток. Затем в течение последующих 7 сут уровень октреотида в крови постепенно возрастает. После достижения терапевтической концентрации содержание октреотида в крови выходит на плато и держится на относительно стабильном уровне в течение 3–4 нед.

Высвобождение активного вещества из микросфер ланреотида PR также происходит в две фазы. Максимальную концентрацию в крови во время первой фазы отмечают через 0,6–2,2 ч, а во время второй — через 0,1–3,7 сут. В последующем происходит постепенное, очень медленное снижение концентрации препарата со стабилизацией уровня в течение 7–9 дней. Ланреотид PR следует вводить 2–4 раза в месяц (по 30 мг каждые 7, 10 или 14 дней).

Новая форма ланреотида — ланреотид аутогель[®] — состоит из суспензии ланреотида и воды. Вводят ланреотид аутогель[®] глубоко подкожно из уже заполненного шприца 1 раз в 28 дней. Объем одной инъекции ланреотида аутогеля[®] составляет от 0,2 до 0,4 см³, что значительно меньше объема (2 см³) других пролонгированных препаратов (ланреотида PR, октреотида LAR). Ланреотид аутогель[®] выпускают в трех различных дозах: по 60, 90 и 120 мг. Эти дозы соответствуют количеству ланреотида PR 30 мг, вводимому каждые 7, 10 или 14 дней.

Показания

- **Акромегалия** (табл. 4-21):
- первичное лечение (при противопоказаниях к нейрохирургическому вмешательству, у соматически отягощенных больных, при высоком анестезиологическом риске, пожилom возрасте);
- предоперационная подготовка (перед нейрохирургическим вмешательством);
- сохранение активности акромегалии после удаления и/или облучения опухоли гипофиза.

Таблица 4-21. Дозы и способы введения препаратов

Препарат	Способ введения	Начальная доза	Максимальная доза
Октреотид	Подкожно	50 мкг 3 раза в сут	200 мкг 3 раза в сут
Октреотид LAR	Внутримышечно	10 мг 1 раз в 4 нед	40 мг 1 раз в 4 нед
Ланреотид PR	Внутримышечно	30 мг 1 раз в 2 нед	30 мг 1 раз в нед
Ланреотид аутогель [®]	Глубоко подкожно	60 мг 1 раз в 4 нед	120 мг 1 раз в 4 нед

Перед началом лечения проводят пробу с октреотидом.

Дозу аналогов соматостатина необходимо подбирать индивидуально (рис. 4-3).

В начале лечения ланреотид PR назначают по 30 мг каждые 14 дней. После трех инъекций оценивают уровни СТГ и ИФР-1 и при сохранении повышенных значений интервал между инъекциями сокращают до 7–10 дней.

- **Опухоли, продуцирующие соматолиберин.**
- **Нейроэндокринные опухоли.**

При **Випомах** (опухолях, продуцирующих вазоинтестинальный пептид) у большинства пациентов отмечают уменьшение тяжелой секреторной диареи, что способствует нормализации водно-электролитного баланса. У некоторых пациентов наблюдают замедление или остановку прогрессии опухоли и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печени.

При **глиокагомах** в большинстве случаев происходит уменьшение некротизирующей мигрирующей сыпи, течение СД не улучшается.

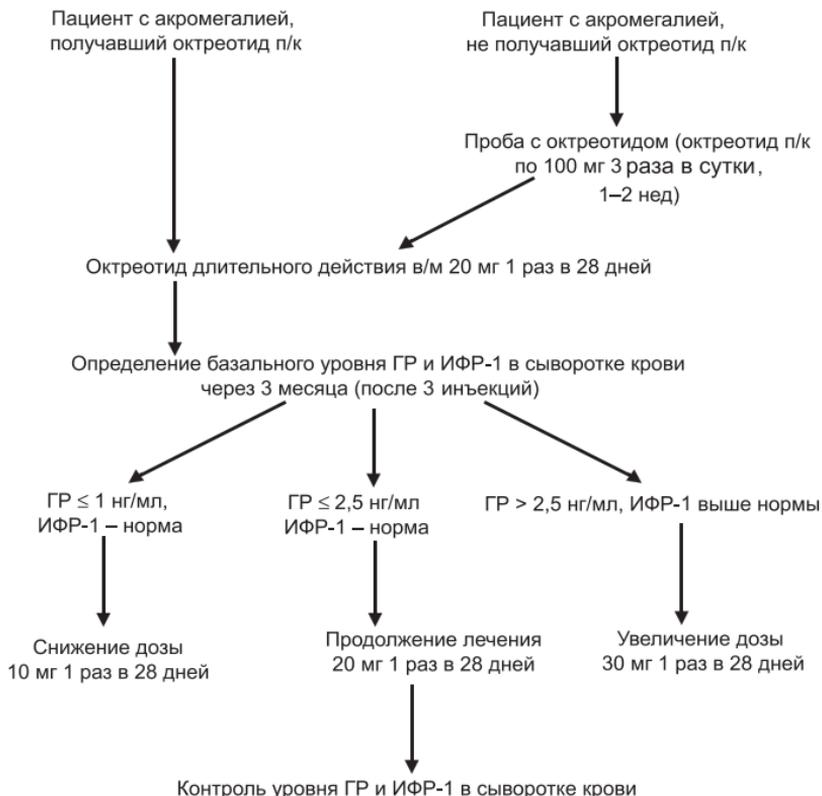


Рис. 4-3. Алгоритм подбора дозы октреотида LAR.

При **синдроме Золлингера–Эллисона(гастриноме)** отмечают снижение продукции соляной кислоты в желудке, что может уменьшить диарею.

Применение при **инсулиномах** способствует восстановлению и поддержанию нормогликемии.

При **карциноидных опухолях** октреотид также помогает купировать симптомы заболевания (приливы, диарею и др.).

При **АКТГ-эктопированном синдроме** октреотид, особенно в сочетании с ингибиторами стероидогенеза, успешно устраняет гиперкортизолемию.

Октреотид можно применять у пациентов с СД для купирования диареи, обусловленной **автономной диабетической нейропатией**.

Пасиреотид[®] с учетом чувствительности к большинству подтипов соматостатиновых рецепторов потенциально рассматривают в качестве высокоэффективного препарата для лечения акромегалии, синдрома Иценко–Кушинга и НЭО ЖКТ.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата.
- Использование во время беременности и лактации допустимо при соответствующих показаниях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.

Побочные эффекты

- Нарушения со стороны ЖКТ (примерно у трети пациентов): тошнота, рвота, анорексия, спастические боли в животе, ощущения вздутия живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. Значительно реже: явления, напоминающие острую кишечную непроходимость, в отдельных случаях – развитие острого гепатита без холестаза, а также гипербилирубинемия в сочетании с увеличением активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы и, в меньшей степени, трансаминаз. Обычно эти нарушения возникают в первые недели лечения, после чего они могут спонтанно исчезнуть.
- Бессимптомные камни желчного пузыря или билиарный сладж. (в течение первых 18 мес лечения примерно у 25% пациентов). До лечения и каждые 6 мес на фоне приема препарата необходимо УЗИ желчного пузыря.
- Гипергликемия, обычно после приема пищи; при СД необходим тщательный контроль уровня глюкозы в плазме крови, при инсулинотерапии – корректировка доз.
- Реакции в месте инъекции (боль, зуд или жжение, краснота и припухлость).

Взаимодействия

При одновременном применении октреотида с инсулином, пероральными гипогликемическими средствами, β-адренобло-

каторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, средствами, влияющими на водно-электролитный баланс, может возникнуть необходимость в корректировке их доз. В частности, одновременный прием октреотида с β -адреноблокаторами вызывает существенное уменьшение частоты сердечных сокращений.

Кроме того, октреотид уменьшает всасывание циклоспорина и замедляет всасывание циметидина.

Глюкокортикоиды и минералокортикоиды

Глюкокортикоиды — самые мощные противовоспалительные средства. Но врачи-эндокринологи нередко сталкиваются с этими ЛС в другой ситуации — при лечении НН.

В 1937 г. из экстракта коры надпочечников был выделен кортизол (ЛС названо гидрокортизоном). В 1953 г. был синтезирован 9α -фторкортизол (ЛС — флудрокортизон), который эффективен при приеме внутрь и обладает мощным минералокортикоидным действием, сопоставимым с альдостероном. Флудрокортизон полностью вытеснил дезоксикортикостерон, больше не применяемый для заместительной терапии при первичной НН.

Естественный альдостерон не используют для заместительной терапии, потому что он полностью метаболизируется при первом прохождении через печень (как и дезоксикортон) и слишком дорог.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Глюкокортикоиды оказывают действие при связывании с внутриклеточными стероидными рецепторами, при этом они осуществляют регуляцию экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях.

- Обеспечивают адаптацию организма к стрессорным воздействиям внешней среды. Происходит это за счет многостороннего влияния на обмен веществ.
- Способствуют развитию гипергликемии. Во-первых, они стимулируют печеночный глюконеогенез, а во-вторых, усиливают катаболизм белков, тем самым стимулируя высвобождение аминокислот — субстратов глюконеогенеза из периферических тканей. Глюкокортикоиды помогают другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальным эффектом (пермиссивное действие глюкокортикоидов).
- Усиливают липолитическое действие катехоламинов и гормона роста, а также снижают потребление глюкозы жировой тканью. В избыточном количестве глюкокортикоиды стимулируют липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез в других (лицо, туловище) и приводят к повышению уровня свободных жирных кислот в плазме крови.
- На обмен белков глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие в печени и катаболическое — в мышцах, жировой и лимфоидной ткани, коже, костях. Они тормозят рост и

деление фибробластов, образование коллагена, за счет чего нарушают репаративную фазу воспаления.

- Обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, на чем и основано их применение при многих заболеваниях.
- В системе «гипоталамус–гипофиз–надпочечники» действует классический принцип отрицательной обратной связи, в соответствии с которым глюкокортикоиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ.
- Обладают высокой аффинностью не только к собственным, но и к альдостероновым рецепторам. Из всех глюкокортикоидов только альдостерон и флудрокортизон не подвергаются инактивации в почках, что обуславливает их высокую минералокортикоидную активность. Доказано, что флудрокортизон обладает в 200–400 раз большей минералокортикоидной активностью, чем кортизол (табл. 4-22).

Таблица 4-22. Сравнительная активность глюкокортикоидов

Лекарственное средство	Стандартная таблетированная форма, эквивалентная по глюкокортикоидной активности, мг	Активность		
		глюкокортикоидная	минералокортикоидная	АКТГ-подавляющая
Гидрокортизон	20	1	1	+
Кортизон	25	0,8	1	+
Преднизолон	5	4	0,5	+
Метилпреднизолон	4	5	0,1	+
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++
Флудрокортизон	0,1	15	150	—

Основными функциями минералокортикоидов считают задержку в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Главный орган-мишень для минералокортикоидов — почка, где они усиливают активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках. Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками ионов калия, водорода и аммония. При реабсорбции двух ионов натрия выделяется один ион калия.

Фармакокинетика

Современные глюкокортикоиды хорошо всасываются в ЖКТ. Пища мало влияет на абсорбцию ЛС. Внутривенный, внутримышечный и другие пути введения практически не используют, за исключением терапии острой надпочечниковой недостаточности (ОНН), когда гидрокортизон необходимо вводить парентерально.

Глюкокортикоиды активно связываются с белками плазмы (глобулином и альбумином). Средство разных глюкокортикои-

дов к транспортным белкам обуславливает относительную активность и длительность действия ЛС (например, дексаметазон в меньшем количестве связан с белками плазмы, что отчасти объясняет его большую биологическую активность, чем у кортизола).

Несмотря на короткие периоды полувыведения, биологический эффект глюкокортикоидов сохраняется длительное время (табл. 4-23).

Таблица 4-23. Некоторые фармакокинетические параметры глюкокортикоидов

Лекарственное средство	Период полувыведения из плазмы, ч	Период полувыведения из тканей, ч
Гидрокортизон	0,5–1,5	8–12
Кортизон	0,7–2,0	8–12
Преднизолон	2–4	18–36
Метилпреднизолон	2–4	18–36
Флудрокортизон	3,5	18–36
Дексаметазон	5	36–54

По продолжительности действия выделяют глюкокортикоиды:

- короткого действия (гидрокортизон, кортизон);
- средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон, флудрокортизон);
- длительного действия (дексаметазон).

Глюкокортикоиды — гидрофобные соединения; они сначала фильтруются почками, а затем почти полностью реабсорбируются.

Метаболизм глюкокортикоидов происходит в печени. Около 70% конъюгированных стероидов выводится с мочой, 20% — с калом, а оставшаяся часть — через кожу и с другими биологическими жидкостями.

При беременности необходимая доза флудрокортизона может возрастать. Это связано с тем, что во время беременности значительно повышается уровень прогестерона — антагониста минералокортикоидных рецепторов.

Иногда дозу флудрокортизона приходится увеличивать в летнее время (особенно в условиях жаркого климата) из-за больших потерь с потом натрия и воды.

Показания

Заместительная терапия при первичной ХНН включает комбинированное назначение ЛС с глюкокортикоидной (преимущественно) и минералокортикоидной активностью. Монотерапия глюкокортикоидами в этой ситуации недостаточно эффективна.

В качестве минералокортикоида в настоящее время используют только флудрокортизон. Его назначают 1 раз в сутки в дозе 0,05–0,10 мг (максимальная доза — 0,2 мг). Глюкокортикоидный эффект 1 мг флудрокортизона эквивалентен 20 мг гидрокортизона.

Наиболее часто используют глюкокортикоиды короткого действия (двух- или трехразовый режим) и ЛС средней продолжи-

тельности действия (двухразовый режим), реже назначают ЛС длительного действия (1 раз в сутки на ночь).

Гидрокортизон по своей структуре полностью идентичен естественному кортизолу. Заместительную дозу гидрокортизона определяют из расчета физиологической секреции в норме $6,8 \text{ мг/м}^2$ у детей и $5,7 \text{ мг/м}^2$ у взрослых. Таким образом, у взрослых обычная доза гидрокортизона — 20–30 мг/сут.

Кортизон биологически инертный и только после попадания в печень превращается в кортизол.

ЛС выбора у детей и подростков — гидрокортизон, поскольку на фоне терапии синтетическими ЛС в ряде исследований была выявлена задержка их роста.

Малая продолжительность действия гидрокортизона и кортизона вызывает значительные колебания уровня ЛС в крови, приводя к развитию неприятных для пациента симптомов (например, к утренней слабости).

Большой продолжительностью действия обладают преднизолон, метилпреднизолон и дексаметазон.

В связи с более выраженной АКТГ-подавляющей активностью (особенно у дексаметазона) синтетические глюкокортикоиды следует предпочесть при вторичных аденоматозных изменениях кортикотрофов и вторичных кортикотропиномах гипофиза.

Для предотвращения декомпенсации заболевания и развития ОНН при возникновении различных заболеваний, оперативных вмешательствах дозу глюкокортикоидов необходимо увеличивать и иногда переходить на парентеральное введение.

Заместительная терапия при вторичной ХНН основана на монотерапии глюкокортикоидами, так как секреция минералокортикоидов не зависит от АКТГ.

ЛС выбора для лечения **ОНН** считают гидрокортизон, вводимый внутривенно. В дозах более 100 мг/сут он обеспечивает как глюко-, так и минералокортикоидные эффекты.

При **ВДКН** глюкокортикоиды назначают с целью восполнить дефицит эндогенных гормонов, образовавшийся в результате дефекта фермента стероидогенеза, и подавить избыточную секрецию АКТГ, вызывающую гиперсекрецию андрогенов. У детей рекомендуют назначать гидрокортизон, а преднизолон и дексаметазон использовать лишь у подростков с почти закрытыми зонами роста.

При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы требуется дополнительное назначение минералокортикоидов (флудрокортизона).

При неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы глюкокортикоиды показаны лишь при выраженных признаках гиперандрогении (гирсутизме, олигоменорее). Заместительная терапия минералокортикоидными ЛС этим пациентам не требуется. Также нет необходимости повышать дозу глюкокортикоидов в ургентных ситуациях.

Во время беременности женщины с классической формой дефицита 21-гидроксилазы должны получать глюкокортикоиды, не проникающие через плацентарный барьер (гидрокортизон, преднизолон).

Лечение других вариантов ВДКН проводят по тем же принципам, что и лечение дефицита 21-гидроксилазы. Заместительная терапия минералокортикоидными ЛС необходима при липоидной гиперплазии надпочечников и дефиците 3 β -ГСД.

При лечении **подострого тиреоидита** глюкокортикоиды используют в качестве противовоспалительного ЛС. Назначают преднизолон в дозе 30–60 мг до полного исчезновения болевого синдрома, нормализации температуры тела и снижения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) с последующим постепенным уменьшением дозы.

Противопоказания

У детей не рекомендуют использовать синтетические ЛС пролонгированного действия (преднизолон, дексаметазон), поскольку они вызывают задержку роста.

Побочные эффекты

Для передозировки флудрокортизона характерно развитие гипокалиемии и отеков. При быстром снижении дозы флудрокортизона отмечают постуральную гипотензию и мышечную слабость.

Утренняя слабость — характерная жалоба пациентов, принимающих глюкокортикоиды короткого действия (кортизон) и даже преднизолон.

Длительно действующий дексаметазон у части пациентов вызывает бессонницу, повышенный аппетит в течение дня, задержку роста (у детей).

Взаимодействия

Антациды уменьшают всасывание глюкокортикоидов при приеме внутрь.

Фенитоин, барбитураты, рифампицин, дифенин, карбамазепин, дифенгидрамин увеличивают скорость биотрансформации глюкокортикоидов за счет повышения активности соответствующих ферментных систем печени, а изониазид и эритромицин, наоборот, замедляют биотрансформацию.

Эстрогены стимулируют продукцию транскортина в печени и снижают клиренс глюкокортикоидов.

Диуретики и амфотерицин В при одновременном приеме с глюкокортикоидами повышают опасность развития гипокалиемии.

ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Андрогены

Андрогены — мужские половые гормоны стероидной природы, которые образуются в половых железах и коре надпочечников.

Основной андроген в мужском организме — тестостерон. Он синтезируется в яичках клетками Лейдига под действием ЛГ-гипофиза. Тестостерон в небольшом количестве образуется в надпочечниках и яичниках. В органах-мишенях тестостерон превращается в более активный дигидротестостерон.

Главные надпочечниковые андрогены — ДГЭА и андростендион. По своей андрогенной активности они уступают тестостерону в 20 и 10 раз соответственно. Перед секрецией 99% ДГЭА сульфатируется до ДГЭА-С. В организме женщины $\frac{2}{3}$ тестостерона образуется в результате периферического превращения из ДГЭА и андростендиона.

В связи с плохой биодоступностью самого тестостерона были разработаны препараты эфиров тестостерона. Местеролон[®] — аналог дигидротестостерона. Синтетические андрогены (метилтестостерон, оксандролон[®], даназол) при приеме внутрь, в отличие от тестостерона, не подвергаются быстрому метаболизму в печени, однако сами могут нарушать ее функцию.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Связывание андрогенов со специфическими рецепторами приводит к экспрессии генов, реализующих биологические эффекты андрогенов.

Тестостерон играет важную роль в формировании внутренних половых органов у мальчиков во внутриутробном периоде развития. В пубертатном периоде тестостерон благодаря своему анаболическому действию способствует значительному увеличению массы скелетной мускулатуры. Он принимает участие в формировании либидо и потенции, а также в эритропоэзе.

Дигидротестостерон тоже активизирует андрогеновые рецепторы, но обладает гораздо большей аффинностью к ним. Он ответственен за дифференцировку наружных половых органов и рост волос по мужскому типу. Дигидротестостерон, образующийся в предстательной железе, вызывает гиперплазию ее клеток.

Основные эффекты тестостерона в мужском организме (по Дедову И.И., 2006):

- рост и развитие мужских половых органов;
- формирование мужских ВПП;
- обеспечение сперматогенеза;
- обеспечение эректильной функции;
- анаболический эффект;
- стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах;
- поддержание плотности костной ткани;
- антигонадотропный эффект;
- стимуляция агрессивного стереотипа полового поведения;
- повышение либидо (сексуального влечения);
- психостимулирующий эффект;
- стимуляция выработки эритропоэтина в почках.

Ароматаза, содержащаяся в печени, жировой ткани, клетках гранулезы яичников, превращает некоторое количество тестостерона в эстрадиол. Благодаря этому происходит закрытие эпифизарных зон роста в конце пубертата. Вероятно, образующийся эстрадиол способствует поддержанию МПКТ.

17 α -метилированные андрогены (нандролон, оксандролон[®]) — анаболические стероиды, у них преимущественно выражено анаболическое действие, а андрогенная активность невелика.

Все экзогенно вводимые андрогены подавляют секрецию гонадотропинов и, следовательно, синтез андрогенов в половых железах.

Фармакокинетика

При приеме внутрь тестостерон очень быстро метаболизируется в печени, поэтому желательно его использовать в фармакологических формах, которые позволяют ЛС попадать в системный кровоток, минуя печеночный (например, трансдермальный путь введения с помощью пластырей или гелей). Ежедневное применение таких препаратов позволяет поддерживать концентрацию тестостерона в крови на физиологическом уровне.

Комбинированные препараты для внутримышечного введения, содержащие смесь эфиров тестостерона (тестостерона капронат, тестостерона изокапронат, тестостерона пропионат и тестостерона фенилпропионат), в организме гидролизуются с образованием тестостерона.

Тестостерона пропионат начинает действовать быстрее всех, но в связи с коротким периодом полувыведения к концу первых суток действие его практически прекращается (поэтому его не рекомендуют использовать в монотерапии).

Тестостерона фенилпропионат и тестостерона изокапронат начинают действовать примерно через сутки, действие продолжается до 2 нед.

Самый длительно действующий эфир — тестостерона капронат (до 3–4 нед).

Для приема внутрь разработано множество андрогенных средств, которые не подвергаются быстрой биотрансформации в печени. Более перспективны местеролон[®] и тестостерона ундеканат. Последний благодаря своей липофильности всасывается в составе хиломикронов в лимфатическую систему тонкой кишки, а затем через грудной лимфатический проток попадает в верхнюю полую вену (биодоступность — 45–48%). Местеролон[®] тоже обладает хорошей биодоступностью; он не превращается под действием ароматазы в эстрогены и, следовательно, увеличивает соотношение андрогены/эстрогены. Использование местеролон[®] и тестостерона ундеканата ограничено вследствие их невысокой андрогенной активности.

В плазме крови 98% тестостерона соединено с глобулином, связывающим половые гормоны.

Метаболиты андрогенов (глюкурониды и сульфаты) выводятся в основном с мочой.

Показания

Пролонгированные препараты эфиров тестостерона применяют для стимуляции развития ВПП у мальчиков с гипер- и гипогонадотропным гипогонадизмом. Лечение начинают при достижении возраста 13–13,5 года. Терапию можно начать раньше, если гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела и высокорослостью. Пролонгированные препараты эфиров тестостерона вводят внутримышечно каждые 3–4 нед. Для поддерживающей терапии можно использовать пероральные препараты эфиров тестостерона (тестостерона ундеканоат) и накожные препараты тестостерона (пластыри, гели).

Для инициации пубертата у подростков с гипогонадотропным гипогонадизмом целесообразно чередовать трехмесячный прием препаратов тестостерона с месячным курсом ХГЧ. Таким путем достигают удовлетворительного развития ВПП, костной и мышечной ткани, увеличения объема яичек.

Комбинированное применение препаратов тестостерона и ХГЧ позволяет добиться восстановления сперматогенеза у взрослых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом.

При возрастном гипогонадизме у мужчин предпочтительно применение лекарственных форм натурального тестостерона. Перед началом терапии необходимо исключить рак предстательной железы. Предпочтение отдают короткодействующим (трансдермальным, пероральным, буккальным), а не длительно действующим ЛС, так как последние нельзя быстро отменить при выявлении противопоказаний к терапии андрогенами.

Для лечения гинекомастии успешно применяют местеролон[®].

При транссексуализме типа «женщина–мужчина» до и после операции по изменению пола проводят терапию пролонгированными препаратами эфиров тестостерона.

Прием внутрь 30–50 мг ДГЭА улучшает настроение, самочувствие и сексуальную функцию у женщин с НН, длительно получающих глюкокортикоиды в больших дозах либо имеющих дефицит андрогенов вследствие физиологической или хирургической менопаузы.

Применение ДГЭА в качестве гормона против старения с позиций доказательной медицины неоправданно, несмотря на широкое распространение соответствующих пищевых добавок.

Классификация

Классификация андрогенных препаратов представлена в табл. 4-24.

Противопоказания

Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, печени и почек, рак предстательной железы, РМЖ.

Андрогены при беременности строго противопоказаны.

Таблица 4-24. Характеристики основных андрогенных препаратов

Способ введения	Химическое название, форма выпуска	Характеристика	Торговое название	Дозы
Внутримышечный	Тестостерона ципионат [®]	Препарат длительного действия. Создает депо, из которого препарат высвобождается в кровеносное русло. Вызывает выраженные колебания уровня андрогенов — эффект американских горок (сверхфизиологический уровень тестостерона в сыворотке крови в первые часы с постепенным снижением в последующие 10–14 дней)	Депо-тестостерона ципионат [®]	200–400 мг/сут каждые 3–4 нед
	Тестостерона энантат	То же	Тестостерон Деластерил [®] Тестовирон [®]	200–400 мг/сут каждые 2–4 нед
	Смесь эфиров тестостерона (пропионат, фенилпропионат, капронат, изокапронат)	То же	Сустанон 250 [®]	250 мг/сут каждые 3 нед
Пероральный	Тестостерона ундеканат	Препарат длительного действия. Обладает улучшенной фармакодинамикой, так как не вызывает пиковых концентраций тестостерона в сыворотке крови	Небидо*	1000 мг/сут каждые 10–12 нед
	Флуоксиместеролон [®]	Гепатотоксичен. В настоящее время его практически не применяют	Галотестин [®]	5–20 мг/сут
	Метилтестостерон	То же	Метандрен [®]	10–30 мг/сут

Продолжение табл. 4-24

Способ введения	Химическое название, форма выпуска	Характеристика	Торговое название	Дозы
	Тестостерона ундеканоат	Наиболее распространенный препарат тестостерона для приема внутрь. Не подвергается первичному печеночному метаболизму, так как всасывается в лимфатическую систему, минуя печень. Является достаточно мягким препаратом, используются в случаях начальных и минимальных проявлений возрастного андрогенного дефицита	Андриол ТК*	80–160 мг/сут в 2 приема
	Местеролон [®]	Химически модифицированный аналог дигидротестостерона. Не ароматизируется в эстрогены, поэтому предпочтителен для пациентов с ожирением, у которых андрогендефицитное состояние сопровождается гиперэстрогемией из-за повышения ароматазной активности в жировой ткани. В остальных случаях из-за отсутствия всех эффектов тестостерона не показан для постоянной терапии	Провирон [®] Вистинон [®] Вистимон [®]	25–75 мг/сут в 1–3 приема
	Тестостерон с циклодекстрином (буккальные таблетки)	Не нашел широкого применения	Стриант [®]	30 мг/сут в 3 приема
Подкожный	Тестостерон (импланты)	Препарат длительного действия. Введение импланта требует прокола кожи троакаром. Иногда происходит самоэкстракция импланта. Иногда возникает инфекция в месте инвазивного вмешательства	–	1200 мг/сут (6 цилиндров по 200 мг) каждые 6 мес

Окончание табл. 4-24

Способ введения	Химическое название, форма выпуска	Характеристика	Торговое название	Дозы
Трансдермальный	Тестостерон (пластыри мошоночные и накожные)	Удобны в применении. Хорошо воспринимаются пациентами. Создают эффективный уровень тестостерона в сыворотке крови. Возможно возникновение аллергических реакций и раздражения кожи. Нанесение мошоночных пластырей требует частого бритья мошоночной области	Андродерм [®] Тестодерм [®]	2,5–7,5 мг/сут 10–15 мг/сут
	Тестостерон (гель)	Удобен в применении. Хорошо воспринимается пациентами. Обладает улучшенной фармакодинамикой (равномерным высвобождением тестостерона из кожи, стабильной концентрацией в сыворотке крови). Возможно возникновение аллергических реакций и раздражения кожи. Возможен контакт геля с партнершей	Андрогель [®] Тестогель [®]	25–50 мг/сут
	Тестостерон (крем)	То же	Андромен [®]	20 мг/сут
	Дигидротестостерон (гель)	Вследствие отсутствия всех эффектов тестостерона использовать не рекомендуют	Андрактим [®]	25 мг/сут

Описание некоторых препаратов

Метилтестостерон — алкилированный препарат тестостерона, в настоящее время теряет свое значение в связи с высокой гепатотоксичностью.

Тестостерон (андриол ТК*) — препарат жирорастворимого тестостерона ундеканоата, разработан для приема внутрь. Наличие естественной молекулы тестостерона обеспечивает высокую безопасность и полный спектр андрогенной активности ЛС. Препарат лишен гепатотоксичности. Кроме того, благодаря уникальной фармакокинетике (транспорту через лимфатическую систему) андриол ТК* в терапевтических дозах не угнетает эндокринную функцию яичек и сперматогенез. К недостаткам препарата относят сравнительно слабое андрогенное действие, необходимость многократного приема.

Препараты эфиров тестостерона для парентеральной терапии (омнадрен-250*) наиболее распространены, так как их состав (комбинация эфиров тестостерона с разными периодами полураспада) обеспечивает быстрый и продолжительный андрогензаместительный эффект. Обычная схема применения — по 1 мл внутримышечно каждые 3 нед. Недостаток данных препаратов — возникновение супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в первые несколько дней после инъекции с последующим снижением концентрации гормона ниже нормальных значений в последние дни интервала между дозами.

Небидо* — препарат эфира тестостерона для парентерального введения. Средство не приводит к возникновению супрафизиологических пиков концентрации тестостерона и применяется внутримышечно каждые 3 мес.

Андрогель* — водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Препарат наносят на кожу ежедневно. При применении у мужчин с гипогонадизмом такая система трансдермальной доставки вещества восстанавливает концентрацию тестостерона до физиологической нормы. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать первичного метаболизма препарата в печени и инактивации, как это происходит при применении андрогенных препаратов для приема внутрь, а также позволяет имитировать циркадные ритмы высвобождения физиологического немодифицированного тестостерона. Постоянная, беспиковая концентрация тестостерона в плазме сохраняется в течение 24 ч.

Побочные эффекты

Образование угрей (вследствие стимуляции кожных сальных желез), увеличение массы тела, возникновение гинекомастии (зависит от способности андрогенов к ароматизации в эстрогены), повышение либидо — в начале лечения.

Повышение уровня гематокрита происходит лишь у предрасположенных к этому пациентов (например, с хроническими заболеваниями легких).

Задержка натрия и воды в организме будет ухудшать состояние только у пациентов с уже существующей ХСН или почечной недостаточностью. При избыточном приеме препаратов тестостерона эритроцитоз, периферические отеки и другие подобные эффекты могут развиваться у пациентов без предрасполагающих заболеваний.

У мужчин в возрасте старше 40 лет даже физиологическая концентрация тестостерона в крови в определенной степени предрасполагает к тестостеронзависимым заболеваниям предстательной железы (гиперплазии, раку).

Препараты тестостерона в физиологических дозах не влияют на концентрацию липидов крови.

Метилтестостерон, оксандролон[®] нередко вызывают нарушение функции печени, которое проявляется повышением печеночных ферментов, холестазом и даже развитием пелиоза печени (кист, заполненных кровью). Кроме того, они отрицательно влияют на липидный обмен: снижают уровень ЛПВП.

Взаимодействия

При одновременном приеме с ЛС, индуцирующими микросомальные ферменты печени (барбитуратами, рифампицином, карбамазепином, фенилбутазоном, фенитоином), возможно снижение активности андрогенных препаратов.

Эстрогены

Классификация

Натуральные эстрогены:

- эстрадиол;
- эфиры эстрогенов (эстрадиола бензоат, эстрадиола валерат, эстрадиола дипропионат, эстрадиола ундецилат);
- конъюгированные эстрогены (смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилинина);
- эстриол.

Синтетические эстрогены:

- этинилэстрадиол;
- местранол.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Эстрогены — гормоны стероидной структуры, оказывают влияние в результате взаимодействия со специфическими рецепторами, изменяя транскрипцию матричной РНК и синтез белков.

У девочек эстрогены отвечают за изменения, происходящие в пубертатном периоде, и за развитие ВПП. Эстрогены способствуют росту и развитию влагалища, матки и фаллопиевых труб, участвуют в развитии молочных желез, стимулируя рост протоков, стромы и накопление жировой ткани. Подмышечное и лобковое оволосение, пигментация в области половых органов тоже обусловлены действием эстрогенов.

У женщин эстрогены участвуют в контроле овуляции и подготавливают репродуктивные органы к оплодотворению и имплантации.

У мужчин эстрогены действуют на костную ткань, влияют на сперматогенез и контролируют поведенческие реакции.

По механизму отрицательной обратной связи препараты эстрогенов в составе комбинированных с прогестагенами контрацептивов подавляют выработку Гн-РГ, в результате происходит снижение синтеза гонадотропинов и отсутствует овуляторный пик ЛГ. Препараты эстрогенов увеличивают синтез прогестероновых рецепторов. Под влиянием прогестагенного компонента комбинированных оральных контрацептивов (КОК) цервикальная слизь становится более вязкой, плотной и препятствует прохождению сперматозоидов. В этом состоит синергизм между эстрогенами и прогестагенами в их контрацептивном действии в составе КОК.

У женщин в постменопаузе эстрогены снижают выраженность климактерических нарушений.

Эстрогены стимулируют синтез и сдерживают резорбцию костной ткани. Они увеличивают уровень триглицеридов, ЛПВП и снижают общий холестерин и ЛПНП, повышают насыщенность желчи холестерином, что связано с увеличением частоты образования камней в желчном пузыре у некоторых женщин, длительно применяющих эстрогены.

Эстрогены повышают синтез в печени белков плазмы, вследствие чего в плазме крови возрастает уровень кортизолсвязывающего глобулина (транскортина), тироксинсвязывающего глобулина и ГСПГ, участвующего в связывании эстрогенов и андрогенов. Эстрогены повышают синтез печенью фибриногена, VII, VIII, X и XI факторов свертывания, что приводит к повышенной свертываемости крови.

Влияние эстрогенов на другие процессы в организме:

- вызывают задержку жидкости и электролитов (главным образом, натрия) в организме, вследствие чего на фоне лечения эстрогенами могут появляться отеки и незначительно увеличиваться масса тела;
- обладают определенным кратковременным сосудорасширяющим действием, вероятно, вследствие активации продукции оксида азота и простациклина в эндотелии сосудов;
- стимулируют синтез эндотелия и ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

В табл. 4-25 представлены различия между эстрогенами, обуславливающие их выбор в той или иной ситуации.

Фармакокинетика

Натуральные эстрогены (эстрадиол, эстрон и эстриол) внутрь применяют редко вследствие низкой биодоступности и быстрого разрушения в печени при первом прохождении. Пероральное использование эстрадиола ограничено в основном ЗГТ в постменопаузе (в данный период необходимы относительно низкие дозы эстрогенов).

Таблица 4-25. Фармакологические эффекты препаратов эстрогенов

Эффект	Этинил-эстрадиол	Конъюгированные эстрогены	Эстрадиол	Эстриол
Пролиферация эпителия влагалища	+++	+++	+++	+++
Пролиферация эндометрия	+++	+	++	+
Снижение синтеза гонадотропинов	+++	+	+ / ++	+ / -
Повышение связывающих белков крови	+++	+	+	-
Повышение свертывающих факторов	+++	+	+	-
Климактерические жалобы	+++	++	++	+
Влияние на костную ткань	+	+	+	-

Синтетические эстрогены (ЗГТ и противозачаточные средства) чаще применяют внутрь.

Для внутримышечного применения доступны водные или масляные растворы эфиров эстрадиола и эстрона. Масляные растворы всасываются медленно, что обеспечивает их длительное действие и позволяет вводить препарат 1 раз в несколько недель.

Существуют лекарственные формы эстриола (крем и свечи) для влагалищного введения.

При приеме внутрь препаратов эстрадиола в плазме крови определяют повышенный по сравнению с эстрадиолом уровень эстрона, а при влагалищном, трансдермальном или внутримышечном введении, наоборот, в плазме крови определяют повышенный по сравнению с эстроном уровень эстрадиола.

Трансдермальный путь введения (сменный пластырь или гель) обеспечивает контролируемый и более постоянный по сравнению с оральными формами уровень эстрогенов в крови.

В плазме крови происходит связывание эстрогенов с белками. Натуральные эстрогены связываются преимущественно с ГСПГ, а синтетические — с альбумином и лишь в малых количествах с ГСПГ и транскортином. Свободные эстрогены быстро покидают плазму крови и распределяются по органам и тканям.

Инактивация эстрогенов происходит в печени. Большая часть метаболитов выводится из организма с мочой, меньшая — с желчью.

Эстрогены подвергаются также энтерогепатической рециркуляции. Часть конъюгатов, поступающих с желчью в кишечник, под действием ферментов кишечной микрофлоры подвергается гидролизу, в результате чего метаболиты стероидов снова по-

ступают в кровь. Это необходимо учитывать при одновременном приеме антибактериальных средств, подавляющих кишечную флору и в результате ослабляющих действие эстрогенов (например, их контрацептивный эффект).

Показания

- Чаще всего — гормональная контрацепция и ЗГТ (у женщин в постменопаузе, при посткастрационном синдроме, гипер- и гипогонадотропном гипогонадизме).
- Инициация пубертатного периода у девочек с гипогонадизмом.

В постменопаузе для снижения риска гиперплазии и рака эндометрия используют комбинацию натуральных эстрогенов с прогестагенами. Женщинам после гистерэктомии показано назначение ЛС, содержащих чистые эстрогены.

Протективный эффект ЗГТ в отношении сердечно-сосудистых заболеваний подвергают сомнению. Препараты для ЗГТ не рекомендуют применять в целях первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин без менопаузальных симптомов.

В настоящее время основные показания для ЗГТ у женщин в постменопаузе (при отсутствии противопоказаний) — выраженные вазомоторные, вегетативные и эмоционально-психические расстройства, приводящие к снижению качества жизни пациентов, выраженные симптомы атрофии влагалища. При этом ЗГТ рекомендуют применять не более 5 лет после наступления менопаузы, а при снижении выраженности вышеперечисленных симптомов лечение можно постепенно отменить еще раньше.

Препараты эстрогенов значительно снижают выраженность остеопороза и частоту переломов у женщин в постменопаузе, но несмотря на это постменопаузальный остеопороз больше не считают показанием к ЗГТ у женщин без менопаузальных симптомов. С одной стороны, существуют эффективные альтернативные ЛС (бисфосфонаты и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов), с другой — польза ЗГТ в отношении профилактики и лечения остеопороза превышает риск развития вышеуказанных заболеваний.

Инициацию пубертатного периода у девочек с гипергонадотропным гипогонадизмом (например, при синдроме Шерешевского–Тернера) и гипогонадотропным гипогонадизмом (при гипопитуитаризме, синдроме Кальмана и др.) проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует в 13–14 лет. Обычно сначала назначают этинилэстрадиол. Доза не должна превышать 0,1 мкг/кг в сутки в течение первых 6 мес, затем ее можно увеличить до 0,2–0,3 мкг/кг. В указанной дозе этинилэстрадиол способствует развитию молочных желез и индукции менархе.

В последние годы для инициации пубертатного периода у девочек с гипогонадизмом все более широкое применение на-

ходят препараты конъюгированных эстрогенов и производные β -эстрадиола. Конъюгированные эстрогены назначают внутрь в дозе 0,3 мг/сут. Через 9–12 мес дозу постепенно увеличивают. Возможно также наружное применение эстрогенсодержащих гелей.

Через год монотерапии эстрогенами переходят к циклической ЗГТ эстроген-прогестагеновыми препаратами (содержащими натуральные эстрогены). Гонадотропины или аналоги Гн-РГ дополнительно назначают при гипогонадотропном гипогонадизме, если женщина планирует беременность.

Девочкам с функциональной задержкой пубертатного периода гормональную терапию назначают редко. Однако возможно применение коротких курсов (3 мес) препаратов этинилэстрадиола.

При конституциональной высокорослости эстрогены назначают в пубертатном периоде вплоть до закрытия зон роста для уменьшения конечного роста.

При транссексуализме типа «мужчина–женщина» (М–Ж-трансформация) до операции по удалению мужских половых органов используют комбинированную терапию эстрогенами и ципротероном, а после вмешательства назначают терапию синтетическими эстрогенами (этинилэстрадиолом).

Противопоказания

По рекомендациям ВОЗ: тромбозы, тромбозы глубоких вен, сосудистые заболевания, АГ, ИБС, инсульт в анамнезе, осложненный СД, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, вагинальные кровотечения неясной этиологии, тяжелые нарушения функций печени, цирроз, острый вирусный гепатит, головные боли с выраженной локальной неврологической симптоматикой, активное курение (более 10–12 сигарет в день) в возрасте старше 35 лет, так как при этом резко возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Применение эстрогенов во время беременности противопоказано.

Прием эстрогенов в составе КОК может ухудшать качество и уменьшать количество грудного молока, при этом активные вещества КОК могут выделяться с грудным молоком.

С осторожностью назначают препараты эстрогенов пациенткам с нарушениями функций печени, почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, бронхиальной астмой, эпилепсией, порфирией, гиперкальциемией, с повышенным риском тромбообразования (ожирением, варикозной болезнью, травмой, иммобилизацией).

Побочные эффекты

Отмечают болезненность молочных желез, тошноту, головную боль, изменение настроения, межменструальные кровянистые выделения, задержку натрия и воды, появление отеков и увеличение массы тела.

Эстрогены могут повышать риск развития рака эндометрия, поэтому при длительном применении их необходимо назначать в комбинации с прогестагенами. Длительный прием эстрогенов увеличивает риск развития РМЖ, поэтому всем женщинам, принимающим эстрогены, необходимо проводить регулярное обследование молочных желез.

При применении эстрогенов возрастает риск развития желчно-каменной болезни, так как эстрогены повышают насыщаемость желчи холестерином.

Эстрогены повышают риск развития тромбозов и тромбоэмболий. Степень риска зависит от дозы: при применении синтетических эстрогенов степень риска выше, чем при применении натуральных эстрогенов. При возникновении данных осложнений терапию эстрогенами следует прекратить. Прием эстрогенсодержащих препаратов рекомендуют отменить по крайней мере за 1 мес до планового хирургического вмешательства, в период длительной иммобилизации для исключения риска развития тромбоза.

Взаимодействия

Индукторы печеночного метаболизма — рифампицин, некоторые противосудорожные ЛС (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), фенацетин, некоторые транквилизаторы (мепробамат, хлордиазепоксид) — увеличивают метаболизм этинилэстрадиола и в результате снижают его эффект (при использовании КОК возрастает частота межменструальных кровянистых выделений, возможно наступление нежелательной беременности).

Антибиотики широкого спектра действия (ампициллин, тетрациклины, хлорамфеникол, неомицин) при длительности приема более 10–14 дней подавляют нормальную микрофлору кишечника, в результате происходит нарушение энтерогепатической циркуляции синтетического эстрогена и снижается его эффективность (в том числе при контрацепции).

Эстрогены снижают эффект непрямых антикоагулянтов вследствие антагонистического действия на факторы свертывания крови.

Задерживая воду и натрий в организме, эстрогены снижают действие гипотензивных средств. Уменьшение активности отдельных транквилизаторов (лоразепама, оксазепамы) обусловлено усилением их печеночного метаболизма под действием эстрогенов. Эстрогены также увеличивают концентрацию тироксинсвязывающего глобулина в сыворотке крови, поэтому иногда необходимо увеличить дозу тироксина, назначенного для коррекции гипотиреоза.

Этинилэстрадиол может увеличивать эффект ряда препаратов, снижая их печеночный клиренс, например, усиливают терапевтические и токсические эффекты преднизолона; в таких случаях необходима коррекция дозы последнего.

При одновременном приеме больших доз алкоголя уровень эстрогенов в крови повышается в 3 раза. По-видимому, это связа-

но с замедлением метаболизма эстрадиола, поэтому употребление больших доз алкоголя на фоне приема эстрогенов не рекомендуют.

Гестагены

Классификация

Натуральные — прогестерон.

Синтетические.

- Производные 19-нортестостерона:
 - ✦ производные эстра — норэтистерон, норэтинодрел;
 - ✦ производные гонана — норгестрел, левоноргестрел, дезогестрел, гестоден, норгестимат.
- Производные 17-гидроксипрогестерона — дидрогестерон, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, медрогестон.
- Гибридные — диеногест, дроспиренон, номегестрол, промегестон.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Основные фармакологические эффекты прогестерона.

- Секреторная трансформация пролиферирующего под влиянием эстрогенов эндометрия.
- Регуляция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы по механизму обратной связи.
- Образование густой и вязкой цервикальной слизи.
- Снижение активности гладкой мускулатуры матки и половых путей.
- Подъем базальной температуры во 2-й фазе менструального цикла.
- Стимуляция роста молочных желез, подготовка их к секреции.
- Влияние на обменные процессы в организме женщины (преобладают катаболические эффекты).
- Антиминералокортикоидное действие.
- Антиэстрогенное действие.

Фармакологическая активность синтетических гестагенов представлена в табл. 4-26.

Таблица 4-26. Фармакологическая активность гестагенов

Гестаген	Активность					
	гестаген-ная	эстроген-ная	антиэстроген-ная	андроген-ная	антиандрогенная	глюкокортикоидная
Прогестерон	1	–	+	–	–	–
Дидрогестерон	4	–	+	–	–	–
Медроксипрогестерона ацетат	4	–	+	±	±	+

Гестаген	Активность					
	гестаген- ная	эстроген- ная	антиз- строген- ная	андроген- ная	антиан- дрогенная	глюкокор- тикоидная
Ципротерон	4	—	+	—	+++	+
Медрогес- стон	4	—	+	—	±	—
Норэтисте- рон	4	+	++	++	—	—
Левонорге- стрел	6	—	+++	+++	—	—
Дезогестрел	8	—	++	+	—	—
Гестоден	9	—	++	+	—	—
Норгести- мат	6	—	++	+	—	—
Промеге- стон	6	—	+	—	—	—
Диеногест	4	—	—	—	+	—
Дроспире- нон	4	—	+	—	++	—

Примечание: «—» — отсутствие активности; «±» — слабая активность; «+» — умеренная активность; «++» — сильная активность; «+++» — очень сильная активность.

Гестагены могут, особенно назначенные длительно и в больших дозах производные 19-НС, неблагоприятно влиять на метаболизм липидов. Производным 17-гидроксипрогестерона это свойственно в меньшей степени.

Антиандрогенная активность ципротерона ацетата, дроспиренона и диеногеста обусловлена несколькими механизмами:

- блокированием выработки гонадотропинов гипофизом, что приводит к уменьшению синтеза андрогенов;
- прямым блокированием андрогенных рецепторов;
- ингибированием активности 5α -редуктазы, переводящей тестостерон в более активный дигидротестостерон;
- в сочетании с этинилэстрадиолом — повышением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), и отсутствием вытеснения андрогенов из связи с ГСПГ.

Гибридные гестагены объединили преимущества 19-НС и производных прогестерона. Для 19-НС характерны высокая биодоступность при приеме внутрь, короткий $T_{1/2}$, выраженное действие на гестагеновые рецепторы эндометрия, надежное подавление овуляции, хороший контроль менструального цикла при комбинации с этинилэстрадиолом. Преимущества производных прогестерона заключены в отсутствии андрогенного эффекта, наличии антиандрогенной активности, умеренном антигонадотропном действии, минимальном влиянии на показатели обмена веществ и минимальной способности к связыванию с ГСПГ.

Фармакокинетика**Таблица 4-27.** Фармакокинетика гестагенов (по И.Л. Асецкой, Ю.Б. Белоусову, 2006)

Гестаген	Биодоступность, %	Метаболизм	Период достижения максимальной концентрации	Период полувыведения	Путь элиминации
Прогестерон	–	В печени	1–4 ч	<1 ч	Почечный
Медроксипрогестерона ацетат (внутрь)	–	В печени	2–4 ч	30 ч	Почечный
Медроксипрогестерона ацетат (внутримышечно)	–	Нет пресистемного метаболизма	3 нед	50 дней	Почечный
Мегестрол ацетат	–	В печени	2–3 ч	38–40 ч	Почечный
Норэтистерон	64	Выражен пресистемный метаболизм	1,2–2 ч	6–12 ч	Почечный
Левоноргестрел	89	Нет пресистемного метаболизма	0,5–1,4 ч	13–24 ч	Почечный
Гестоден	99	В печени	1,7 ч	10 ч	Почечный
Дезогестрел	76	Активная форма — 3-кетодезогестрел	1,6 ч	12,6 ч	Почечный
Диеногест	96	Нет пресистемного метаболизма	1–2 ч	6,5–12 ч	–

Всасывание натурального прогестерона в ЖКТ происходит плохо, поэтому в настоящее время его применяют в микронизированной форме.

Все производные 19-НС связываются с ГСПГ, следовательно, могут вытеснять тестостерон из связи с транспортным белком, чем отчасти обусловлена их андрогенная активность.

Выведение производных 17-гидроксипрогестерона происходит медленнее по сравнению с производными 19-НС.

Показания

В составе КОК синтетические гестагены разных групп сочетают с этинилэстрадиолом. Контрацептивы, содержащие небольшие дозы гестагенов (мини-пили), рекомендованы женщинам с противопоказаниями к эстрогенам, женщинам после 40 лет и в период лактации (так как мини-пили не влияют на количество и качество молока). Пролонгированным действием обладают инъекционные препараты медроксипрогестерона ацетата (150 мг вводят внутримышечно, контрацептивный эффект сохраняется в

течение 3 мес) и подкожные импланты левоноргестрела (продолжительность действия — до 5 лет).

При ЗГТ в постменопаузе гестагены добавляют к натуральным эстрогенам женщинам с интактной маткой для защиты эндометрия от пролиферативного действия эстрогенов, предотвращая развитие гиперплазии и рака эндометрия. После гистерэктомии добавлять гестагены к ЗГТ эстрогенами нецелесообразно. ЗГТ не рекомендуют проводить более 5 лет после наступления менопаузы. Гестагены при ЗГТ назначают в циклическом (то есть в течение последних 10–12 дней цикла) или непрерывном (то есть в течение всех 28 дней) режиме. При циклическом режиме соблюдают принцип минимальной дозы гестагена, но у 85–90% женщин наблюдают менструальноподобную реакцию. При непрерывном режиме общая доза гестагена выше, но у большинства женщин наступает аменорея. Выбор препарата для ЗГТ осуществляют с учетом типа гестагена, длительности постменопаузы и желания женщины иметь или не иметь менструальноподобную реакцию.

Через год монотерапии эстрогенами у девочек с гипергонадотропным (например, при синдроме Шерешевского–Тернера) или с гипогонадотропным (при гипопитуитаризме, синдроме Кальмана и др.) гипогонадизмом переходят к циклической терапии эстроген-прогестагеновыми препаратами для заместительной терапии. Гонадотропины или аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона дополнительно назначают при гипогонадотропном гипогонадизме в случае, если женщина планирует беременность.

При транссексуализме типа «мужчина–женщина» (М–Ж-трансформация) до операции по удалению мужских половых органов используют комбинированную терапию эстрогенами и ципротерона ацетатом.

Гестагены с антиандрогенными свойствами назначают в составе КОК (в сочетании с этинилэстрадиолом) женщинам, страдающим андрогенозависимыми заболеваниями (акне, гирсутизмом, себореей, андрогенной алопецией, СПКЯ). Самым выраженным лечебным эффектом обладает ципротерон. Однако повышенная частота тромбозов на фоне приема комбинации «ципротерон + этинилэстрадиол» по сравнению с другими КОК заставляет относиться к ней с осторожностью. Через 3–4 мес после клинического улучшения симптомов гиперандрогении КОК с ципротероном следует заменить на другой.

Кроме того, ципротерон назначают детям с ВДКН (с дефицитом 21-гидроксилазы и 11 β -гидроксилазы) для улучшения речевого прогноза в рамках комбинированной терапии, включающей традиционные глюко- и минералокортикоиды.

Противопоказания

- Заболевания печени;
- острый тромбоз, тромбоз или тромбоземия;

- беременность (однако прогестерон можно применять у беременных при недостаточности желтого тела и угрозе прерывания беременности в I триместре);
- маточные кровотечения неясного генеза (использование гестагенов может задержать своевременную диагностику основного заболевания, включая злокачественные опухоли органов малого таза);
- повышенная чувствительность к гестагенам;
- гормонально-зависимые опухоли (РМЖ, опухоли органов малого таза).

При ряде заболеваний (бронхиальной астме, тяжелой АГ и ХСН, эпилепсии, мигрени) перед назначением гестагенов необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск.

При почечной недостаточности гестагены могут дополнительно увеличить задержку жидкости.

Не рекомендуют назначать гестагены при тяжелых формах СД, особенно при развитии микро- и макроангиопатий.

У больных с гиперлипидемией гестагены, особенно с андрогенной активностью, создают проблемы с контролем уровня холестерина.

Побочные эффекты

- «Прорывные» маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения.
- Нередко после прекращения приема гестагенов диагностируют аменорею (отсутствие менструаций в течение 6 мес). Иногда происходит спонтанное восстановление менструального цикла через 12 мес с полной нормализацией репродуктивной функции.
- Гестагены (высокие дозы мегестрола) могут нарушать толерантность к глюкозе у женщин, уже имеющих нарушения углеводного обмена и/или наследственную предрасположенность к ним. Мини-пили не влияют на углеводный обмен.
- Редко наблюдают галакторею, кожную сыпь, депрессии. Развитие депрессий связывают с изменением метаболизма триптофана под влиянием гестагенов. В таких случаях показан дополнительный прием витамина В₆ или переход на препарат, содержащий другой гестагенный компонент.
- Достаточно редко при использовании гестагенов возникают тромбозы и тромбозы (как правило, на фоне высоких доз — обычно при лечении злокачественных опухолей).
- При назначении высоких доз медроксипрогестерона ацетата возможно развитие симптомов гиперкортицизма (лунообразное лицо, увеличение массы тела).
- Использование имплантов левоноргестрела может привести к возникновению головной боли (у 24% женщин), изменению настроения и нервозности у 16%, увеличению яичников и развитию кист (у 10%). Последняя нежелательная реак-

ция проходит, как правило, самостоятельно и редко требует хирургического лечения.

В местах инъекций или имплантации гестагенов иногда появляются боль, покраснение, раздражение.

Взаимодействия

Препараты, индуцирующие ферменты печени (карбамазепин, фенobarбитал, фенитоин, рифампицин и рифабутин), могут существенно уменьшать эффект большинства гестагенов, усиливая их метаболизм в печени.

Фенитоин и рифампицин увеличивают концентрацию ГСПГ в сыворотке, что приводит к уменьшению свободной фракции гестагенов и снижает их эффект.

ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН

ЛС, влияющие на фосфорно-кальциевый обмен, в клинической практике используют главным образом в качестве патогенетической терапии остеопороза.

Препараты витамина D и кальция используют при гипопаратиреозе, синдроме Фанкони, гипофосфатемической витамин D-резистентной остеомаляции и др.

Бисфосфонаты — препараты выбора для лечения болезни Педжета (деформирующего остеоита) и гиперкальциемии различного генеза.

Препараты витамина D

Под термином «витамин D» объединены две природные формы витамина D: D₂ (эргокальциферол) и D₃ (колекальциферол), а также их структурные аналоги и активные метаболиты.

Классификация

По уровню биологического действия:

- Обладающие умеренной активностью:
 - ✦ нативный витамин D₃ (колекальциферол);
 - ✦ нативный витамин D₂ (эргокальциферол);
 - ✦ аналог витамина D₂ (дигидротахистерол).
- Обладающие высокой активностью (активные метаболиты витамина D₃):
 - ✦ кальцитриол [1 α ,25-(OH)₂D₃];
 - ✦ альфакальцидол [1 α -(OH)D₃];
 - ✦ кальципотриол.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты витамина D превращаются в кальцитриол (1 α ,25-(OH)₂D₃, или D-гормон), который связывается с витамин D-рецепторами в органах-мишенях, что обуславливает следующие эффекты:

- усиление всасывания кальция в кишечнике (за счет повышения образования внутри энтероцитов кальцийсвязывающих белков, ответственных за его транспорт);
- угнетение повышенной костной резорбции;
- нормализацию процессов костного ремоделирования и вымывания кальция из костей;
- подавление секреции ПТГ;
- улучшение нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц, а также координации движений.

Фармакокинетика

Нативные витамины D_2 и D_3 всасываются в верхнем отделе тонкого кишечника, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, в печень и далее в кровеносное русло. Их максимальная концентрация в сыворотке крови отмечается в среднем через 12 ч после приема однократной дозы и возвращается к исходному уровню через 72 ч. На фоне длительного применения (особенно в больших дозах) выведение этих ЛС значительно замедляется и может достигать многих месяцев, что объясняют возможностью депонирования витаминов D_2 и D_3 в жировой и мышечной тканях. Витамин D экскретируется с желчью в виде метаболитов.

После приема внутрь кальцитриол быстро всасывается в тонком кишечнике. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови наблюдается через 2–6 ч и существенно снижается через 4–8 ч. $T_{1/2}$ составляет 3–6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 сут. Кальцитриол не требует превращения в активную форму и уже через 2–6 ч вызывает повышение кишечной абсорбции кальция. Препарат выводится с желчью и вовлекается в энтерогепатическую циркуляцию.

Альфакальцидол после приема внутрь быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови — 8–18 ч. В печени происходит быстрая биотрансформация альфакальцидола в активный метаболит витамина D_3 — кальцитриол. В отличие от природного витамина D биотрансформация альфакальцидола происходит главным образом в печени, а не в почках, что позволяет использовать его у пациентов с почечной патологией, в том числе у лиц пожилого возраста. Дальнейшие этапы фармакокинетики и метаболизма альфакальцидола сходны с таковыми у кальцитриола.

Показания

Витамин D оказывает профилактический и лечебный эффект при остеопорозе (сенильном, постменопаузальном и др.), остеопеническом синдроме после хирургического лечения первичного гиперпаратиреоза, остеопатии вследствие ХПН, гипопаратиреозе, остеопорозе на фоне СД, остеопорозе и остеомалации на фоне заболеваний ЖКТ и различных вариантов мальабсорбции, синдро-

ме Фанкони и гипофосфатемической витамин D-резистентной остеомалации. Кроме того, препараты витамина D используют для лечения и профилактики рахита, лечения остеомалации, при замедленном образовании костной мозоли после перелома.

В настоящее время рекомендуют потребление нативного витамина D в пожилом возрасте 700–800 МЕ/сут в сочетании с минимум 1200 мг/сут кальция (с пищей или в составе препаратов). Меньшие дозы витамина D неэффективны.

Дозы витамина D более 2000 МЕ/сут считают токсическими.

Следует учитывать, что витамин D содержится в некоторых продуктах. Например, содержание витамина D в молоке примерно 100 МЕ в 200 мл.

Препараты витамина D в вышеуказанных дозах рекомендуют всем больным остеопорозом, потребляющим с пищей менее 400 МЕ/сут витамина. Оптимально использование комбинированных препаратов, содержащих кальций (обычно в соотношении 500–600 мг кальция на 200 МЕ витамина D).

Традиционно целевая концентрация 25-(ОН)D₃ в крови более 20 нг/мл.

Использование активных метаболитов витамина D (кальцитриола и альфакальцидола) ограничено риском гиперкальциемии и гиперкальциурии.

Стартовая доза кальцитриола — по 0,25 мкг 2 раза в сутки, альфакальцидола — 0,5–1,0 мкг/сут в 1–2 приема в сочетании с 1000 мг/сут кальция. В течение первых 2 мес терапии необходимо каждые 2 нед контролировать уровень кальция и креатинина в крови, а также уровень кальция в моче. При выявлении гиперкальциемии, гиперкальциурии [>350 мг/сут ($>8,7$ ммоль/сут)] или азотемии следует снизить дозу кальция до 600 мг/сут. Если указанные нежелательные явления сохраняются, дозу кальцитриола снижают в 2 раза.

Кальцитриол после приема внутрь активизирует абсорбцию кальция в течение первых нескольких часов, однако из-за короткого периода полувыведения его назначают 2–3 раза в сутки.

Альфакальцидол начинает действовать медленнее, однако его действие продолжительнее, что позволяет применять препарат 1–2 раза в день. Его можно использовать у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженными функциями почек.

Терапию препаратами витамина D проводят, как правило, в течение длительного времени (1–3 года).

Витамин D можно комбинировать практически со всеми основными группами ЛС, применяемыми для лечения остеопороза.

Противопоказания

Индивидуальная гиперчувствительность, гиперкальциемия, гиперфосфатемия (за исключением случаев гипопаратиреоза) и гипермагниемия.

Побочные эффекты

Гиперкальциемия и гиперфосфатемия, что вызвано усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора и проявляется недомоганием, слабостью, сонливостью, головными болями, тошнотой, сухостью во рту, запором или диареей, дискомфортом в эпигастральной области, болями в мышцах и суставах, кожным зудом, сердцебиениями.

При применении в высоких дозах витамин D накапливается в организме (в жировой и мышечной тканях), что повышает риск развития гиперкальциемии и гиперкальциурии (проявления интоксикации витамином D).

Взаимодействия

У пациентов, получающих сердечные гликозиды, увеличивается риск сердечных аритмий (вследствие гиперкальциемии). В таких случаях необходим контроль за уровнем кальция в крови.

Противосудорожные (барбитураты, фенитоин), а также другие ЛС, повышающие активность печеночных ферментов, способны ослаблять действие препаратов витамина D, поэтому может возникать необходимость увеличения их дозы.

Риск развития гиперкальциемии повышается у пациентов, получающих одновременно с активными метаболитами витамина D препараты кальция или тиазидные диуретики, что требует индивидуального подбора дозы ЛС.

Всасывание препаратов витамина D может снижаться при одновременном применении с минеральными маслами (вазелиновым маслом), а также холестирамином, холестиполом, сукральфатом, большими дозами антацидных средств, включающих соединения алюминия.

При одновременном применении препаратов витамина D и магнийсодержащих антацидов или слабительных средств повышается риск развития гипермагниемии, особенно у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе.

Препараты кальция

Группы ЛС, содержащих соли кальция:

- монокомпонентные препараты различных солей кальция;
- двухкомпонентные формы, включающие наряду с солями кальция разные дозировки витамина D₃ (либо витамина С);
- поливитаминные прописи с минеральными добавками.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Ионы кальция активируют пластическую функцию остеобластов и остеоцитов, участвуют в формировании костной ткани и тканей зубов, составляют минеральную основу скелета, обеспечивая их прочность и твердость. Кальций играет ключевую роль в ряде функций организма человека:

- делении и дифференцировке клеток;
- высвобождении медиатора из окончаний эфферентных нервов в синаптическую щель и проведении нервных импульсов;

- цикле «сокращение–расслабление» (вместе с тропонином) гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры;
- деятельности нейросекреторных органов;
- процессе свертывания крови;
- трансмембранных ионных реакциях с участием селективных кальциевых каналов;
- регуляции проницаемости клеточных мембран и активности многих ферментов и других белковых, а также небелковых биологически активных веществ.

Препараты кальция снижают проницаемость тканей, оказывают противоотечное, противовоспалительное, противоаллергическое, гемостатическое действие, ингибируют активность остеокластов и снижают резорбцию костной ткани, активируют ретикулоэндотелиальную систему, фагоцитарную функцию лейкоцитов и повышают сопротивляемость организма.

Фармакокинетика

Кальций всасывается и в тонком, и в толстом кишечнике с помощью двух механизмов: активной абсорбции и пассивной диффузии (с участием которой всасывается $\geq 10\%$ кальция). Всасывание зависит от рН желудочного сока. Блокаторы H_2 -рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, могут оказывать негативное влияние на всасывание кальция. При большом содержании фосфора и жиров образуются нерастворимые соединения кальция, которые плохо всасываются. Всасывание солей кальция уменьшается при потреблении таких продуктов, как шпинат, ревень, отруби, зерновые блюда. У лиц пожилого возраста с пониженной желудочной секрецией всасывание карбоната кальция снижается, а лактата кальция — не меняется. Основным биорегулятором всасывания кальция считают витамин D, повышающий всасывание кальция из ЖКТ.

В крови половина кальция находится в ионизированном виде и половина — в соединении с белками плазмы (в основном с альбуминами) и в форме плоходиссоциирующих неорганических и органических соединений.

Депонирование (в костной ткани) и мобилизация кальция из депо регулируется гормонами ЩЖ (кальцитонин) и окологлобидных желез (ПТГ).

Сдвиг рН плазмы в щелочную сторону уменьшает количество ионизированной формы, а в кислую — увеличивает.

Одна часть кальция выводится почками с мочой, другая экскретируется в кишечник с желчью и панкреатическим секретом.

Витамин D усиливает процесс активной реабсорбции кальция в почках, уменьшая его выделение с мочой.

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой.

Показания

Для профилактики и лечения гипокальциемических состояний, в том числе остеопороза, применяют моно- (кальций) и двухкомпонентные (кальций + витамин D_3 , кальций + витамин С)

ЛС, содержащие высокие дозы кальция. В составе отдельных ЛС, используемых для лечения остеопороза, соли кальция комбинируют с фторидами.

Таблица 4-28. Содержание кальция (элемента) в различных солях кальция

Соль кальция	Содержание кальция (элемента), мг на 1 г соли
Кальция карбонат	400
Хлорид кальция	270
Кальция цитрат	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90
Фосфат кальция двухосновной ангидрид	290
Фосфат кальция двухосновной дигидрид	230
Фосфат кальция трехосновной	400

Соли кальция особенно эффективны для профилактики остеопороза у лиц с исходно низким потреблением этого элемента. Важно отметить, что соли кальция (независимо от источника их поступления) эффективно влияют на состояние костной ткани (у лиц со сниженной МПКТ или установленным остеопорозом) только при поступлении их в организм в количестве не менее 1500 мкг/сут (в пересчете на элементарный кальций) и в сочетании с адекватной физиологической дозой витамина D₃ (800 МЕ).

Прием препаратов кальция после прекращения терапии антиостеопоретическими средствами позволяет затормозить нередко наблюдаемое реактивное усиление костной реабсорбции (феномен рикошета).

Противопоказания

- Гиперкальциемия.
- Склонность к тромбозам.
- Распространенный атеросклероз.
- Фибрилляция желудочков.
- Применение сердечных гликозидов.

Препараты кальция следует с осторожностью применять при аритмии, ИБС, выраженной гипертензии, в старческом возрасте.

У пациентов с умеренно выраженными нарушениями функций почек, а также при наличии в анамнезе указаний на мочекаменную болезнь необходим регулярный контроль экскреции кальция с мочой в целях коррекции дозы препаратов кальция или отмены лечения ими. Кроме того, больным со склонностью к образованию мочевого камня рекомендуют увеличить прием жидкости.

Побочные эффекты

Возможны боли в подложечной области, изжога.

Подкожное или внутримышечное введение может вызвать некроз тканей и абсцесс. При слишком быстром внутривенном

введении возможно появление металлического привкуса во рту, чувства жара, гиперемии лица, брадикардии, гипотонии и даже фибрилляции желудочков.

Повышенное содержание кальция в крови (гиперкальциемия) проявляется запором, жаждой, полиурией, спутанностью сознания.

Взаимодействия

В связи с риском развития гиперкальциемии у больных, принимающих препараты сердечных гликозидов, могут появиться сердечные аритмии. В таких случаях необходим контроль за уровнем кальция в крови.

Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой, поэтому следует учитывать риск развития гиперкальциемии при одновременном назначении их с препаратами кальция.

Препараты кальция нельзя принимать совместно с карбонатами, салицилатами, сульфатами, так как эти соединения образуют нерастворимые или труднорастворимые соли кальция.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, могут оказывать негативное влияние на всасывание кальция.

Препараты кальция снижают эффект верапамила и атенолола.

Бисфосфонаты

По своей структуре схожи с эндогенным пирофосфатом: они способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани.

Этидронат, клодронат и тилудронат относятся к I поколению бисфосфонатов.

Новое поколение бисфосфонатов, содержащих атом азота, — аминобисфосфонаты (алендронат, ризендронат и др.).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Тормозят резорбтивную активность остеокластов, увеличивают количество остеобластов в губчатой и кортикальной кости, при этом восстанавливается объем остеонной ткани, увеличивается объем губчатой кости.

Фармакокинетика

Плохо всасываются в ЖКТ; абсорбция при приеме пищи уменьшается, поэтому таблетированные ЛС следует принимать натощак минимум за 30 мин до еды, запивая водой (1 стакан).

Часто применяют растворы бисфосфонатов для внутривенного введения.

Выведение бисфосфонатов осуществляется в две фазы: 1-я — быстрая (обычно несколько часов) и 2-я — медленная (несколько дней, а у некоторых ЛС — несколько лет). Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением ЛС из костей. Бисфосфонаты не метаболизируются, поэтому выводятся с мочой практически в неизменном виде (табл. 4-29).

Таблица 4-29. Некоторые фармакокинетические параметры бисфосфонатов

Лекарственное средство	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения
Алендроновая кислота	78	Около 10 лет*
Золедоновая кислота	22	0,23–1,75 (167*) ч
Ибандоновая кислота	Нет данных	10–16 ч
Клодроновая кислота	Нет данных	13 (несколько лет*)
Памидоновая кислота	Нет данных	21–35 ч
Ризедоновая кислота	24	1,5 (480*) ч
Тилудоновая кислота	90	150* ч
Этидроновая кислота	Нет данных	1–6 ч

* Период полувыведения из костей.

Показания

Назначение бисфосфонатов для профилактики постменопаузального остеопороза в настоящее время оправдано только у женщин с высоким риском развития остеопороза (см. «Остеопороз»). С этой целью используют алендронат или ризендронат в дозе 35 мг/нед или 5 мг/сут.

В лечении постменопаузального остеопороза бисфосфонаты относят к препаратам первой линии. Оптимальное подавление костной резорбции и увеличение МПКТ при минимальных побочных эффектах достигается на фоне приема алендроната (70 мг/нед или 10 мг/сут) или ризендроната (35 мг/нед или 5 мг/сут).

Алендронат считается эффективнее ризендроната, но при рефлюкс-эзофагите или язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ризендронат предпочтительнее.

Внутривенные формы бисфосфонатов используют при непереносимости пероральных форм или невозможности соблюдения условия их приема (например, соблюдать вертикальное положение в течение 30–60 мин после приема препарата).

Новым бисфосфонатом, одобренным для профилактики и лечения остеопороза, стал ибандронат (для приема внутрь – 150 мг).

В настоящее время завершены клинические испытания еще одного препарата – золедроната (1–4 мг внутривенно в 1–4 введения в год), ранее использовавшегося лишь в онкологии.

Длительность терапии бисфосфонатами – не менее 5 лет. После 5 лет лечения пациентам со стабильными показателями МПКТ и отсутствием факторов риска переломов (переломы в анамнезе, пожилой возраст, склонность к падениям) бисфосфонаты можно отменить, так как эффект лечения сохраняется и после отмены (показано при использовании алендроната). При этом рекомендуют продолжать контролировать МПКТ и маркеры костной резорбции в моче. При ухудшении этих показателей препарат назначают снова.

Другие бисфосфонаты (этидронат, тилудронат, памидронат) для лечения остеопороза практически не применяют.

Помимо постменопаузального, бисфосфонаты с успехом применяют при ювенильном, глюкокортикоидном и иммобилизационном остеопорозе, а также при остеопорозе у мужчин.

Бисфосфонаты считают ЛС выбора для лечения болезни Педжета (деформирующий остеит), а также гиперкальциемии опухолевого генеза. Как правило, при болезни Педжета применяют этидронат, тилудронат, алендронат, памидронат и ризедронат. При гиперкальциемии опухолевого генеза обычно рекомендуют этидронат, клодронат, ибандронат, памидронат и золедронат. Бисфосфонаты могут использовать и при гиперкальциемии иной этиологии, например при гиперпаратиреозе (табл. 4-30).

Таблица 4-30. Показания к применению и дозы бисфосфонатов

Препарат	Лечение			
	остеопороза	болезни Педжета	гиперкальциемии, сопровождающейся клиническими симптомами	гиперкальциемии, обусловленной злокачественной опухолью
Алендроновая кислота	Внутрь 10 мг 1 раз в сут или 70 мг 1 раз в нед (форма длительного действия)	Внутрь 40 мг 1 раз в сут 6 мес	–	–
Золедроновая кислота	В/в 1–4 мг в год (в 1–4 введения)	–	В/в 4 мг	В/в 4 мг 1 раз в 2–6 нед
Ибандоновая кислота	Внутрь 2,5 мг 1 раз в сут Внутрь 20 мг 1 раз в 2 сут, 12 раз, каждые 3 мес Внутрь 150 мг 1 раз в мес (форма длительного действия) В/в 3 мг 1 раз в 3 мес	–	–	–
Клодроновая кислота	–	–	–	Внутрь 2,4–3,2 г 1 раз в сут, затем снижение дозы до 1,6 г 1 раз в сут
Памидроновая кислота	–	В/в 30–60 мг 1 раз в 2–12 мес	В/в 30–90 мг	В/в 30–90 мг 1 раз в 2–6 нед
Ризедроновая кислота	Внутрь 5 мг 1 раз в сут или 35 мг 1 раз в нед (форма длительного действия)	Внутрь 30 мг 1 раз в сут 2 мес	–	–
Тилудроновая кислота	–	Внутрь 400 мг 1 раз в сут 3 мес	–	–
Этидроновая кислота	Внутрь 400 мг 1 раз в сут 14 сут, затем карбонат кальция внутрь 1,25 г 1 раз в сут 76 сут	–	–	–

Побочные эффекты

Нарушения со стороны ЖКТ — прежде всего, боли в эпигастральной области (за счет эзофагита, обострения гастрита или язвенной болезни), особенно на фоне больших доз ЛС, реже запор, диарея, метеоризм и дисфагия. Ризендронат реже, чем алендронат, вызывает желудочно-кишечные расстройства.

При внутривенном введении памидроната, алендроната и ибандроната возможно повышение температуры тела, иногда гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах). Симптомы исчезают в течение суток.

У части пациентов, получающих бисфосфонаты, отмечены асимптоматическая гипофосфатемия и гипокальциемия. В связи с этим рекомендуют принимать одновременно с бисфосфонатами препараты кальция и витамина D.

Могут возникать сыпь, эритема. Очень редко — побочные эффекты со стороны глаз (боль, нарушения зрения, конъюнктивиты, увеиты, склериты), а также остеонекроз челюсти.

Противопоказания

- Период беременности и лактации.
- Выраженные нарушения функций почек (клиренс креатинина <30 мл/мин);
- Повышенная чувствительность к бисфосфонатам.

Взаимодействия

После приема бисфосфонатов внутрь рекомендуют в течение 30 мин воздерживаться от приема внутрь других ЛС, особенно содержащих многовалентные катионы (препараты кальция, антациды и пр.), чтобы избежать нарушения абсорбции бисфосфоната.

Прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВС на фоне терапии бисфосфонатами может сопровождаться увеличением риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (в частности, ранитидин) за счет увеличения рН желудочного сока могут повышать биодоступность бисфосфонатов (алендроната).

Рекомендуют соблюдать осторожность при назначении бисфосфонатов с аминогликозидами, так как ЛС обеих групп понижают уровень кальция в сыворотке на длительное время.

Поскольку антирезорбтивное действие эстрогенов обусловлено принципиально иными механизмами, то сочетанное применение бисфосфонатов и эстрогенов еще более эффективно для лечения постменопаузального остеопороза.

ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ МАССУ ТЕЛА

Классификация

- Ингибиторы желудочно-кишечных липаз (орлистат¹).
- Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (сIBUTрамин²).
- Симпатомиметики (диэтилпропион[®], фентермин[®], бензфетамин[®], фендиметразин[®], фенфлурамин, эфедрин).
- Антидепрессанты.
- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин, сертралин).
- Симпатомиметики (бупропион).
- Противозипелитические препараты (топирамат, зонисамид[®]).
- Препараты, снижающие уровень глюкозы в плазме крови (метформин, прамлинтид[®], эксенатид).
- Блокаторы каннабиноидных рецепторов I типа (римонабант[®]).
- Пептиды (лептин, пептид YY[®], оксинтомодулин[®], агонисты рецепторов к меланокортину-4).
- Пищевые добавки.

Из ранее применявшихся препаратов группы симпатомиметиков некоторые ЛС (диэтилпропион[®], фентермин[®]) можно использовать для кратковременного лечения ожирения (≤12 нед). Другие препараты (фенфлурамин, дексфенфлурамин, эфедрин), включенные в список сильнодействующих веществ, не следует использовать для лечения ожирения.

Назначение тиреоидных гормонов оправдано только при сочетании ожирения с гипотиреозом.

Использование антидепрессантов в лечении ожирения весьма ограничено. Тем не менее указанные препараты (особенно флуоксетин) рекомендуют для лечения пациентов с ожирением и депрессивными расстройствами, сопровождаемыми нарушениями пищевого поведения.

Больным СД 2-го типа с ожирением или избыточной массой тела показаны препараты, снижающие уровень глюкозы в плазме крови, дополнительно уменьшающие или стабилизирующие массу тела.

Римонабант[®] — первый представитель класса блокаторов каннабиноидных рецепторов I типа — уже разрешен к использованию в широкой клинической практике во многих странах (кроме США из-за риска возникновения суицидальных мыслей на фоне его приема). Следует отметить, что римонабант³ также способствует улучшению компенсации СД.

Большинство пищевых добавок относительно безопасно, однако их эффективность сомнительна.

¹ Орсотен — капсулы 120 мг по 21, 42 и 84 капсулы в упаковке. Производитель ООО «КРКА-РУС».

² На момент публикации руководства препарат отозван с рынков Европы и США. (Примеч. ред.)

³ В настоящее время не используется. (Примеч. ред.)

Механизм действия и фармакологические эффекты

Орлистат нарушает расщепление пищевых жиров и уменьшает их всасывание (примерно на 30%, нерасщепленные триглицериды выходят с калом). Системные эффекты у орлистата отсутствуют, поскольку он практически не всасывается в ЖКТ.

Фармакокинетика

После однократного приема орлистата концентрация жира в каловых массах возрастает через 24–48 ч и приходит к исходному уровню через 48–72 ч. Время полной элиминации орлистата составляет 3–5 сут. Орлистат выводится в основном с калом (97%), в том числе 83% — в неизмененном виде, только 2% препарата выделяют почки.

Показания

- Алиментарно-конституциональное ожирение у пациентов с ИМТ 30 кг/м² и более.
- Избыточная масса тела (ИМТ ≥ 27 кг/м²) в сочетании с другими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (СД 2-го типа, дислипотеинемией и др.).

При приеме препарата наблюдают значительное снижение уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП, повышение уровня холестерина ЛПВП, снижение АД, уровня инсулина натощак, риска развития СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа отмечают улучшение показателей углеводного обмена.

Орлистат рекомендуют применять по 1 капсуле (120 мг) 3 раза в день во время еды или в пределах 1 ч после нее. Если принимаемая пища не содержит жиров, прием препарата можно пропустить. Орлистат можно применять длительно.

Противопоказания

Для орлистата: повышенная чувствительность к препарату, синдром хронической мальабсорбции, холестаза, беременность и лактация.

Побочные эффекты

При приеме орлистата: частый жидкий и/или жирный стул, маслянистые выделения из прямой кишки, выделение газов с некоторым количеством отделяемого, императивные позывы на дефекацию, недержание кала. Побочные эффекты дисциплинируют пациента в плане соблюдения рекомендованного режима питания. Ввиду того что орлистат может снижать всасывание жирорастворимых витаминов, во время лечения необходимо ежедневно принимать стандартный комплекс поливитаминов.

Взаимодействия

Никаких клинически значимых отрицательных лекарственных взаимодействий при приеме **орлистата** не выявлено.

Немедикаментозное лечение

ДИЕТОТЕРАПИЯ

Диетотерапия — основной метод немедикаментозного лечения многих эндокринопатий, так как обеспечивает организм всеми необходимыми элементами питания в их наиболее рациональном соотношении.

Углеводы

Углеводы составляют наибольшую часть (до 55–60%) рациона человека и являются важнейшим источником энергии (энергетическая ценность 1 г углеводов пищи — 4 ккал).

Человек потребляет их в виде простых (моносахаридов) и сложных (олиго- и полисахаридов) углеводов. Моно- и дисахариды обладают сладким вкусом в отличие от полисахаридов, однако сложные углеводы составляют основу рационального питания. Продукты полного переваривания углеводов (глюкоза, галактоза и фруктоза) быстро всасываются в ЖКТ, поступают в кровь, затем в клетки органов и тканей, где вовлекаются в процессы окисления. Глюкоза — основной моносахарид, образующийся в результате переваривания углеводов пищи. Дисахариды (сахароза и лактоза) наполовину построены из глюкозы. Транспорт глюкозы из крови в клетки происходит под воздействием инсулина, повышающего проницаемость плазматической мембраны клеток для глюкозы. В сутки головной и спинной мозг расходуют около 140 г глюкозы, эритроциты крови — 40 г. После приема пищи содержание глюкозы в крови повышается, а затем в результате утилизации постепенно снижается до исходной концентрации. Основные направления использования глюкозы — окисление для получения энергии и депонирование в виде гликогена и жира.

Важнейшие перевариваемые полисахариды пищи — крахмал и гликоген. Крахмал — резервный полисахарид, главный компонент зерна и продуктов его переработки, а также картофеля и овощей. Конечный продукт гидролиза крахмала — глюкоза. Крахмал сырых продуктов трудно переваривается из-за того, что он находится внутри растительных клеток, имеющих прочные стенки. В процессе термообработки клеточные мембраны разрываются

набухающим крахмалом и он становится доступным для пищеварительных ферментов.

Гликоген — мобильный банк углеводов в организме человека. Основной запас гликогена находится в печени ($1/3$) и мышцах ($2/3$), представляющих наиболее активных потребителей энергии. В среднем организм содержит около 350 г гликогена, из которого и образуется глюкоза по мере необходимости. Если в пище нет углеводов, депо гликогена иссякает через 12–18 ч, в этом случае активизируются процессы окисления жирных кислот. Такие продукты, как мясо и печень, не содержат гликоген (он превращается в молочную кислоту при забое скота и в процессе хранения сыра).

Неперевариваемые пищевые полисахариды (растительные волокна) входят в состав клеточных оболочек растений. В процессе пищеварения они имеют большое значение для стимуляции перистальтики путем раздражения механических рецепторов слизистой оболочки кишечника. Это способствует выведению из организма недоокисленных продуктов пищеварения, чужеродных веществ и избытка холестерина. Богатая растительными волокнами пища содержит меньше калорий, но достаточное количество витаминов и микроэлементов. Пищевые волокна увеличивают чувство насыщения и наполнения желудка. Эти вещества важны для нормального формирования каловых масс. Регулярное употребление пищевых волокон снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2-го типа, некоторых форм рака. Рекомендуемое потребление пищевых волокон — 20–30 г в день. Чем лучше качество хлеба (то есть чем больше он очищен от отрубей), тем меньше в нем пищевых волокон.

В табл. 5-1 приведены источники основных балластных веществ (пищевых волокон).

Таблица 5-1. Источники основных балластных веществ (пищевых волокон)

Балластное вещество	Продукты питания
Целлюлоза	Фрукты, овощи, стручковые
Гемицеллюлоза	Зерновые
Лигнин	Фрукты, овощи
Пектины	Фрукты
Растительные слизи	Льняное семя

Несмотря на то что углеводы в качестве источников энергии можно заменить белками и жирами, отсутствие углеводов в пище неблагоприятно сказывается на состоянии организма: наблюдается быстрая потеря воды и натрия, а также симптомы, напоминающие голодание.

Жиры

Пищевые жиры — наиболее энергоемкие макронутриенты пищи, источники жирорастворимых витаминов и незаменимых жирных кислот. Эссенциальные жирные кислоты — предшествен-

ники большой группы биологически активных веществ эйкозаноидов.

По происхождению пищевые жиры делятся на растительные и животные.

Пищевые жиры — триглицериды, состоящие из глицерина и жирных кислот. Выделяют насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты. Если в углеродной цепи жирной кислоты отсутствуют двойные связи, то такие кислоты называют насыщенными. При одной двойной связи ненасыщенные жирные кислоты называют мононенасыщенными, при двух и более двойных связей — полиненасыщенными. А две жирные кислоты — линолевая и линоленовая — незаменимые, так как они не синтезируются в организме и должны обязательно поступать с пищей.

Жиры обнаруживают почти во всех продуктах животного происхождения, даже самое постное мясо содержит около 10% жира. В растительных продуктах питания жиры в значительных количествах содержатся только в семенах, орехах и авокадо.

Энергетическая ценность жиров колеблется от 5,5 до 9,35 ккал на 1 г (для практических расчетов используют значение 9 ккал). Повышенное потребление жиров приводит к избыточному поступлению энергии, а в дальнейшем — к ее накоплению в виде жировых депо.

Индивидуальный подсчет калорийности суточного рациона с учетом массы тела, пола, возраста и физической активности каждого пациента проводят по формуле, предложенной ВОЗ (рис. 5-1).

Коэффициент пересчета при низкой физической активности — 1,3, при средней — 1,5, при повышенной — 1,7.

Белки

В организме человека нет большого белкового депо, отчасти его функцию выполняют белки плазмы крови и печени. снабжение организма человека достаточным количеством аминокислот — основная задача потребления белков с пищей.

Белки — сложные азотсодержащие биополимеры, мономеры которых являются α -аминокислоты. Мономеры значительно

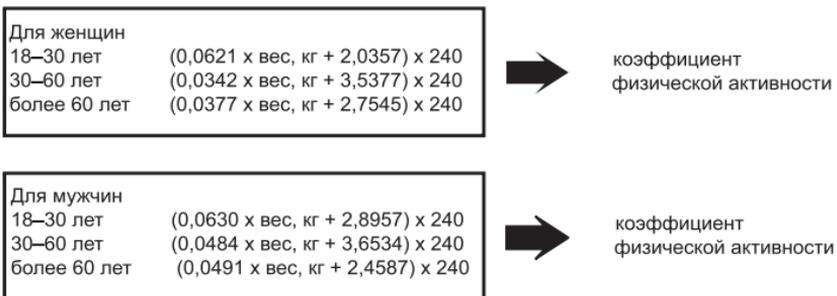


Рис. 5-1. Количество энергии, необходимое для стабилизации массы тела.

легче проникают через клеточные мембраны кишечного эпителия (полимеры практически не всасываются) и используются при образовании новых аминокислот, белков организма, расходуются для получения энергии.

По скорости расщепления протеолитическими ферментами пищевые белки располагают в следующей последовательности: рыбные и молочные, мясные, белки хлеба и круп. Белки мяса, яиц и молока наиболее близки к идеальному пищевому белку.

Биологическая ценность пищевых белков зависит в основном от содержания и соотношения входящих в их состав незаменимых аминокислот: валина, лейцина, изолейцина, треонина, фенилаланина, триптофана, метионина, лизина, которые не синтезируются в организме человека и поэтому составляют незаменимые компоненты рациона питания. Лизин и треонин — абсолютно незаменимые аминокислоты на метаболическом уровне (гистидин — незаменимая аминокислота для детей в возрасте до года), остальные шесть аминокислот — условно заменимые.

Потребность в белке определяется количеством, необходимым для обеспечения всех метаболических процессов организма, его потребности в азоте и незаменимых аминокислотах.

В организме здорового человека должен соблюдаться баланс между количеством поступающих белков и выводящихся продуктов распада, то есть количество азота, полученного с белками пищи, должно соответствовать выводимому с мочой (в виде мочевины, мочевой кислоты, креатинина) и калом. Потери азота при слущивании эпителия, росте ногтей и волос, выделении со слюной и потом минимальны.

Рекомендуемое количество белка можно рассчитать по общей энергоемкости пищи.

- Первый вариант: доля белков составляет 10–15% общей калорийности.
- Второй вариант: при смешанном растительно-животном рационе физиологическая потребность в белке у взрослых составляет 0,8–1,0 г на кг массы тела.

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе здорового человека

При правильно сбалансированном питании около 60% общей потребности в калориях обеспечивается углеводами, 24% — жирами и 16% — белками.

Диета с ограничением жиров и быстроусвояемых углеводов

При избыточной массе тела для создания дефицита энергетического баланса необходима гипокалорийная диета. Гипокалорийный рацион питания рассчитывают путем вычитания 500–600 ккал от эукалорийной нормы. В случае высокой исходной энергоемкости питания ($\geq 1,5$ нормы калорий, необходимой

для поддержания стабильной массы тела) рекомендуют постепенное уменьшение количества калорий (по 300–600 ккал в нед) до рекомендуемого показателя к концу 4-й недели.

Минимальная суточная калорийность рациона для мужчин составляет 1500, для женщин — 1200 ккал. Следует сохранять баланс основных макронутриентов: количество потребляемого жира должно составлять до 25–30% суточной калорийности, белков — до 15%, углеводов — до 55–60%.

Дробное питание (4–6 раз в день малыми порциями) позволяет избежать сильного чувства голода при уменьшении привычного объема питания, а небольшая порция углеводов в каждом приеме пищи препятствует как постпрандиальной гипергликемии, так и гипогликемии у пациентов на медикаментозной сахароснижающей терапии. Для пациентов, выбирающих трехразовое питание, важно избегать переедания в вечернее время.

Для исключения резких колебаний уровня глюкозы в плазме крови, что особенно важно при СД 1-го типа, следует исключить из диеты простые (рафинированные) легкоусвояемые углеводы (сахар, мед, кондитерские изделия, варенье, сладкие напитки), а потреблять в основном содержащие трудно- и неусвояемые углеводы (хлеб, крупы, картофель, фрукты) (рис. 5-2). Кроме того, необходимы ограничение (кроме детей) насыщенных жирных кислот до 10%, замещение насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными (соотношение 1:1:1). В качестве источника жиров предпочтительнее использовать растительные масла и ограничить потребление животных жиров.

Для снижения калорийности пищи используют сахарозаменители: сахарин, цикламаты, аспартам, ацелфам К и др.



Рис. 5-2. Пирамида питания.

Снижать энергоемкость пищи необходимо за счет активного употребления низкокалорийных продуктов, содержащих большое количество растительных волокон, — зелени, несладких фруктов, свежих овощей, за исключением картофеля и бобовых. Следует избегать высококалорийных продуктов, содержащих жиры и быстроусвояемые углеводы: животных и растительных масел, майонеза, колбасных, кондитерских изделий, жирного творога, жирных сортов сыров, рыбы, мяса, очень сладких фруктов (фиников, винограда, бананов).

Особое внимание необходимо уделять распределению калоража в течение дня: основной объем пищи должен приходиться на первую половину дня, а на ужин рекомендуют оставлять лишь 15–20% рассчитанного количества.

Важный компонент лечения — обучение пациентов навыкам контроля за количеством и качеством потребляемых продуктов питания. Пациент должен уметь самостоятельно планировать рацион питания.

Необходимо документировать потребление следующих продуктов, считая в хлебных единицах (ХЕ): зерновые, жидкие молочные продукты, некоторые овощи (картофель, кукуруза), фрукты и ягоды (табл. 5-2).

Таблица 5-2. Ориентировочная потребность в хлебных единицах в сутки*

Группы пациентов	Количество ХЕ/сут
Люди с дефицитом массы тела, занятые тяжелым физическим трудом	25–30
Люди с нормальной массой тела, выполняющие среднетяжелую работу	20–22
Люди с нормальной массой тела, выполняющие сидячую работу	15–18
Малоподвижные пациенты с умеренно избыточной массой тела	12–14
Пациенты с избыточной массой тела	10
Пациенты с ожирением	6–8

Диета с ограничением белков

При нарушении азотвыделительной функции почек диета с низким количеством белка — важная составляющая лечения.

В качестве источника белка предпочтительнее использовать продукты животного происхождения, так как в них треть массы всех аминокислот составляют незаменимые.

При снижении клубочковой фильтрации до 40 мл/мин ограничение потребления белков пищи составляет 60 г/сут; если же фильтрация снижается до 30 мл/мин, то необходимо уменьшить количество белка до 40 г. Три четверти (30 г) должны быть животного происхождения и только одна (10 г) — растительного.

* Оценка потребления продуктов по системе ХЕ нужна только пациентам, получающим инсулин. (Примеч. ред.)

При снижении клубочковой фильтрации до 15 мл/мин следует уменьшить потребление белка до 20 г, отдавая предпочтение животным белкам.

Необходимая калорийность рациона обеспечивается за счет углеводов и жиров. Прием пищи — дробный.

Запрещено употребление острых и соленых блюд, мясных и рыбных супов, грибных отваров, консервов, колбас, копченостей, шоколада. Все блюда готовят без соли.

Исключают вещества и напитки, влияющие на почки: алкоголь, крепкий кофе, чай, какао, азотистые экстрактивные вещества, сушеные фрукты, абрикосы.

Рекомендуемые продукты питания:

- безбелковый хлеб (белый пшеничный, отрубный);
- вегетарианские супы с кореньями;
- нежирные сорта рыбы, птицы и мяса в отварном или запеченном виде;
- овощи и фрукты в натуральном виде или отварные, запеченные.

При терминальных стадиях почечной недостаточности следует ограничить поступление ионов калия (избегать потребления черной смородины, персиков, ананасов, ревеня, изюма, инжира, дыни, чернослива, сельдерея, грибов, цикория). Необходимо ограничить потребление мучных блюд, бобовых и крупяных из-за высокого содержания в них растительного белка (табл. 5-3). Особенно рекомендуют потребление тыквы и арбуза, в ограниченном количестве — молочных продуктов.

Таблица 5-3. Основные источники белка в пище человека

Продукты	Масса белка в 100 г продукта, г
Мясо кролика	21
Баранина	20
Телятина нежирная	20
Говядина	18
Свинина мясная	14
Свинина жирная	12
Яйцо	12
Колбаса вареная	12
Сосиски	11,5
Судак, щука	18
Рыба осетровая, карп, треска, хек, ледяная рыба	16,4
Сыр «Чеддер», «Российский», «Голландский»	23–26
Творог	14–18
Бобовые	21
Крупы	11
Макароны	10
Хлеб пшеничный	7,6
Хлеб ржаной	6,6
Орехи грецкие, фундук	16

ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

Существенной эффективности физических упражнений в отношении перечисленных клинико-метаболических показателей можно ожидать при их частоте не менее 3 раз в неделю (перерывы не должны превышать два следующих друг за другом дня) и продолжительности не менее 30 мин.

Показания

- Компенсированный и субкомпенсированный СД.
- Избыточная масса тела, ожирение.

Противопоказания

- Декомпенсированный СД.
- Высокий риск прогрессирования микро- и макрососудистых осложнений СД (в частности, диабетической остеоартропатии).
- Морбидное ожирение.
- Сопутствующие психические или декомпенсированные соматические заболевания.

Физическая активность и метаболизм в норме

Физическая активность вызывает изменение обменных процессов. При этом происходит увеличение расходов кислорода и метаболических субстратов как источников энергии. В зависимости от интенсивности и длительности физической нагрузки биоэнергетические процессы используют тот или иной ключевой метаболический субстрат (рис. 5-3).



Рис. 5-3. Изменение метаболизма при физической нагрузке.

В покое основным источником энергии (85–90%) для скелетных мышц служат незэстерифицированные жирные кислоты (НЭЖК). Метаболические субстраты при небольшой и непродолжительной (<1 ч) физической нагрузке — НЭЖК и глюкоза в эквивалентном соотношении по энергетической ценности, при умеренной — также НЭЖК, высвобождаемые путем липолиза, и глюкоза, образованная из гликогена мышц, а при высокоинтенсивной — глюкоза, образованная преимущественно из гликогена печени (табл. 5-4).

Таблица 5-4. Источники энергии и гормональный контроль при физической нагрузке

Физическая нагрузка	Основные источники энергии	Гормональный контроль
Первые 2–3 мин	АТФ мышц	–
Несколько последующих минут	Гликоген мышц	–
До 1–2 ч	Гликоген печени	Глюкагон, адреналин
Свыше 1–2 ч	Триглицериды, длинно-цепочечные жирные кислоты, глицерин, β-гидроксibuтират	Кортизол, СТГ
Покой	НЭЖК	Инсулин, глюкагон

Примечание. Инсулин снижает концентрацию глюкозы плазмы крови, а глюкагон повышает ее.

В табл. 5-5 приведены примеры физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности. Печень взрослых людей содержит запас глюкозы (~100–120 г) в виде гликогена, достаточного для поддержания гликемии в течение 24 ч после последнего приема пищи. У детей дошкольного возраста гликогена хватает на 12 ч и менее. Длительная физическая тренировка ведет к уменьшению запаса гликогена печени, поэтому в ответ на адренергическую стимуляцию резко возрастает высвобождение НЭЖК путем липолиза из триглицеридов жирового депо и прогрессивно увеличивается их окисление в мышечной ткани (рис. 5-4).

Таблица 5-5. Примеры умеренных и высокоинтенсивных физических нагрузок

Вид физической нагрузки	Интенсивность нагрузки	
	умеренная	высокая
Физические занятия и упражнения	Ходьба, танцы, прогулочная езда на велосипеде или лошади, катание на коньках/роликах, йога	Бег, скоростная езда на велосипеде, аэробика, прыжки с препятствием, плавание
Спорт	Волейбол, гольф, бейсбол, бадминтон, парный теннис, катание на горных лыжах	Футбол, хоккей, кросс, одиночный теннис, езда на лыжах по пересеченной местности
Активность в доме	Генеральная уборка в доме, на придомовой территории, уход за садом	Перестановка и перенос вещей в доме
Дополнительная физическая активность	Работа на приусадебном участке, ремонт автомобиля и другой техники	Тяжелая физическая работа (например, строительство)

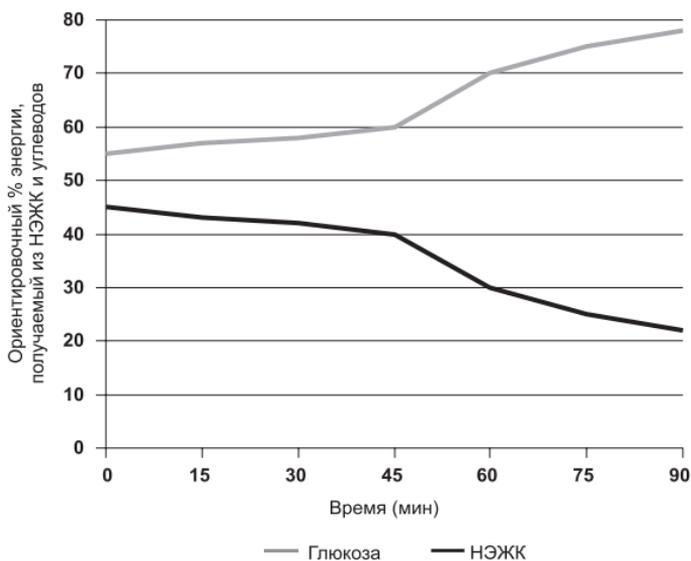


Рис. 5-4. Потребление углеводов и НЭЖК при физической нагрузке средней интенсивности.

Окисление НЭЖК протекает интенсивнее в молодом возрасте и у лиц, регулярно выполняющих физические упражнения. В пожилом возрасте даже при длительной физической нагрузке отношение утилизации жирных кислот по окислительному пути к ресинтезу ЛПОНП снижено.

В расчете на взрослого человека средней массы тела (70 кг) циркулирующая в плазме крови глюкоза является потенциальным источником 80 ккал, НЭЖК — 36 ккал, гликоген мышц — 1400 ккал, гликоген печени — 340 ккал, триглицериды жировой ткани — 135 000 ккал, белки мышц — 24 000 ккал.

Образование макроэргических соединений в скелетной мускулатуре происходит как субстратным (анаэробным гликолизом), так и окислительным (аэробным окислением в цикле Кребса) фосфорилированием. В скелетных мышцах преобладает анаэробный гликолиз, а в печени и миокарде — аэробный метаболизм. Существует резервная возможность образования АТФ с помощью креатинфосфата. Поскольку миоглобин содержит в связанном состоянии известные количества кислорода, то при необходимости освобождение последнего может усилить аэробные процессы и образование АТФ путем окислительного фосфорилирования.

Несмотря на увеличение поглощения глюкозы мышцами во время физической активности уровень гликемии у лиц без нарушения углеводного обмена обычно стабилен. В это время для поддержания гомеостаза происходят увеличение продукции глюкозы печенью, ингибирование секреции инсулина в ответ на повышение активности симпатической нервной системы, а также повышение

уровня контринсулярных гормонов (глюкагона, адреналина, норадреналина, СТГ и кортизола). При физической нагрузке абсорбция углеводов из кишечного тракта практически не изменяется.

Регулярные занятия физкультурой повышают чувствительность мышц к инсулину. Продолжительность данного эффекта после тренировки составляет 12 ч и более (до 48 ч). Физические упражнения повышают активность и количество переносчиков глюкозы в мембранах миоцитов.

На энергетические затраты при физической нагрузке оказывают влияние:

- вид физических занятий (например, плавание, марафонский бег, катание на велосипеде и др.);
- длительность упражнений;
- интенсивность мышечной работы;
- температура тела и окружающей среды;
- тип конституции;
- уровень физической подготовки (с учетом пола, возраста).

Ориентировочные энергетические затраты в зависимости от типа и интенсивности физических занятий представлены в табл. 5-6.

Таблица 5-6. Ориентировочные энергетические затраты при различных видах физической активности

Вид физической активности	Энергетические затраты	
	ккал/мин	ккал/ч
Состояние покоя (лежа)	0,73–2,93	80
Состояние покоя (сидя)	1,17	100
Положение стоя	2,05	140
Прогулка (скорость 4,8 км/ч) Катание на велосипеде (9,6 км/ч) Кегельбан	4–5	240–300
Волейбол	5–6	300–360
Теннис парный, настольный	–	–
Прогулка (скорость 6,4 км/ч)	–	–
Танцы	–	–
Катание на коньках (роликовых, по льду) Катание на велосипеде (скорость 16 км/ч) Быстрая ходьба (скорость 8 км/ч)	6–7	360–420
Катание на велосипеде (скорость 17,6 км/ч) Катание на водных лыжах	7–8	420–480
Бег трусцой	–	–
Теннис одиночный	–	–
Катание на велосипеде (скорость 19,2 км/ч) Скоростной спуск на лыжах Бег (скорость 8,9 км/ч) Аэробика	8–10	480–600
Бег (скорость 9,6 км/ч)	11 и более	660 и более
Плавание	–	–
Футбол Хоккей Регби	Затраты зависят от степени вовлечения в игру и роли участника (например, нападающий и вратарь)	

Регулярные занятия физкультурой повышают иммунитет, улучшают кровоснабжение органов и тканей, уменьшают уровень общего холестерина, риск развития АГ, ожирения, остеопороза, возрастную потерю мышечной массы, увеличивают объем движений в суставах и в ряде случаев облегчают боль, связанную с нарушениями костно-мышечной системы. Мышечная работа оказывает стимулирующее влияние на многие органы и системы, а также способна в значительной мере нейтрализовать возникающее эмоциональное напряжение или уменьшить депрессию.

Физическая активность и метаболизм при сахарном диабете 2-го типа и сопутствующих заболеваниях

Физическая нагрузка при СД 2-го типа без существенного дефицита инсулина вызывает умеренное снижение уровня гликемии вследствие повышения утилизации глюкозы тканями. Мышечная работа не изменяет секрецию инсулина, однако повышает чувствительность тканей к инсулину и увеличивает поглощение ими глюкозы, что благоприятно влияет на течение заболевания. Гипогликемия во время физических тренировок у пациентов, корригирующих уровень гликемии только с помощью диеты, как правило, отсутствует. Однако пациенты, получающие ПСМ и/или инсулин, имеют повышенный риск развития гипогликемии.

Ожирение

Большое влияние на развитие ожирения оказывает малоподвижный образ жизни. Раньше ожирение рассматривали только как проблему переедания, но в настоящее время доказано, что ожирение также связано и со снижением энергетических затрат.

Сочетание гипокалорийной диеты с физическими упражнениями приводит к повышению основного обмена, уменьшению абдоминального ожирения, особенно у мужчин. Возвращение основного обмена к исходным показателям происходит через 3 дня после прекращения физических занятий.

Несмотря на благоприятное воздействие физических нагрузок на метаболизм и энергетические затраты при ожирении, необходимо учитывать ряд существенных моментов.

- Пациенты с избыточной массой тела часто не в состоянии выполнять интенсивные продолжительные физические упражнения и тем самым не могут в значительной мере увеличить энергетические затраты.
- Самостоятельное значение физической активности в лечении ожирения менее значимо, чем соблюдение гипокалорийной диеты.
- Больные ожирением обычно переоценивают свои физические усилия и недоценивают количество съеденной пищи (принимают пищи приблизительно в 2 раза больше, а занимаются физкультурой в 2 раза меньше). При этом они уверены, что масса тела в большей степени связана с генети-

ческими факторами и особенностями обмена веществ, чем с перееданием или низкой физической активностью.

- Физические занятия — обременительный вид терапии, они требуют от пациента больших усилий, а их эффективность отсрочена или легко переоценивается. Например, при быстрой ходьбе в течение 30 мин человек расходует около 125 ккал, что эквивалентно энергии, содержащейся в бутерброде.

Пути преодоления малоподвижного образа жизни, советы пациентам с избыточной массой тела:

- Пользуйтесь лестницей, а не лифтом.
- Добирайтесь до нужного места по возможности пешком или на велосипеде.
- Выполняйте физические упражнения с коллегами, друзьями, членами семьи.
- Больше двигайтесь во время работы.
- Посещайте танцы.
- Планируйте активный отдых во время отпуска.
- Ежедневно контролируйте по педомеру количество пройденных шагов.
- Присоединяйтесь к спортивным командам.
- Используйте тренажеры во время просмотра телевизионных программ.
- Увеличьте повседневную активность.
- Выделяйте больше времени на подвижные игры с детьми.

Артериальная гипертензия

Влияние физической нагрузки на АД:

- больше уменьшает систолическое, чем диастолическое АД;
- сильнее снижает АД в дневное время суток, чем в ночное;
- оказывает более выраженный эффект на женщин, чем на мужчин;
- активнее влияет на лиц с нормальной массой тела, чем на тучных.

Лицам с АГ обычно не рекомендуют занятия силовыми физическими упражнениями вследствие повышенного риска развития инфаркта миокарда и инсульта. Однако силовые занятия умеренной интенсивности можно эффективно использовать, поскольку они не приводят к увеличению размеров левого желудочка и повышению риска развития острых сердечно-сосудистых осложнений.

Целесообразно рекомендовать физические занятия на ранних стадиях АГ или, что еще лучше, до ее возникновения с профилактической целью.

Инсулинрезистентность и нарушение толерантности к углеводам

Инсулинрезистентность имеет ключевое значение в патогенезе метаболического синдрома.

Физические упражнения снижают инсулинрезистентность, эти изменения сохраняются в течение 3–5 дней после прекращения занятий в следующих группах:

- практически здоровые лица;
- пациенты с инсулинорезистентностью, имеющие близких родственников с СД 2-го типа;
- больные ожирением и инсулинорезистентностью;
- больные СД 2-го типа.

Однако в определенных условиях физическая активность может уменьшать чувствительность к инсулину (например, после продолжительных нагрузок в виде марафонского бега).

Малоподвижный образ жизни связан с СД 2-го типа, поэтому трудно переоценить значение физической активности в профилактике этого заболевания.

Физические упражнения являются важной составляющей в лечении пациентов с впервые выявленным СД 2-го типа. У этих пациентов физическая нагрузка повышает поглощение глюкозы тканями в 7–20 раз. Длительное улучшение контроля гликемии эффективнее обеспечивают силовые тренировки (вследствие увеличения соотношения капилляров к мышечным волокнам, а также емкости запасов гликогена), а не физические занятия, повышающие выносливость (бег, плавание, катание на велосипеде и др.).

Дислипидемия

Физически активные люди имеют высокий уровень ЛПВП, низкий уровень триглицеридов и ЛПОНП по сравнению с лицами, ведущими малоподвижный образ жизни. Физические занятия улучшают показатели липидного обмена при его нарушении, поскольку увеличивают способность мышечной ткани к поглощению и окислению НЭЖК и повышают активность липопротеиновой липазы в мышцах и печени.

У больных СД 2-го типа с хорошей компенсацией углеводного обмена уже через 3 мес после начала регулярных физических нагрузок средней интенсивности (3 раза в неделю по 30–45 мин) уровень триглицеридов снижается на 20%, концентрация ЛПВП повышается на 23%, однако значимого снижения концентрации общего холестерина не происходит. Эти эффекты сохраняются в течение последующих 6 мес. Сочетание упражнений с соблюдением диеты приводит у больных СД 2-го типа к снижению концентрации общего холестерина и ЛПНП, а также повышению уровня ЛПВП.

У женщин с ожирением в пременопаузе физические упражнения улучшают показатели углеводного и липидного обмена, причем эти изменения коррелируют со снижением массы тела. В таких случаях снижение массы тела, вероятно, выступает детерминирующим фактором улучшения углеводного и липидного обмена на фоне физических занятий.

Физическая активность и метаболизм при сахарном диабете 1-го типа

Углеводный обмен

Физическая нагрузка у больных СД 1-го типа с компенсированной гликемией вызывает снижение уровня глюкозы плазмы

крови. Это связано с увеличением поглощения глюкозы мышечной тканью без усиления гликогенолиза в печени, поскольку достаточно высок уровень циркулирующего в крови экзогенного инсулина. В качестве второстепенной причины выступает ускоренная абсорбция инсулина из мест инъекций, сделанных в области мышц, вовлеченных в активную работу или рефлекторно гиперемированных. В связи с этим у больных СД 1-го типа, не принявших дополнительно углеводов с пищей или не уменьшивших дозу инсулина, во время или после физических упражнений (даже при небольшой их продолжительности — до 1 ч) можно ожидать развития гипогликемии.

Тяжелые отсроченные гипогликемии (в пределах 12 ч и более после физической нагрузки) у больных СД 1-го типа могут наступить при отсутствии дефицита экзогенного инсулина. Это обусловлено несколькими причинами.

- Сохранением после физических нагрузок повышенной чувствительности к инсулину и продолжением ускоренного поглощения глюкозы из плазмы крови.
- Небольшой разницей между гликемией и гипогликемическим порогом при адекватной инсулинизации.
- Высокой потребностью в восполнении мышцами и печенью запасов гликогена за счет глюкозы плазмы крови после физической деятельности (ведущая причина) — эффект губки.
- Несоответствием физической нагрузки тренированности организма. У хорошо тренированных лиц в энергетические процессы вовлечены в большей степени жирные кислоты и, соответственно, медленнее сжигается глюкоза, меньше потребность в процессах гликогенолиза. В связи с этим силовые виды спорта, связанные с большим накоплением гликогена и высокой способностью к окислению жирных кислот в качестве альтернативного глюкозе источника энергии, несут меньший риск развития отсроченной гипогликемии.

Многие пациенты предпочитают выполнять физические занятия при несколько повышенной гликемии (в пределах 11–13 ммоль/л). Такой подход может быть оправдан для лиц со склонностью к гипогликемическим состояниям, особенно с нарушенными механизмами контррегуляции, либо имеющих страх перед низким уровнем гликемии.

Другой тип реакции на физическую нагрузку наблюдается при плохо контролируемом СД 1-го типа (гликемия 15 ммоль/л и более): физическая активность не приводит к повышению утилизации глюкозы тканями. Неадекватная реакция на физические нагрузки может путем усиления продукции глюкозы печенью, процессов липолиза и кетогенеза привести к усугублению гипергликемии и вызвать ацидоз и кетонемия.

Исходя из указанного следует, что физические нагрузки при плохо контролируемом СД 1-го типа противопоказаны.

В табл. 5-7 представлено влияние физической нагрузки на уровень гликемии и гормонов, регулирующих углеводный обмен в норме и при сахарном диабете 1-го типа.

Таблица 5-7. Влияние физической нагрузки на уровень гликемии и гормонов, регулирующих углеводный обмен в норме и при сахарном диабете 1-го типа

Уровень в крови	Норма	Сахарный диабет 1-го типа	
		компенсированный	декомпенсированный
Глюкагон	↑	↑	↑
Глюкоза	=	↓	↑
Инсулин	↓	↑	=
		Вследствие ускоренной абсорбции инсулина в кровотока	
Катехоламины	↑	↑	↑
Кетоновые тела	↓	↓	↑
Кортизол	↑	↑	↑
СТГ	↑	↑	↑

Примечания: ↑ — повышение; ↓ — понижение; = — без изменения.

Белковый обмен

Физические занятия при СД 1-го типа снижают катаболизм белков, уменьшая интенсивность распада протеинов без изменения их синтеза.

Улучшение процессов белкового обмена при СД 1-го типа имеет существенное значение в профилактике возрастного уменьшения мышечной массы.

Благоприятные эффекты физических упражнений у пациентов с сахарным диабетом

Регулярные адекватные физические нагрузки оказывают положительное влияние на пациентов с СД, а именно:

- улучшают чувствительность к инсулину;
- улучшают сердечно-сосудистую деятельность;
- повышают работоспособность;
- уменьшают риск развития ИБС;
- снижают риск смерти от ИБС;
- снижают риск развития или уменьшают выраженность АГ;
- повышают активность фибринолиза;
- уменьшают отложение жировой ткани и увеличивают мышечную массу;
- снижают риск развития остеопороза;
- снижают риск развития ограниченной подвижности суставов;
- улучшают качество жизни и самооценку;
- уменьшают эмоциональное напряжение или депрессию.

Физическая активность вызывает уменьшение отложения жира, но, с другой стороны, увеличивает синтез белка, что в сум-

ме способствует сохранению исходной массы тела. В связи с этим для мониторинга результатов наряду с контролем массы тела рекомендуют измерять окружность талии и бедер.

Зарядка

Регулярное выполнение утренней зарядки оказывает общеукрепляющее и тонизирующее действие.

Утреннюю зарядку больным СД 1-го типа следует проводить после приема пищи.

Физические тренировки

Многие пациенты имеют медицинские ограничения к занятию отдельными видами спорта. Например, при ретинопатии или нефропатии противопоказаны физические занятия, связанные со значительным напряжением и повышением АД (поднятие штанги, бокс, подводное плавание, восхождение в гору и др.). Для таких пациентов рекомендуют танцы, спортивную ходьбу, плавание, гольф, кегельбан и т.п.

Физические нагрузки противопоказаны при следующих уровнях гликемии:

- более 14 ммоль/л в сочетании с кетонемией;
- более 16,5 ммоль/л (независимо от кетонемии);
- менее 5,5 ммоль/л.

Физическим занятиям рекомендуют уделять не менее 2 ч свободного времени 3 раза в неделю и чаще. Начинать занятия лучше через 1–1,5 ч после приема пищи с разминки в течение 5–10 мин. Длительность интенсивного периода обычно составляет 20–45 мин. В первые месяцы занятий частота сердечных сокращений (ЧСС) не должна превышать 60% максимальной для возраста пациента, а спустя 2 мес — 75% и лишь в отдельных случаях, при отсутствии противопоказаний, — 85%. Рекомендуемая ЧСС при физических нагрузках у пациентов разных возрастных групп представлена в табл. 5-8.

Таблица 5-8. Рекомендуемая частота сердечных сокращений при физических нагрузках в разных возрастных группах

Возраст больных, годы	Максимальная ЧСС в минуту	Рекомендуемая ЧСС (% максимальной) в минуту		
		65	75	85
20–29	191–200	124–130	143–150	162–170
30–39	181–190	118–123	136–142	154–161
40–49	171–180	111–117	129–135	145–153
50–59	161–170	105–110	121–128	137–144
60–69	151–160	98–104	113–120	128–136

Интенсивность физической нагрузки может быть оценена по ЧСС (табл. 5-9).

Таблица 5-9. Классификация интенсивности физических нагрузок по частоте сердечных сокращений и максимальному потреблению кислорода (VO_{2max}) при длительности занятий до 60 мин

Интенсивность	VO_{2max}	% максимальной ЧСС, в минуту
Очень низкая	<20	<35
Низкая	20–39	35–54
Умеренная	40–59	55–69
Высокая	60–84	70–89
Очень высокая	>85	>90
Максимальная	100	100

Тренировку необходимо завершить периодом «остывания» в течение 10–15 мин.

Рекомендованная ЧСС к окончанию занятия равна таковой в покое плюс 10–15 в минуту.

Интенсивность, частота и длительность физических тренировок оценены в табл. 5-10.

Таблица 5-10. Ориентировочные интенсивность, частота и длительность физических тренировок

Тип тренировок	Интенсивность	Длительность	Частота, в неделю
Аэробные	40–70% пика потребления кислорода; 40–70% резерва сердечных сокращений; 50–80% максимальной ЧСС	По 20–60 мин	3–7
Силовые	1–3 сета из 8–10 упражнений	По 10–15 повторов	2–3
Улучшающие гибкость	После аэробных или силовых тренировок	Каждое упражнение следует выполнять по 10–30 с	2–3
Нейромышечные			2–3

Нейромышечные тренировки по возможности следует выполнять в те же дни, что и силовые.

Необходимо проводить гидратацию организма во время и после тренировки.

Предупреждение гипогликемии

Каждому пациенту, получающему лечение инсулином, во время физических тренировок необходимо иметь при себе «паспорт диабетика» и легкоусвояемые углеводы (например, таблетки глюкозы).

Для предупреждения развития гипогликемии необходимо проводить мониторинг гликемии до, во время и после физической деятельности, а пациентов, получающих инсулин, перевести на беспиковые пролонгированные аналоги.

Для профилактики гипогликемии следует избегать инъекции инсулина в области тела, вовлеченные в физическую деятельность, а также в мышцы. При длительности физических занятий более 45–60 мин проводят измерение уровня гликемии каждый час.

Необходимо помнить, что во время и после мышечной деятельности больному СД особенно трудно отличить первые признаки гипогликемии от обычной усталости и потливости, вызванной физическим напряжением. В этом может помочь только самоконтроль глюкозы плазмы крови.

Особенно для детей и лиц с нормальной массой тела оптимально добавить прием углеводов в зависимости от нагрузки до, во время и, возможно, после физических занятий (табл. 5-11).

Таблица 5-11. Ориентировочная потребность в дополнительном приеме углеводов при физических нагрузках

Физическая нагрузка		Уровень гликемии до нагрузки, ммоль/л			
длительность, мин	интенсивность	<6,0	6,0-11,0	11,0-15,0	>15,0
15	Низкая	=	=	=	Занятия не показаны
	Умеренная	↑	↑	=	
	Высокая	↑	↑	=	
30	Низкая	↑	↑	=	
	Умеренная	↑↑	↑	=	
	Высокая	↑↑	↑	=	
45	Низкая	↑↑	↑	=	
	Умеренная	↑↑	↑	=	
	Высокая	↑↑	↑↑	=	
60	Низкая	↑↑	↑	=	
	Умеренная	↑↑	↑↑	=	
	Высокая	↑↑↑	↑↑	=	
Более 120	Низкая	↑ каждые 50 мин	↑ каждые 50 мин	=	
	Умеренная	↑↑ каждые 50 мин	↑ каждые 50 мин	=	
	Высокая	↑↑↑ каждые 50 мин	↑↑ каждые 50 мин	↑	

Примечания: «=» — без изменения; ↑ — 15 г углеводов; ↑↑ — 20–40 г углеводов; ↑↑↑ — 50–60 г углеводов

Снижают дозу инсулина (действующего в период выполнения физической нагрузки и в последующие 6–12 ч) на 10–50%.

При физической активности лицам с избыточной массой тела в первую очередь снижают дозу инсулина (табл. 5-12).

Таблица 5-12. Ориентировочное изменение дозы инсулина при физических нагрузках

Продолжительность нагрузки, мин	До 15	30	45	60	120	180
Низкоинтенсивные	=	=	=	↓	↓	↓↓
Умеренные	=	↓	↓	↓	↓↓	↓↓↓
Высокоинтенсивные	=	↓	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓

Примечания: «=» — без изменения; ↓ — снижение на 10–15%; ↓↓ — снижение на 20–30%; ↓↓↓ — снижение на 50–60%.

Факторы, влияющие на эффективность нагрузок

- Эффективность физических нагрузок выше у мужчин, чем у женщин. Вероятно, это связано с меньшей склонностью женщин к потере жира, особенно при малоинтенсивных и непродолжительных занятиях. Эквивалентная потеря жира требует больше физических усилий у женщин, чем у мужчин.
- Физические тренировки при абдоминальном ожирении эффективнее, чем при гиноидном (женского типа).
- Сочетание силовых и аэробных нагрузок эффективнее, чем выполнение одного типа физических упражнений.
- Лица с избыточной массой тела легче выполняют силовые упражнения.
- Спортивный инструктор способствует повышению эффективности занятий.
- Эффективность физических занятий зависит от мотивированности и обученности пациента, а также его близкого окружения.

Осложнения у больных с диабетом

- Кардиоваскулярные.
 - ✧ ХСН и аритмии на фоне ИБС.
 - ✧ Повышение АД во время физической нагрузки.
 - ✧ Ортостатическая гипотензия после выполнения упражнений.
- Микрососудистые.
 - ✧ Ретинальные геморрагии.
 - ✧ Увеличение протеинурии.
 - ✧ Прогрессирование микроваскулярных осложнений.
- Метаболические.
 - ✧ Усугубление гипергликемии и кетонемии.
 - ✧ Развитие гипогликемий.
- Костно-мышечные и травматические.
 - ✧ Язвенное поражение стоп, особенно при нейропатии.
 - ✧ Ортопедические нарушения, ассоциированные с нейропатией.
 - ✧ Ускоренное прогрессирование остеоартрита.

Лучевые методы лечения

РАДИОЙОДТЕРАПИЯ

Радиоiodтерапия (РЙТ) считают эффективным, безопасным и экономически выгодным методом лечения различных форм зоба.

Изотоп ^{131}I относят к «смешанным» β - γ -излучателям, он проходит в организме тот же путь метаболических превращений, что и стабильный изотоп йода (^{127}I).

Период полураспада ^{131}I составляет 193 ч (8,04 сут). Из организма ^{131}I выделяется почками (до 70–80% введенного количества) в первые часы после его введения и частично некоторыми секреторными железами (слюнными, желудочными).

Цели

- Ликвидировать тиреотоксикоз путем разрушения избыточной функционирующей ткани ЩЖ и достичь стойкого эутиреоидного или гипотиреоидного состояния.
- Разрушить остаточную ткань ЩЖ и вероятные резидуальные очаги опухоли при невозможности удалить их оперативным путем.
- Воздействовать на метастазы дифференцированного РЩЖ.
- Улучшить качество диагностики рецидивов опухоли и метастазов дифференцированного РЩЖ.
- Снизить риск развития рецидива и уровень смертности от дифференцированного РЩЖ.

Показания

- Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса–Базедова).
- Функциональная автономия ЩЖ.
- Метастазы дифференцированного РЩЖ после тиреоидэктомии.
- Отдаленные метастазы (стадия M_1).
- Стадия N_{1b} .
- Отрицательная динамика уровня тиреоглобулина крови (после тиреоидэктомии) по поводу РЩЖ.

Противопоказания

Абсолютные

- Беременность.
- Грудное вскармливание.

Общие

- Туберкулез легких в активной фазе.
- Острые психические заболевания.
- Острая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.
- Заболевания печени и почек, сопровождающиеся выраженным нарушением их функций (почечная или печеночная недостаточность).
- Гипо- и апластическая анемия.

Подготовка

До РЙТ необходимо устранить симптомы тиреотоксикоза до нормализации концентрации свободных T_4 и T_3 . Предварительная терапия тиреостатиками необходима, так как развитие радиационного тиреоидита может утяжелить симптомы тиреотоксикоза вследствие выброса ранее синтезированных тиреоидных гормонов в кровь. Предшествующий прием тиреостатиков не подавляет проникновение ^{131}I в ЩЖ и не снижает эффективность РЙТ, если за 8–10 дней до госпитализации их отменить. При субклиническом тиреотоксикозе РЙТ можно проводить без назначения тиреостатических препаратов. Пациенту рекомендуют исключить прием любых препаратов йода и пищевых добавок с ним, в том числе и йодированной соли. Также следует выяснить у пациента, принимал ли он амиодарон и проводили ли ему исследования с йодсодержащими рентгеноконтрастными препаратами. В таких случаях до РЙТ необходимо измерить содержание йода в моче. Если йодурия превышает 100 мкг/л, РЙТ следует отложить на 2–3 мес.

Обязательное условие РЙТ по поводу дифференцированного РЩЖ — предварительная тиреоидэктомия. При наличии остаточной ткани ЩЖ ^{131}I будет захватываться преимущественно тканью железы, а не метастазами. РЙТ проводят через 3–4 нед после тиреоидэктомии и до назначения препаратов тиреоидных гормонов.

Важнейшим условием проведения РЙТ служит эндо- или экзогенная стимуляция поглощения ^{131}I введением тиреотропного гормона (ТТГ).

Если пациент принимает тиреоидные гормоны, то для эндогенной стимуляции инкреции ТТГ необходимо за 4–5 нед до РЙТ отменить препараты, содержащие левотироксин натрия, за 2 нед — лиотиронин. Чтобы сократить период гипотиреоза и облегчить состояние больного, после отмены левотироксина натрия пациенту назначают лиотиронин (50 мкг в сутки) сроком на 3 нед, который отменяют за 12–14 дней до введения ^{131}I .

Для экзогенной стимуляции выработки ТТГ пациенту вводят рекомбинантный человеческий ТТГ, что позволяет избежать значительного снижения качества жизни после отмены левотироксина натрия, особенно у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Особенно показано введение рекомбинантного человеческого ТТГ в тех случаях, когда отмена левотироксина натрия не приводит к достаточной стимуляции эндогенного ТТГ вследствие секреции T_4 остаточной тканью ЩЖ. Вводят рекомбинантный человеческий ТТГ внутримышечно в дозе 0,9 мг в течение 2 дней. РЙТ проводят через 24 ч после второй инъекции.

Содержание ТТГ в сыворотке крови необходимо измерять до назначения ^{131}I , оно должно быть выше установленного значения (>30 мЕД/л).

Методика и последующий уход

РЙТ включает следующие мероприятия:

- предварительное обследование;
- радионуклидную диагностику с внутривенным введением радиофармпрепарата (РФП);
- подготовку РФП;
- РЙТ с пероральным введением РФП;
- дозиметрическое сопровождение РЙТ (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль пациентов, персонала и помещений отделения РЙТ).

РЙТ можно проводить только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность пациентов, сотрудников и окружающей среды.

Существует два подхода к определению рекомендуемой активности РФП:

- введение стандартной дозы, надежно гарантирующей абляцию ЩЖ;
- индивидуальный расчет терапевтической дозы, основанный на оценке захвата ^{131}I , эффективного периода его полувыведения, объема ткани-мишени.

В отечественной практике принята следующая схема. Пациенту сначала вводят диагностическую дозу РФП, которая в 100–200 раз ниже терапевтической. В течение нескольких дней неоднократно проводят радиометрию ЩЖ, сцинтиграфию всего тела (планарный режим) или однофотонную эмиссионную КТ. По результатам исследования формируются так называемые функции удержания РФП в патологических очагах и других органах-источниках, накапливающих РФП, а также при необходимости во всем теле. Затем больному проводят УЗИ, КТ или какое-либо другое исследование для определения объема и массы органов-мишеней и облучаемых патологических очагов. По результатам определения функций удержания, массы облучаемого органа (патологического очага)

и поглощенных фракций рассчитывают значение удельной дозы внутреннего облучения органа-мишени в единицах Гр/МБк.

Иногда после сцинтиграфии с введением диагностической дозы ^{131}I и последующего введения рассчитанной терапевтической дозы реальная органная доза облучения ЩЖ оказывается существенно меньше, чем планируемая. Это так называемый эффект оглушения ЩЖ (*stunning effect*), который связан с радиационным повреждением ткани ЩЖ, приводящим к снижению йодонакопительной функции. Во избежание эффекта оглушения необходимо использовать небольшую диагностическую дозу (3,7 МБк или 0,1 мКи).

При лечении токсических форм зоба точный расчет терапевтической дозы РЙТ не гарантирует достижения стойкого эутиреоза и не предотвращает развития гипотиреоза или тиреотоксикоза после облучения.

Более простым подходом к лечению тиреотоксикоза считают назначение стандартной дозы ^{131}I (200, 400, 600, 800 МБк или 5, 10, 15, 20 мКи) в зависимости от размера зоба, клинических проявлений и поглощения ^{131}I за 24 ч.

Для лечения функциональной автономии ЩЖ применяют более высокие дозы (350–450 Гр). Поскольку ^{131}I поглощается только автономными участками, частота развития гипотиреоза значительно ниже, чем при РЙТ диффузного токсического зоба.

При РЙТ для лечения дифференцированного РЩЖ стандартную дозу назначают исходя из распространенности процесса и накопления ^{131}I . Она составляет 3700 МБк (100 мКи) при отсутствии регионарных метастазов, 5550 МБк (150 мКи) — у пациентов с регионарными метастазами. При высоком риске развития рецидива опухоли и при обнаружении отдаленных метастазов назначают 7400 МБк (200 мКи).

Сывороточный тиреоглобулин измеряют в крови непосредственно до назначения ^{131}I в случае отмены тиреоидных гормонов или на 3-й день после второй инъекции в случае подготовки с рекомбинантного человеческого ТТГ. Низкая концентрация тиреоглобулина свидетельствует о благоприятном прогнозе.

Сканирование всего тела после тиреоидной абляции можно выполнить спустя 3–5 дней после введения терапевтической дозы ^{131}I .

РЙТ дифференцированного РЩЖ проводят до исчезновения патологической фиксации ^{131}I и снижения концентрации тиреоглобулина менее 1 мкг/мл. Интервал между курсами РЙТ составляет не менее 6 мес.

Если пациенту до РЙТ отменили тиреоидные гормоны, он должен возобновить их прием на 2–3-й день после введения ^{131}I .

Результат РЙТ функциональной автономии ЩЖ — развитие стойкого эутиреоза или гипотиреоза. Результат РЙТ диффузного токсического зоба — гипотиреоз, требующий заместительной терапии гормонами. Подводить итоги терапии ^{131}I нужно через

6 мес после процедуры (гипотиреоз, развившийся ранее, может быть транзиторным): сохранение тиреотоксикоза дольше этого срока, как правило, требует повторной РЙТ.

Меры радиационной безопасности

После введения терапевтической дозы РФП пациент сам становится мобильным источником наружного и (вследствие выведения радионуклидов из его организма) внутреннего облучения отдельных лиц. При выписке из отделения РЙТ больной сдает больничную одежду и сменную обувь, проходит санобработку с принятием душа в санпропускнике для пациентов, надевает собственное белье и верхнюю одежду, после чего в пункте радиационного контроля проходит процедуру определения уровней радиоактивности РФП в собственном теле по мощности эквивалентной дозы γ -излучения и по мощности флюенса β -излучения.

Операционные характеристики

Критериями эффективности РЙТ служит концентрация ТТГ в сыворотке крови и подавление захвата ^{99m}Tc . Информативным маркером отдаленного прогноза РЙТ является концентрация свободного T_4 через месяц после приема ^{131}I .

Оценку эффективности РЙТ дифференцированного РЩЖ проводят:

- по концентрации тиреоглобулина (при отсутствии антител);
- результатам сцинтиграфии всего тела;
- данным УЗИ ЩЖ и зон регионарного метастазирования;
- данным рентгенологического исследования или КТ легких и костей скелета.

Для выявления рецидива дифференцированного РЩЖ еще большее значение имеет оценка динамики концентрации тиреоглобулина, чем его однократное определение.

- Если у пациента осталась нормальная тиреоидная ткань, тиреоглобулин будет определяться, но его уровень будет оставаться постоянным и со временем (на фоне подавления ТТГ) снижаться.
- Если пациенту провели полную тиреоидную абляцию и он получает супрессивную терапию, концентрация тиреоглобулина становится неопределимой, то есть 0,01 мкг/л уже через 6 мес свидетельствует о полной ремиссии заболевания.
- Если у пациента на фоне супрессивной терапии постепенно увеличивается концентрация тиреоглобулина, это свидетельствует о прогрессировании опухолевого роста.

Отсутствие очагов фиксации РФП при сцинтиграфии всего тела также свидетельствует об эффективности РЙТ. Альтернативным методом выявления очагов метастазирования является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}FDO .

Осложнения

Возможно развитие и/или ухудшение течения эндокринной офтальмопатии (ЭОП) после терапии ^{131}I . Прогрессирование ЭОП можно предупредить назначением глюкокортикоидов.

Частота мутаций у детей, рожденных от леченных ^{131}I матерей, составляет 0,005%, что ниже популяционной.

В 1% случаев может развиваться радиационный тиреоидит, сопровождающийся болью и отеком в области ЩЖ, повышением температуры тела, обострением тиреотоксикоза. В таких случаях назначают НПВС или глюкокортикоиды.

У пациентов, получивших РИТ по поводу дифференцированного РЩЖ, иногда отмечают транзиторные лейкопении, тромбоцитопении, анемии, угнетение клеточной активности НК-клеток. У трети пациентов возникает дисфункция слюнных и слезных желез: сиалоаденит, ксеростомия, нарушение саливации, кератоконъюнктивит. У женщин возможно нарушение менструального цикла, у мужчин — олигоспермии преходящего характера, так как клетки спермы обновляются в течение 4 мес.

После повторных курсов РИТ увеличивается риск развития лучевого фиброза легких при метастазах в легкие. У пациентов с высокой кумулятивной активностью радиоактивного йода (>22 ГБк, или 600–700 мКи) возрастает риск развития лейкозов и вторичных злокачественных опухолей.

Альтернативные методы

- Консервативное лечение диффузного токсического зоба (проводят не менее 12 мес).
- Хирургическое лечение диффузного токсического зоба показано при его крупных размерах, симптомах сдавления органов шеи и средостения, сопутствующей ЭОП.
- Дистанционную лучевую терапию используют только при невозможности проведения РИТ: при неоперабельной форме РЩЖ, отсутствии накопления ^{131}I в опухолевой ткани и метастазах.

Дополнительные сведения

Единицей измерения радиоактивности служит **беккерель** (Бк; Вq). Один беккерель равен одному распаду в секунду. Часто используют внесистемную единицу — **кюри** (Ки; Ci). Один кюри соответствует количеству распадов в секунду в 1 г радия. $1 \text{ Ки} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Бк}$. Чтобы оценить действие излучения на вещество, измеряют поглощенную дозу, которую определяют как поглощенную энергию на единицу массы. Единица поглощенной дозы — **грей** (Гр). $1 \text{ Гр} = 100 \text{ рад} = 1 \text{ Дж/кг}$. Для оценки воздействия на организм человека используют понятие эквивалентной дозы и мощности эквивалентной дозы. Измеряют ее в **зивертах** (**Зв**) и **зивертах/час** (**Зв/ч**).

РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

В качестве первичной терапии не используют. Применяют как самостоятельный метод, в комбинации с другими видами терапии или после аденомэктомии.

Обычное фракционированное облучение (гамма-терапия)

Показания

Зависят от характера гормональных нарушений, клинического течения заболевания, особенностей соматического состояния пациента, а также размеров турецкого седла и гипофиза, состояния прилежащих структур, локализации и размера аденомы, ее способности к инвазивному росту. Применение метода в послеоперационном периоде непосредственно зависит от радикальности предшествовавшего нейрохирургического вмешательства, а также от морфофункциональных особенностей удаленной опухоли.

Противопоказания

Тяжелая анемия, лихорадочное состояние, тяжелая соматическая патология (ХСН, дыхательная недостаточность и др.), повреждения и аллергические проявления в области, подлежащей облучению.

Относительным противопоказанием к облучению считают наличие в анамнезе воспалительных заболеваний головного мозга или оболочек, нарушения мозгового кровообращения, что обусловлено возможным усугублением энцефалопатического синдрома в постлучевом периоде.

Методика

- Традиционная дистанционная фракционированная гамма-терапия (или радиотерапия).

За один сеанс пациент получает не более 1,8–2,0 Гр, сеансы облучения (в среднем 25) проводят через 1–2 дня в течение 1,5–2 мес. Как правило, средняя доза облучения хиазмально-селлярной области составляет 45–50 Гр.

Факторы, влияющие на эффективность облучения

- Доза облучения (может быть недостаточной и избыточной, приводящей к развитию осложнений).
- Размеры аденомы гипофиза (чем больше аденома, тем менее эффективно облучение).
- Тип аденомы (различные типы аденом обладают разной радиочувствительностью).
- Гормональная активность аденомы.
- Возраст пациента (у пожилых пациентов эффективность облучения несколько ниже).

Осложнения

Патологические изменения, возникающие иногда при облучении, принято разделять на лучевые реакции, возникающие временно, и лучевые повреждения, характеризующиеся невозможностью спонтанного обратного развития. Местные лучевые реакции в виде эритемы, временной эпиляции или радиоэпителита возникают непосредственно в области лучевого воздействия (на коже виска), в дальнейшем (в редких случаях) могут сохраняться остаточные явления в виде атрофии кожи или стойкой алопеции. Могут также наблюдаться местные кожные аллергические реакции (отек, зуд, крапивница). Из общих лучевых реакций часто, особенно в первые фракции облучения, наблюдают тошноту, рвоту, головные боли.

Из лучевых повреждений наиболее часто встречаются зрительные (при повреждениях хиазмы и III, IV пары черепных нервов), нейрокогнитивные (обусловленные радиационными васкулопатиями) нарушения, постлучевые повреждения (радионекрозы) вещества головного мозга, радиоиндуцированный канцерогенез.

Наиболее частый побочный эффект (более чем у 60% пациентов) — гипопитуитаризм.

Радиохирургия

Радиохирургия предполагает подведение энергии ионизирующего излучения любого вида за один сеанс, а не фракционно, нацеленное на высокоточную и полную деструкцию выбранной мишени без значительного сопутствующего или отсроченного повреждения окружающих тканей.

Основные радиохирургические методы:

- протонотерапия;
- облучение узкоколлимированными фотонными пучками на аппаратах типа «Гамма-нож» («Gamma-knife»);
- высокоэнергетическое рентгеновское излучение на медийных линейных ускорителях (LINAC).

Протонотерапия имеет ряд преимуществ перед фотонами и электронами. Резкая очерченность, отсутствие рассеяния (вследствие большой массы протонов) и интенсивность протонного пучка заметно сокращают объем облучаемых тканей, что значительно снижает облучение окружающих здоровых тканей и критических структур.

Показания

Самостоятельный вид терапии у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга, с аденомами гипофиза, лечение легких и средних форм болезни Иценко–Кушинга, которым по разным причинам не показано оперативное вмешательство.

Противопоказания

- Близкое расположение хиазмы (<2 мм), так как высок риск ее повреждения.

- Размеры аденомы гипофиза более 15 мм (вследствие неэффективности).
- Распространение аденомы в каверзный синус.

Подготовка

Перед направлением на радиохирургическое лечение уточняют функциональное состояние гипофиза: оценивают уровень АКТГ, гонадотропинов, ТТГ, пролактина; у детей исключают или подтверждают дефицит СТГ. Не менее чем за 3 нед до предполагаемого облучения отменяют радиопротекторные препараты [каберголин, аналоги октреотида (сандостатин[▲])].

Методика

Облучение проводят однократно (за один сеанс), дискретно, в положении пациента лежа на спине, как правило, с включением всего объема турецкого седла в 50% изодозу.

Поглощенные дозы составляют максимум 45–60 Гр. Голову пациента фиксируют в специальном головодержателе, изготовленном из особой пластмассы индивидуально для каждого пациента.

Примерно у 12–15% пациентов в первые сутки после облучения отмечают чувство тяжести в голове, реже тошноту, головную боль. Подобные состояния легко купируют дегидратационной терапией в сочетании с анальгетиками. В целях уменьшения кровоснабжения аденомы гипофиза после облучения пациенту рекомендуют соблюдать в течение 6 мес охранительный режим с исключением тепловых процедур и инсоляции, а также с исключением, по возможности, препаратов, улучшающих мозговое кровообращение, и ноотропов.

В дальнейшем требуется длительное наблюдение с регулярным контролем тропных функций гипофиза для своевременного выявления необходимости ЗГТ.

Осложнения

Наиболее частое осложнение — отсроченный гипопитуитаризм (через 5 лет и более). Реже — осложнения, обусловленные повреждением хиазмы, а также церебральной васкулопатией.

Альтернативный метод

Трансназальная аденомэктомия.

Хирургические методы лечения

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тиреоидэктомия

Тотальная тиреоидэктомия, экстирпация ЩЖ, струмэктомия.

Показания

- Рак щитовидной железы (в комплексе с РЙТ).
- Диффузный токсический зоб (при отсутствии иммунологической ремиссии в течение 1,5–2 лет); цель — полное удаление органа-мишени аутоиммунной агрессии.
- Узловой коллоидный зоб (устранение потенциально «зобогенной» измененной ткани ЩЖ).
- Хронический АИТ (при симптомах компрессии).

Противопоказание

Высокий риск оперативного вмешательства по сопутствующим заболеваниям.

Подготовка

Необходимо компенсировать тиреотоксикоз, уменьшить выраженность его клинических проявлений (при диффузном токсическом зобе и функциональной автономии), стратифицировать риск оперативного вмешательства по сопутствующим заболеваниям, провести лечебные и профилактические мероприятия, максимально его снижающие.

Методика и последующий уход

Операцию выполняют из доступа по Кохеру — воротничкообразного разреза на передней поверхности шеи на 2 см выше яремной вырезки. Обязательным этапом является выделение возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез.

Осложнения

- Повреждение возвратных гортанных нервов, сопровождающееся параличом голосовых складок.
- Гипопаратиреоз.

Альтернативные методы

При РЩЖ и хроническом АИТ — нет.

При диффузном токсическом зобе, при функциональной автономии — РИТ.

Гемитиреоидэктомия

Экстирпация доли ЩЖ, удаление доли ЩЖ с перешейком.

Показания

- Операция при неопределенном заключении цитологического исследования («фолликулярная неоплазия») — не только лечебная, но и диагностическая процедура.
- Установление диагноза на основании срочного интраоперационного гистологического исследования для выбора адекватного объема оперативного лечения. При выявлении РЩЖ производят тотальную тиреоидэктомию, при доброкачественной — операцию заканчивают.
- Неопределенные заключения цитологического исследования пунктатов щитовидной железы.

Противопоказание

Высокий риск операции по сопутствующим заболеваниям.

Подготовка

Аналогична подготовке к тиреоидэктомии.

Методика и последующий уход

Соответствует одному из этапов тиреоидэктомии.

Осложнения

Повреждение возвратных гортанных нервов.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Операции на надпочечниках, проводимые открытым способом

Бесспорное преимущество **срединной лапаротомии** — возможность одномоментной ревизии обоих надпочечников, парааортальной области и других зон внутрибрюшной вненадпочечниковой локализации феохромоцитом. Ее недостаток — высокая травматичность.

Основным преимуществом **бокового внебрюшинного доступа** считают более быстрый и удобный подход к центральной вене надпочечника. Это преимущество имеет наибольшее значение при операциях у пациентов с хромоффинными опухолями.

При левосторонней адреналэктомии внебрюшинным доступом оптимальной считают **люмботомию** в десятом-одиннадцатом межреберье. При люмботомии необходима поднадкостничная мобилизация ребра и, если это необходимо, его резекция.

Трансторакальный доступ пользуется популярностью при выполнении правосторонней адреналэктомии. Доступ осуществляют в девятом-десятом межреберье.

Осложнения

- Кровотечения, связанные с интраоперационным повреждением селезенки и потребовавшие спленэктомии одномоментно или при релапаротомии.
- Кровотечения при повреждении почечных сосудов.
- Острый послеоперационный панкреатит.
- Гемоторакс.
- Плеврит.

Эндоскопические вмешательства на надпочечниках

Лапароскопическая адреналэктомия

Лапароскопическая адреналэктомия — золотой стандарт лечения большинства заболеваний надпочечников.

Показания

- В целом они соответствуют показаниям для открытой операции.
- Ограничение показаний к эндоскопической операции небольшими размерами опухолей в большей степени связано с невозможностью полноценной ревизии зоны поражения при злокачественных опухолях, чем с техническими трудностями.

Противопоказания

- Абсолютное специфическое противопоказание: аденокартинальный рак с инвазией в смежные структуры (нижнюю полую вену, почку или диафрагму).
- Общие.
 - ✦ Некорригированная коагулопатия.
 - ✦ Высокий риск сердечно-легочной недостаточности.
- Относительные.
 - ✦ Беременность.
 - ✦ Предшествующие операции на органах брюшной полости.

Эндоскопические доступы

- Боковой трансабдоминальный.
- Передний трансабдоминальный.
- Ретроперитонеальный.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Аденомэктомия

Нейрохирургическое лечение в зависимости от ряда факторов (размера и направления роста опухоли, степени инвазии в окружающие структуры, гормональной активности, соматического

статуса пациента и др.) может являться как первичным, так и вторичным методом лечения.

Преимущества: быстрота наступления эффекта от лечения, высокая результативность, относительно низкая себестоимость.

Недостаток: инвазивность процедуры с вытекающими возможными хирургическими осложнениями как легкого, так и тяжелого характера.

Цели

- Удаление опухолевой массы.
- Коррекция эндокринных нарушений как гипер-, так и гипосекреторного характера.
- Ликвидация неврологических, сосудистых, эмоционально-личностных нарушений за счет удаления компрессии окружающих сосудистых и нервных структур.
- Профилактика рецидивов заболевания.
- Получение гистологического материала для научных и патоморфологических исследований.

Показания

- Опухоль, вызывающая неврологическую симптоматику, нарушение зрительных функций или являющаяся причиной ликвореи.
- При небольших размерах аденомы — выраженные эндокринные нарушения, обусловленные объемным образованием гипофиза, а также неэффективность предшествующих видов лечения.
- В определенных ситуациях — продолженный рост или рецидив опухоли.

Противопоказания

Тяжелая сопутствующая патология, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, кожи головы (при планировании транскраниальных вмешательств), отказ пациента от данного метода лечения (в силу личных предубеждений, религиозных установок и т.п.)

Подготовка

При соматотропиномах в качестве предоперационной подготовки, помимо назначения симптоматической терапии, направленной на компенсацию имеющихся соматических осложнений, можно использовать лечение аналогами соматостатина и агонистами дофамина для снижения активности акромегалии, уменьшения ее клинических проявлений, а также в ряде случаев для уменьшения объема опухоли. Это позволяет произвести более щадящий хирургический доступ, повысить радикальность операции, уменьшить частоту послеоперационных осложнений.

При кортикотропиномах, помимо симптоматической терапии, направленной на компенсацию различных метаболических нарушений, связанных с воздействием гиперкортицизма, терапия блокаторами синтеза глюкокортикоидов позволяет уменьшить проявления последнего, что благоприятно сказывается на состоянии пациентов во время и после операции.

При опухолях другой гормональной природы, а также гормонально неактивных аденомах предоперационная подготовка включает комплекс симптоматической терапии.

Методика и последующий уход

Выбор нейрохирургического доступа зависит в большей степени от направления роста опухоли, нежели от размера и гормональной активности. Все аденомы гипофиза, расположенные в пределах турецкого седла, удаляют трансназальным доступом. При экстраселлярном распространении опухоли вмешательство проводят как трансфеноидальным, так и транскраниальным доступом в различной модификации и их сочетаниями.

В послеоперационном периоде алгоритм ведения пациентов включает контрольный анализ крови на гормоны с последующей коррекцией гипопитуитарных нарушений, если таковые имелись до или появились после операции.

В последующем обследование пациента осуществляют приблизительно через 6 мес, когда в дополнение к уже перечисленным необходимо провести МРТ или КТ для контроля радикальности удаления опухоли. Затем рекомендуют делать МРТ- или КТ-исследования через 12 мес.

Осложнения

Наиболее частыми являются гипопитуитарные нарушения, значительно реже ликворея, инфекционно-воспалительные (синуситы, менингиты), неврологические (зрительные, глазодвигательные и др.), нарушения мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу, тромбоэмболии и т.д.

Альтернативные методы

Медикаментозную терапию как альтернативный метод применяют при пролактиномах (агонистах дофамина), а также в случае хорошей чувствительности опухоли к проводимому лечению (аналогами соматостатина, агонистами дофамина) при акромегалии или невозможности хирургического лечения по другим причинам (вследствие тяжести соматического статуса, отказа больного от операции и др.).

Лучевую терапию, как правило, проводят в случае не выявленной с помощью доступных методов визуализации кортикотропине (при подтверждении центрального гиперкортицизма), а также при вариантах экстраселлярного роста опухоли, когда

хирургический риск неоправданно высок (например, инвазивно-инфильтративный рост в кавернозный синус и т.п.), при высокой агрессивности, продолженном росте или рецидиве опухоли. При выборе метода лечения учитывают также пожелания пациента.

Глава 8

Программный гемодиализ

Гемодиализ — очищение крови от токсичных веществ, накапливаемых при уремии, путем диффузии через полупроницаемую мембрану диализатора.

Хронический гемодиализ — диализ, проводимый не реже 3 раз в неделю продолжительностью более 4 ч.

За последние годы существенно возросло количество пациентов в терминальной стадии ХПН, в том числе вследствие диабетической нефропатии, получающих заместительную почечную терапию.

Показания

- Концентрация K^+ в сыворотке более 6,5 ммоль/л.
- Нарастание белково-энергетической недостаточности.
- Скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин.
- Тяжелая гипергидратация с риском развития отека мозга, легких.

Противопоказание

Отсутствие возможности для формирования безопасного постоянного сосудистого доступа.

Подготовка

У больных СД подготовка должна быть плановой (табл. 8-1). До начала заместительной почечной терапии всех пациентов необходимо обследовать на инфицированность вирусами гепатита В и/или С и по возможности провести вакцинацию.

Таблица 8-1. Необходимые исследования у больных сахарным диабетом на додиализной стадии хронической почечной недостаточности

Исследования	Частота
Определение Hb_{A1c}	Один раз в 3 мес
Измерение АД	Ежедневно (утром и вечером)
Определение концентрации белка в моче, соотношения альбумин/креатинин	Ежемесячно
Определение скорости клубочковой фильтрации	Ежемесячно
Определение концентрации креатинина, мочевины, K^+ в сыворотке крови	Ежемесячно

Определение концентрации кальция в плазме (общего и ионизированного)	Ежемесячно
Определение активности ПТГ	Один раз в 3 мес
Определение гематокрита и концентрации гемоглобина	Один раз в 3 мес
Определение липидного спектра крови	Один раз в 3 мес
ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), нагрузочные тесты	По рекомендации кардиолога
Осмотр глазного дна	По рекомендации окулиста
Осмотр стоп	При каждом посещении врача
Консультация невролога	Один раз в 6 мес
Определение маркеров гепатитов	Один раз в 6 мес

Преддиализную подготовку больного СД считают хорошей при следующих клинико-лабораторных показателях:

- АД — менее 140/90 мм рт.ст.;
- концентрация Ca^{2+} в сыворотке — 2,3–2,5 ммоль/л;
- концентрация K^+ в сыворотке — менее 5 ммоль/л;
- концентрация P в сыворотке — менее 1,6 ммоль/л;
- концентрация альбумина в сыворотке — более 35 г/л;
- концентрация гемоглобина — 110–120 г/л;
- отсутствие гипергидратации;
- произведение значений концентрации Ca^{2+} и P — менее 4,4;
- стабилизация сосудистых изменений на глазном дне;
- $\text{Hb}_{\text{А1с}}$ — 7,0–7,5%.

Формирование сосудистого доступа — важнейший этап подготовки к программному гемодиализу. Его накладывают заблаговременно (не позднее 3 мес до предполагаемого срока начала диализа). Основные варианты:

- артериовенозная фистула с использованием естественной вены;
- артериовенозная фистула с использованием синтетического сосудистого протеза;
- постоянный двухпросветный туннельный катетер.

Для предупреждения острых осложнений со стороны сосудистого доступа (инфицирования и тромбоза фистулы) в первые 7–10 сут применяют антибиотики широкого спектра действия и гепарин. Предпочтение отдают низкомолекулярным гепаринам (эноксапарину натрия, надропарину кальция), антиагрегантам (тиклопидину, клопидогрелу) или гепариноподобным соединениям (сулодексиду).

Методика и последующий уход

Забор крови осуществляют из артериальной части артериовенозного соединения. Далее кровь поступает в диализатор навстречу очищающему раствору. Возврат крови происходит по венозной части артериовенозного соединения.

Контроль гликемии на фоне гемодиализа у больных СД представляет значительные трудности. На нее влияют:

- уремическая инсулинрезистентность;
- интрадиализная гипогликемия;
- периферические отеки, замедляющие резорбцию инсулина из места введения;
- уремический гастропарез.

При гастропарезе после введения инсулина возникает риск развития гипогликемии (отсутствует постпрандиальное повышение концентрации глюкозы в плазме) и поздней гипергликемии (возникает в результате высвобождения глюкозы из печени в ответ на снижение ее концентрации и в связи с более поздним всасыванием пищи после окончания действия инсулина). Пациентам с подозрением на гастропарез необходимо корректировать время инъекции инсулина.

При гипергликемии в состоянии анурии у пациентов в терминальной стадии ХПН отсутствует «клапан безопасности», освобождающий организм от излишка глюкозы, — поли- и глюкозурия. Возникает гиперосмолярное состояние с выраженной жаждой, увеличением массы тела (за счет накапливаемой жидкости), гипергидратацией (возможен отек мозга, легких). В случае развития тяжелого гиперосмолярного состояния в сочетании с кетоацидозом или без него показано дробное введение ИКД с контролем уровня гликемии каждые 30 мин. За одну инъекцию (внутримышечно или подкожно) вводят не более 4–8 ЕД. Введение жидкости противопоказано, исключение — случаи критической гипотонии.

Для больных СД на гемодиализе гипогликемическое состояние гораздо опаснее, чем умеренная гипергликемия, так как возможно нарушение деятельности различных систем организма.

- Гемодинамические нарушения:
 - ✧ повышение сердечного выброса;
 - ✧ спазм сосудов и повышение АД;
 - ✧ увеличение частоты сердечных сокращений.
- Реологические нарушения:
 - ✧ тромбоз артериовенозной фистулы;
 - ✧ тромбоз коронарных сосудов (инфаркт миокарда);
 - ✧ тромбоз сосудов мозга (ишемический инсульт);
 - ✧ тромбоз сосудов сетчатки (потеря зрения).
- Неврологические нарушения:
 - ✧ деменция;
 - ✧ нарушение когнитивных функций;
 - ✧ развитие острого психоза;
 - ✧ развитие эпилепсии.

Такие же осложнения может вызвать и относительная гипогликемия. Она возникает, когда пытаются быстро нормализовать концентрацию глюкозы в плазме: например, если пациент длительно пребывает в состоянии выраженной гипергликемии

(>15–20 ммоль/л), попытка быстрого снижения концентрации глюкозы до уровня 5–8 ммоль/л может вызвать вышеописанные осложнения.

Опасность гипогликемии усугубляется тем, что больные СД уже в преддиализной стадии ХПН почти полностью теряют вследствие автономной нейропатии способность распознавать ее приближение: у них отсутствуют клинические предвестники — потливость, головокружение, тремор, чувство голода, тахикардия и др. У таких больных без всяких предвестников может возникнуть тяжелое гипогликемическое состояние с потерей сознания, требующее немедленного введения 40% раствора глюкозы (внутривенно) или 1 мл глюкагона (внутримышечно).

Развитие интрадиализной гипогликемии связано не только с нарушением привычного режима питания в день процедуры, но и с потерями глюкозы во время ее проведения. Установлено, что во время диализа пациенты теряют до 100 г глюкозы. Для предупреждения гипогликемических состояний во время процедуры у больных СД используют диализат с глюкозой^а в концентрации 10–12 ммоль/л.

Контроль АД на фоне гемодиализа. Для АГ при СД характерны некоторые особенности:

- высокая NaCl-чувствительность — возникают выраженная задержка жидкости и повышение АД даже при незначительном увеличении потребляемой соли;
- гипертония положением с ортостатической гипотонией, что связано с характерным для СД осложнением — автономной нейропатией (нарушаются иннервация сосудов и поддержание их тонуса при перемене положения);
- изменение нормального суточного ритма колебаний АД (у здоровых людей в ночные часы наблюдают снижение систолического АД на 15 и диастолического на 20%). Если же у пациентов уровень АД в дневные и ночные часы одинаков или ночные значения превышают дневные, то возникает угроза развития тяжелых осложнений со стороны органов сердечно-сосудистой системы.

У больных СД на гемодиализе нередко отмечают гипертонию между процедурами и гипотонию во время их проведения. Значения АД у больных СД и гипертонией до диализа и между сеансами не должны отличаться от рекомендованных для популяции в целом (120/80–140/90 мм рт.ст.). Угрозу для здоровья больного СД на диализе представляют крайние значения АД (систолическое ниже 110 или выше 180 мм рт.ст.).

Коррекция анемии на фоне гемодиализа. У больных СД отличительная черта почечной анемии — отсутствие стимуляции секреции эритропоэтина в ответ на прогрессирование патологического состояния. Препараты выбора для лечения почечной анемии — эпоэтин альфа (эритропоэтин человека рекомбинантный^а) и препараты железа. Начальная доза эритропоэтина — 2000 ЕД/нед

подкожно. Также возможно использование анаболических стероидов. Предпочтительное значение концентрации гемоглобина — 110–130 г/л.

Коррекция фосфорно-кальциевого обмена на фоне гемодиализа. При снижении функции почек возникают нарушения обмена кальция и фосфора и их регуляторных механизмов: развивается гиперфосфатемия со снижением концентрации Ca^{2+} в плазме крови. Гипокальциемия и гиперфосфатемия при ХПН стимулируют синтез ПТГ околотитовидными железами. При прогрессировании ХПН возникает дефицит синтезируемого в почках кальцитриола, уменьшается количество рецепторов к нему в околотитовидных железах. В результате ослабевает супрессивный эффект кальцитриола на синтез и секрецию ПТГ и возникает резистентность скелета к резорбтивному действию, что также сопровождается гиперсекрецией ПТГ. При дефиците кальцитриола уменьшается всасывание Ca^{2+} в кишечнике, что ведет к гипокальциемии и остеомалации. Снижение концентрации Ca^{2+} в плазме крови дополнительно стимулирует выработку ПТГ, что в дальнейшем ведет к развитию вторичного гиперпаратиреоза, усилению костной резорбции и разрушению кости.

Наиболее распространенные формы почечной остеодистрофии:

- адинамическая костная болезнь;
- диализный амилоидоз;
- остеомалация (интоксикация Al, дефицит витамина D);
- остеопения и остеопороз;
- фиброзный остеит;
- смешанные формы.

При коррекции почечной остеодистрофии необходим тщательный контроль концентрации ПТГ, так как при ее снижении до нормальных значений (15–80 пг/мл) возможно развитие адинамической костной болезни (ее лечение в настоящее время не разработано). Предпочтительное значение концентрации ПТГ для больных СД в терминальной стадии ХПН — 150–300 пг/мл.

Для коррекции почечной остеодистрофии используют:

- активные метаболиты витамина D_3 ;
- бисфосфонаты;
- кальция карбонат;
- ограничение потребления фосфорсодержащих продуктов.

Также важна адекватная концентрация Ca^{2+} в диализирующем растворе.

Критерии качества диализа

Показатель Kt/V — отношение объема плазмы, очищенной от мочевины (K — клиренс) за единицу времени (t), к общему объему распределения мочевины (V).

Значение V определяют по номограмме или вычисляют по формуле Уотсона (Watson):

$$V_{\text{мужчины}}, \text{ л} = 2,447 + 0,3362 \times W + 0,1074 \times H - 0,09516 \times A;$$

$$V_{\text{женщины}}, \text{ л} = -2,097 + 0,2466 \times W + 0,1069 \times H,$$

где W — масса тела, кг; H — рост, см; A — возраст, годы.

Для расчета показателя Kt/V при гемодиализе наиболее простой считают формулу Даугирдаса (Daugirdas):

$$Kt/V = 2,2 - 3,3 \times (R - 0,03 - UF/W),$$

где R — отношение азота мочевины плазмы после диализа и перед ним; UF — объем ультрафильтрации, л; W — масса тела после диализа, кг.

Также можно проводить оценку качества проводимой терапии по доле снижения мочевины:

$$\text{доля снижения мочевины} = (1 - R) \times 100.$$

Гемодиализ у пациентов с СД считают достаточным, когда значение Kt/V более 1,2, а доля снижения мочевины более 65%. В терминальной стадии ХПН диализное время должно быть не меньше 12 ч в неделю, а оптимальным считают режим из 3 сеансов в неделю продолжительностью по 4–5 ч. При сокращении времени до 10 ч в неделю и Kt/V менее 0,9 возникает синдром недодиализа.

Осложнения

- Нарушения сосудистого доступа (стеноз, тромбоз).
- Инфицирование сосудистого доступа.
- Аневризма артериовенозной фистулы.
- Синдром обкрадывания.
- Гипоосмолярный диализный синдром.

Альтернативный метод

Перитонеальный диализ (табл. 8-2).

Таблица 8-2. Преимущества и недостатки гемодиализа и перитонеального диализа у пациентов с сахарным диабетом

Вид диализа	Преимущества	Недостатки
Гемодиализ	Очень эффективен; частое медицинское наблюдение в диализном центре; нет потери белка с диализатом	Риск для больных с прогрессирующими заболеваниями сердца; часто возникает необходимость в множественных сосудистых доступах; риск ишемии руки; высокая частота гипотензии во время сеанса гемодиализа; преддиализная гиперкалиемия; склонность к гипогликемии

Перитонеальный диализ	Хорошо переносится больными с патологией органов сердечно-сосудистой системы; нет необходимости в артериовенозном доступе; хороший контроль концентрации K^+ и глюкозы в плазме (особенно при интраперитонеальном введении инсулина); менее выраженная гипогликемия	Перитониты, инфекция выходного отверстия, туннельная инфекция — несколько чаще, чем у пациентов без СД; потеря белка с диализатом; осложнения, связанные с повышением внутрибрюшного давления (усугубление гастропареза, грыжи, подтекание диализата и т.д.); неудобная программа для помощника, если в нем есть необходимость (например, если пациент слепой)
-----------------------	---	--

Среди серьезных преимуществ перитонеального диализа (помимо перечисленных в табл. 8-2) следует отметить более продолжительную сохранность остаточной функции почки. Следовательно, сохраняются более высокая концентрация гемоглобина и лучший клиренс веществ, играющих роль в патогенезе уремии (конечных продуктов гликозилирования, средних молекул, в том числе β_2 -микроглобулина). Неоспоримое достоинство перитонеального диализа в том, что его можно применять у живущих далеко от диализного центра пациентов или у больных с ограниченной подвижностью.

В то же время перитонеальный диализ может быть неэффективен у пациентов, не выполняющих рекомендаций врача или недостаточно настроенных на лечение. В таком случае гемодиализ предпочтительнее, так как качество процедуры в большей степени зависит от медицинского персонала, а не от пациента.

Продолжительность жизни больных на перитонеальном диализе меньше, чем при использовании гемодиализа. Кроме того, он менее эффективен в регуляции внеклеточного объема жидкости, поэтому у пациентов постоянно отмечают некоторую гипергидратацию. Применение стандартных глюкозосодержащих растворов для перитонеального диализа несет в себе риск гиперлипидемии и, как следствие, более быстрого развития атеросклероза. При перитонеальном диализе возможны трудности при определении объема ультрафильтрации.

Лазерная коагуляция сетчатки

Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) — наиболее эффективный метод лечения диабетической ретинопатии и предупреждения возникающей вследствие нее слепоты. При своевременном и правильном проведении эффективность метода составляет 80–85% по данным различных авторов.

Лазерное воздействие направлено на прекращение функционирования новообразованных сосудов, представляющих основную угрозу развития инвалидизирующих изменений в органе зрения: гемофтальма, тракционной отслойки сетчатки, рубеоза радужки и вторичной глаукомы.

Показания

Абсолютные

- Новообразованные сосуды на диске ЗН более $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ его площади с витреальными и преретинальными кровоизлияниями или без них.
- Витреальные или преретинальные кровоизлияния в сочетании с новообразованными сосудами:
 - ◇ любого диаметра на диске ЗН или в окружающей зоне меньше одного его диаметра;
 - ◇ диаметром более $\frac{1}{2}$ диска ЗН в любом месте сетчатки.

Относительные

- Неоваскуляризация угла передней камеры с сопутствующей пролиферативной диабетической ретинопатией или без нее.
- Образование новых сосудов в радужке и сетчатке с витреальными и преретинальными кровоизлияниями или без них.

Возможные

- Проллиферативная диабетическая ретинопатия средней степени:
 - ◇ новообразованные сосуды на диске ЗН или в окружающей зоне меньше одного его диаметра менее $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$ части ЗН;
 - ◇ новообразованные сосуды на сетчатке площадью более одного диаметра диска зрительного нерва без витреальных или преретинальных кровоизлияний;

- ✧ новообразованные сосуды на сетчатке площадью менее одного диаметра диска ЗН с витреальными или преретинальными кровоизлияниями.
- Препролиферативная диабетическая ретинопатия тяжелой степени.

Противопоказания

- Выраженная геморрагическая активность на глазном дне.
- Глиоз III–IV степени с тракционным синдромом.
- Недостаточная прозрачность сред глаза (бельмо роговицы, помутнение хрусталика, деструкция стекловидного тела).
- Низкая (<0,1 и менее) острота зрения — относительное противопоказание.

Подготовка

Перед лазерной коагуляцией сетчатки пациента информируют о том, что лечение направлено не на восстановление нормальной остроты зрения, а на предотвращение его дальнейшего снижения.

Методика и последующий уход

Основные методы:

- фокальная ЛКС (локальная) — нанесение коагулятов в местах просвечивания флуоресцеина натрия при ангиографии, в участках микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов;
- барьерная ЛКС — нанесение мелких коагулятов парамакулярно в несколько рядов, применяют при препролиферативной диабетической ретинопатии в сочетании с отеком области пятна (*macula*);
- панретиальная ЛКС — коагуляты наносят практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область, применяют в основном при пре- и пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.

Количество коагулятов, их диаметр и энергию воздействия на сетчатку определяют каждому пациенту индивидуально в соответствии с рекомендациями Исследования диабетической ретинопатии (*Diabetic Retinopathy Study*) и Исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*).

Обычно панретиальную лазерную коагуляцию сетчатки выполняют за 3–4 сеанса (одномоментное проведение увеличивает вероятность осложнений) и количество коагулятов варьирует от 1500 до 2000.

Более активная тактика (за 2 сеанса с интервалом в одну неделю) показана:

- при быстром прогрессировании процесса и на другом глазу;
- быстро прогрессирующей пролиферации на фоне СД 1-го типа;

- новообразованных сосудах диска ЗН или переднего отрезка глаза.

Как правило, первый осмотр после панретинальной лазерной коагуляции сетчатки проводят через месяц. Далее частоту осмотров определяют индивидуально в зависимости от тяжести пролиферативного процесса — посещение каждые 1–3 мес.

Осложнения

Роговица. Возможно развитие быстропроходящего отека эпителия (чаще при панретинальной ЛКС). Для ускорения процесса можно назначить капли с глицеролом и протекторы эпителия — корнерегель, солкосерилловую или актовегиновую мази.

Передняя камера. Наиболее серьезное осложнение — закрытие угла передней камеры с повышением внутриглазного давления. Чаще возникает при панретинальной лазерной коагуляции, так как большое количество энергии может приводить к отслойке собственно сосудистой оболочки (*chorioidea*) и отеку ресничного тела. Отменяют сеансы коагуляции до нормализации внутриглазного давления, рекомендуют гипотензивную и дегидратационную терапию.

Радужная оболочка. При нанесении коагулятов большого диаметра часть энергии может передаваться радужной оболочке, обуславливая возникновение ирита. В таком случае возможны образование задних синехий и деформация зрачка. Курс лазерной коагуляции прерывают, назначают глюкокортикоиды и мидриатики в каплях.

Хрусталик. Некоторые авторы отмечают, что при коагуляции узким лазерным пучком возможно прогрессирование уже имеющейся катаракты.

Стекловидное тело. Возможно появление помутнений, взвеси пигмента или экссудата, наблюдают сокращение задней пограничной мембраны стекловидного тела, что может приводить к его отслойке. Одно из самых частых осложнений пролиферативной диабетической ретинопатии — рецидивирующие кровоизлияния в стекловидное тело с грубыми деструктивными и пролиферативными его изменениями. Наиболее радикальный и эффективный метод лечения гемофтальма при диабетической ретинопатии — трансклиарная витреоретинальная хирургия. Однако, несмотря на очевидный ее прогресс, актуален вопрос о способах профилактики послеоперационных осложнений [самая популярная в настоящее время мера — выполненная в ходе операции панретинальная и отграничительная (вокруг дефектов) лазерная коагуляция сетчатки].

Сетчатка. Лазерное лечение вызывает множественные повреждения сетчатки и может сопровождаться ее отслойкой, появлением кровоизлияний, развитием кистовидного отека пятна (*macula*), нарушением перфузии диска ЗН. Клинические проявления указанных процессов: снижение остроты зрения, появление

дефектов полей зрения и ночная слепота. Развитие кровоизлияний возможно при использовании узкого лазерного пучка высокой интенсивности, когда диаметр сосуда превышает диаметр коагулята (такое часто бывает при воздействии на новообразованные сосуды). Дефекты полей зрения могут возникать при повреждении артериол сетчатки с последующей их облитерацией или при коагуляции нервных волокон. При беспокойном поведении пациента, когда он не фиксирует взор, возможно повреждение лазерным пучком области центральной ямки с неминуемым резким снижением остроты зрения. При лечении отслойки в пигментном эпителии может возникнуть отверстие, через него жидкость проникает под нейроэпителий и отслаивает его. Отслойка сетчатки — одно из наиболее тяжелых осложнений лечения — чаще всего возникает при панретинальном воздействии. При лазерной коагуляции области глиоза и фиброза происходит сокращение соединительной ткани, что приводит к тракционной отслойке сетчатки. В связи с этим выраженные глиоз и фиброз — противопоказания к подобному лечению. Во время операции незначительный глиоз нужно обходить. Регматогенная отслойка сетчатки возможна при большой мощности лазерного луча (возникают ее разрывы). Панретинальная лазерная коагуляция с захватом крайней периферии может обусловить нарушение темновой адаптации (чаще встречаются при диабетической ретинопатии).

Зрительный нерв. Прямое воздействие на диск ЗН (при коагуляции новообразованных сосудов) может привести к его ишемии и резкому снижению остроты зрения.

Пигментный эпителий и собственно сосудистая оболочка. Коагуляция узким пучком большой мощности может приводить к разрывам мембраны Бруха и кровоизлияниям в сетчатку и стекловидное тело из сосудистой оболочки. Если кровоизлияние происходит во время сеанса лазерной коагуляции, то следует надавить контактной линзой на глаз, чтобы вызвать повышение внутриглазного давления. Через месяцы или годы после лазерного лечения возможна прогрессирующая атрофия пигментного эпителия в облученных местах. Лазерная коагуляция может приводить к острой окклюзии сосудов собственно сосудистой оболочки с последующим некрозом и атрофией наружных слоев сетчатки. Обычно указанное осложнение встречаются при коагуляции средней периферии пучком большой мощности.

Сахарный диабет

Группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате дефекта секреции инсулина, его действия или совместного воздействия факторов.

В развитии СД участвуют несколько патогенетических процессов: от аутоиммунного повреждения β -клеток ПЖ с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие резистентности рецепторов периферических органов-мишеней к действию инсулина.

Код МКБ-10

E10–E14.

Симптомы хронической гипергликемии

- Полиурия.
- Полидипсия.
- Снижение массы тела, иногда с полифагией.
- Снижение остроты зрения.
- Ухудшение роста у детей.
- Повышение восприимчивости к инфекциям.

Острые, угрожающие жизни осложнения диабета

- Гипергликемия с кетоацидозом.
- Гиперосмолярный синдром без кетоза.
- Гипогликемические состояния.

Хронические осложнения диабета

- Ретинопатия с возможным развитием слепоты.
- Нефропатия, приводящая к почечной недостаточности.
- Периферическая нейропатия и ангиопатия с риском образования язв нижних конечностей.
- Автономная нейропатия, вызывающая гастроинтестинальные, урогенитальные, сердечно-сосудистые симптомы и половую дисфункцию.

Среди больных СД высока частота атеросклеротических поражений сосудов сердца, периферических и церебральных сосудов,

гипертонии, нарушения метаболизма липопротеидов и пародонтоза.

Обучение больных

Результаты лечения диабета сильно зависят от поведения больного, его активного и грамотного участия в терапевтическом процессе, так как именно он изо дня в день реализует план контрольных и лечебных мероприятий, назначенных врачом. Для освоения таких умений необходимо специальное обучение пациента с участием медицинских профессионалов, которое следует проводить при каждом контакте больного с обслуживающими его специалистами.

Критерии компенсации углеводного обмена

Рекомендуемые уровни компенсации углеводного обмена при СД приведены в табл. 10-1.

Таблица 10-1. Целевые значения гликемии, рекомендованные различными организациями

Организация	Hb _{A1c} %	Гликемия натощак, ммоль/л (мг/дл)	Постпрандиальная гликемия, ммоль/л (мг/дл)
ADA	<7	<6,7 (120)	–
IDF-Europe	≤6,5	≤6,0 (108)	≤7,5 (135)
AACE	≤6,5	<6,0 (108)	<7,8 (140)

Примечания: ADA — Американская диабетическая ассоциация; AACE — Американская ассоциация эндокринологов; IDF-Europe — Международная диабетическая федерация.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-го ТИПА

Сахарный диабет 1-го типа обусловлен деструкцией β-клеток ПЖ, приводящей к абсолютному дефициту инсулина.

Код МКБ-10

E10. Инсулинзависимый сахарный диабет.

Профилактика

Единственный способ — первичная профилактика болезни у лиц с высоким генетическим риском:

- предупреждение внутриутробных вирусных инфекций, а также вирусных инфекций у детей и подростков (краснухи, кори, паротита, ветряной оспы и др.);
- исключение из рациона детей грудного возраста питательных смесей, изготовленных на основе коровьего молока или содержащих глютен (показано, что эти компоненты могут вызывать аутоиммунную реакцию против β-клеток);
- исключение из рациона продуктов с нитрозосодержащими консервантами и красителями.

Выявление лиц в доклиническом периоде СД 1-го типа основано на определении иммунологических (аутоантител к различным структурам β -клетки) и гормонально-метаболических (уровня С-пептида, отсутствия ранней фазы секреции инсулина, повышения гликогеогемоглобина HbA1c) маркеров и определенных HLA-антигенов.

Классификация

Выделяют две формы СД 1-го типа: аутоиммунный и идиопатический.

Этиология и патогенез

В большинстве случаев СД 1-го типа выявляют аутоантитела к различным структурам β -клетки: к поверхностным антигенам β -клеток (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2 α и IA2 β); типична комбинация аллелей HLA-DQA1-DQB1. Аутоиммунный СД обычно начинается в детском и подростковом периоде, но может развиваться в любом возрасте, в том числе в старческом. Эта форма СД (прежние названия — инсулинзависимый СД, СД 1-го типа, диабет с ювенильным началом) — результат клеточно-опосредованной аутоиммунной деструкции β -клеток ПЖ.

В детском возрасте утрата β -клеток происходит быстро и уже к концу первого года заболевания остаточная секреторная функция островков Лангерганса ПЖ угасает. У взрослых остаточная функция β -клеток сохраняется достаточно долго. При этом уровень секреции инсулина достаточен для предотвращения кетоацидоза в течение многих лет. В дальнейшем секреция инсулина постепенно снижается и развивается абсолютный дефицит инсулина, подтверждаемый низким или неопределяемым уровнем С-пептида в плазме крови.

У небольшого количества пациентов признаки аутоиммунного процесса отсутствуют (нет иммунологических и генетических маркеров СД 1-го типа), однако наблюдают симптоматику абсолютного дефицита инсулина. Эти случаи классифицируют как идиопатический СД 1-го типа.

СД 1-го типа имеет длительный скрытый период, который может продолжаться в течение ряда лет.

- I стадия — генетическая предрасположенность, которая реализуется менее чем у половины однояйцевых близнецов и у 2–5% сибсов. Большое значение придают наличию антигенов **HLA**, особенно II класса (DR3, DR4, DQ). При этом риск развития СД 1-го типа возрастает многократно.
- II стадия — гипотетический триггерный фактор (вирусная инфекция, стресс, характер питания, химические факторы).
- III стадия — иммунные нарушения при сохранении количества инсулина в крови. Определяют иммунологические маркеры СД 1-го типа: аутоантитела к поверхностным анти-

генам β -клеток (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбок-силлазе (GAD), тирозинфосфатазе островковых клеток (IA2 α и IA2 β). Отмечают нарушение функции β -клеток (обусловлено уменьшением их количества), отсутствие первой фазы секреции инсулина (диагностируют с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста).

- IV стадия — выраженные иммунные нарушения: прогрессирующее снижение секреции инсулина вследствие развивающегося инсулита, нарушение толерантности к глюкозе при отсутствии клинических признаков СД (нормальный уровень глюкозы в плазме крови). При ОГТТ выявляют повышение уровня глюкозы в плазме крови натощак и/или через 2 ч после его проведения.
- V стадия — клиническая манифестация, которая развивается после гибели 80–90% массы β -клеток. При этом сохраняется остаточная секреция С-пептида.
- VI стадия — полная деструкция β -клеток. Не выявляют даже базальный уровень С-пептида. Титры антител могут быть снижены. В этой стадии течение СД обычно становится менее контролируемым.

Триггерами могут быть как инфекционные, так и неинфекционные агенты.

- Инфекционные: энтеровирусы; ретровирусы; тогавирусы (врожденная краснуха).
- Неинфекционные:
 - ✦ диетические составляющие: глютен; соя, другие расте-ния; коровье молоко, чай, кофе; ненасыщенные жиры; антиоксиданты;
 - ✦ введение инсулина, глюкозы;
 - ✦ воздействие тяжелых металлов, нитритов/нитратов;
 - ✦ психосоциальные факторы (стресс);
 - ✦ ультрафиолетовое излучение, радиация, температура окружающей среды, время года.

Дефицит инсулина стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез в печени. Это приводит к гиперлипидемии (повышению содержания холестерина, НЭЖК, триглицеридов, липопротеинов) и кетоацидозу. Повышенное поступление липидов в печень, где они усиленно окисляются, приводит к увеличению продукции кетоновых тел и гиперкетонемии (накоплению ацетона, β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот), что приводит к развитию тканевой гипоксии, усиливает тканевую дегидратацию, гиповолемию, гемоконцентрацию с тенденцией к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гипоксии, отеку коры головного мозга и в конечном итоге развитию диабетической комы.

Клиническая картина

Для СД 1-го типа, как правило, характерны острое начало и быстрое развитие выраженных метаболических нарушений. Не-

редко заболевание впервые проявляется диабетической комой или тяжелым ацидозом.

У детей и подростков манифестация заболевания протекает, как правило, с явлениями кетоацидоза. При развитии заболевания в возрасте старше 25 лет отмечают умеренную гипергликемию натощак, которая нередко при присоединении инфекции или стресса может быстро смениться выраженной гипергликемией или кетоацидозом.

Основные симптомы:

- сухость во рту, жажда (обезвоживание организма вследствие избыточного выделения жидкости через почки, а также повышения содержания в крови глюкозы, мочевины, натрия), полиурия (вследствие осмотического диуреза);
- повышение аппетита, похудание (усиление процессов липолиза и выведение глюкозы с мочой);
- слабость;
- кожный зуд, повышенная подверженность инфекционным заболеваниям (характерно развитие фурункулеза, остиофолликулита, панарициев, паронихий, грибковых поражений кожи, слизистых оболочек и ногтей, туберкулеза, острых респираторных заболеваний и пневмонии с затяжным течением и хронизацией);
- снижение либидо и потенции;
- изменение остроты зрения (набухание хрусталика и слабость аккомодации, вызванные гипергликемией);
- прогрессирующей кариес, пародонтоз, альвеолярная пиорея, гингивиты.

При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию.

При выраженной декомпенсации кожа, губы, язык сухие; тургор подкожно-жировой клетчатки снижен; вследствие паретического расширения капилляров кожи лица наблюдают диабетический рубез (гиперемия щек, подбородка, лба).

При длительном и плохо компенсированном СД развиваются:

- трофические язвы голеней и стоп (см. «Синдром диабетической стопы»);
- остеопороз и диабетическая остеоартропатия;
- снижение внешнесекреторной функции желудка, кишечника, ПЖ;
- диабетическая периферическая и автономная нейропатия;
- диабетическая ретинопатия;
- диабетическая нефропатия;
- снижение фертильности у молодых женщин;
- нарушение роста и отставание физического развития у детей (синдром Мориака).

Острые осложнения СД — диабетическая кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетонемическая) и лактат-ацидотическая комы.

При СД чаще диагностируют ИБС и АГ. Инфаркт миокарда (часто безболевого течения) — причина смерти почти половины больных СД.

Диагностика

Клиническая картина заболевания и повышение уровня глюкозы в плазме крови в любое время суток более 11,1 ммоль/л позволяют диагностировать СД. Во всем мире общеприняты критерии диагностики СД, предложенные экспертами ВОЗ в 1999 г. (табл. 10-2).

Таблица 10-2. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999)

Период исследования	Концентрация глюкозы в плазме крови, ммоль/л (мг%)			
	цельная кровь		плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
Физиологическая норма				
Натощак	<5,6 (<100)	<5,6 (<100)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)
Через 2 ч после ОГТТ	<6,7 (<120)	<7,8 (<120)	<7,8 (<140)	<8,9 (<160)
Сахарный диабет				
Натощак	≥6,1 (≥110)	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)	≥7,0 (≥126)
Через 2 ч после ОГТТ или при случайном определении	≥10,0 (≥180)	≥11,1 (≥200)	≥11,1 (≥200)	≥12,2 (≥220)
Нарушенная толерантность к глюкозе				
Натощак (если определяется)	<6,1 (<110)	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)	<7,0 (<126)
Через 2 ч после ОГТТ	≥6,7 (≥120) <10,0 (<180)	≥7,8 (≥140) <11,1 (<200)	≥7,8 (≥140) <11,1 (<200)	≥8,9 (≥160) <12,2 (<220)
Нарушенная гликемия натощак				
Натощак	≥5,6 (≥100) <6,1 (<110)	≥5,6 (≥100) <6,1 (<110)	≥6,1 (≥110) <7,0 (<126)	≥6,1 (≥110) <7,0 (<126)
Через 2 ч после ОГТТ (если определяется)	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)	<8,9 (<160)

Глюкоза натощак — уровень глюкозы в плазме крови после ночного голодания в течение 8–14 ч.

Случайное определение глюкозы — уровень глюкозы в плазме крови в любое время суток без учета времени последнего приема пищи.

Для эпидемиологических или скрининговых целей достаточно одного измерения уровня глюкозы в плазме крови натощак или через 2 ч после ОГТТ.

Обязательные лабораторные исследования для оценки степени компенсации СД:

- определение гликозилированного гемоглобина (Hb_{A1c}) для оценки состояния углеводного обмена в предшествующие 3 мес;

- определение концентрации глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после приема пищи;
- общеклинические анализы крови и мочи (при наличии показаний);
- содержание кетоновых тел и глюкозы в суточной моче;
- биохимическое исследование, включающее определение уровня билирубина, холестерина, Х-ЛПНП, Х-ЛПВП, триглицеридов, общего белка, кетоновых тел, АЛТ, АСТ, К, Са, Р, Na, мочевины и креатинина;
- определение МАУ (при показаниях — пробы Реберга или анализ мочи по Нечипоренко, СКФ).

В сложных случаях для установления диагноза определяют содержание иммунологических, генетических маркеров СД 1-го типа и уровень С-пептида.

Обязательные инструментальные исследования:

- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- прямая офтальмоскопия (при расширенных зрачках).

Дифференциальная диагностика

СД 1-го и 2-го типа имеют общую клиническую картину и вместе с тем существенные отличия (табл. 10-3).

Таблица 10-3. Основные дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типа

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Наследственная предрасположенность	Нехарактерна	Характерна
Масса тела	Чаще снижена	Чаще повышена
Характер начала заболевания	Обычно быстрое развитие симптомов	Обычно незаметное, медленное
Возраст пациента при манифестации заболевания	Чаще в детстве или в 15–24 года	Чаще >40 лет
Симптоматика	Резко выражена	Выражена слабо
Уровень инсулина/С-пептида в крови	Низкий/отсутствует	Вначале повышен
Аутоантитела к антигенам β-клеток	Определяются	Отсутствуют
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Инсулинрезистентность	Нет	Есть
Ответ на терапию пероральными сахароснижающими препаратами	Отсутствует	Чаще имеется
Потребность в инсулине	Пожизненная	Вначале обычно отсутствует, затем развивается

Показания к госпитализации

- Дебют СД (для подбора инсулинотерапии и обучения больного правилам самоконтроля уровня глюкозы в плазме крови, режима питания, труда и т.п.).
- Диабетический кетоацидоз.

- Прекома или кома (кетоацидотическая, гипогликемическая).
- Прогрессирование сосудистых осложнений.
- Ургентные состояния (инфекции, интоксикации, оперативное вмешательство).

Лечение

Цели: сохранение жизни, устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, снижение смертности, лечение сопутствующих заболеваний и улучшение качества жизни (табл. 10-4).

Таблица 10-4. Терапевтические задачи при сахарном диабете 1-го и 2-го типа (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2009 г.)

Показатели углеводного обмена				
показатель		физиологическая норма	адекватный уровень показателя при СД	неадекватный уровень показателя при СД
HbA1c (%) при норме 4,0–6,0		<6,1	6,1–7,5	>7,5
Самоконтроль концентрации глюкозы в плазме крови, ммоль/л (мг%)	Натощак/перед едой	4,0–5,0 (70–90)	5,1–6,5 (91–120)	>6,5 (>120)
	Через 2 ч после еды	4,0–7,5 (70–135)	7,6–9,0 (136–160)	>9,0 (>160)
	Перед сном	4,0–5,0 (70–90)	6,0–7,5 (110–135)	>7,5 (>135)
Показатели липидного обмена				
показатель	целевые значения	риск сердечно-сосудистых осложнений		
		низкий	умеренный	высокий
Общий холестерин, ммоль/л (мг%)	<4,4 (<175)	<4,8 (<185)	4,8–6,0 (185–230)	>6,0 (>230)
ЛПНП холестерин, ммоль/л (мг%)	<2,5 (<100)	<3,0 (<115)	3,0–4,0 (115–155)	>4,0 (>155)
ЛПВП холестерин, ммоль/л (мг%)	муж. >1,0 (>35) жен. >1,2 (>46)	>1,2 (>46)	1,0–1,2 (35–46)	<1,0 (<35)
Триглицериды, ммоль/л (мг%)	<1,7 (<150)	<1,7 (<150)	1,7–2,2 (150–200)	>2,2 (>200)
Показатель контроля артериального давления				
Уровень АД, мм. рт.ст.	риск ангиопатии			
	низкий	умеренный	высокий	
	<130/80	130–140/80–85	>140/85	

Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Москва, 2009 г.

Комплексное лечение СД 1-го типа включает:

- инсулинотерапию;
- диету;
- дозированную физическую нагрузку;
- обучение больного, самоконтроль глюкозы плазмы;
- профилактику и лечение поздних осложнений.

Немедикаментозное лечение как монотерапию при СД 1-го типа не применяют. Однако в комплексе с инсулинотерапией необходимо соблюдение специальной диеты и режима физических нагрузок.

Инсулинотерапия

Это единственный пожизненный метод лечения СД 1-го типа в условиях абсолютного дефицита инсулина.

В России применяют только генно-инженерные инсулины или аналоги инсулина человека (см. в главе 4 «Инсулины»).

Рациональное питание

Цели: нормализовать массу тела и способствовать поддержанию нормального уровня глюкозы в плазме крови. Этого можно достигнуть снижением калорийности питания, исключением рафинированных углеводов и соблюдением регулярного приема пищи (см. «Диетотерапия»).

Соотношение основных ингредиентов в суточном рационе больного СД 1-го типа не должно отличаться от физиологического.

Физические нагрузки

См. «Физические упражнения».

Дальнейшее ведение

При отсутствии сосудистых осложнений стандартное обследование проводят по схеме, представленной в табл. 10-5.

Таблице 10-5. Динамическое наблюдение больных сахарным диабетом 1-го типа

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии (3–4 раза в день)	Ежедневно!
Гликозилированный гемоглобин Hb _{A1c}	1 раз в 3 мес
Биохимический анализ крови (белок, холестерин, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевины, креатинин, К, Na, Са)	1 раз в год
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	1 раз в год
Контроль АД	При каждом посещении врача
ЭКГ	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача
Осмотр офтальмолога (прямая офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год (по показаниям — чаще)
Консультация невропатолога	По показаниям
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-го ТИПА

Сахарный диабет 2-го типа — форма СД, вызванная преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным дефектом секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Код МКБ-10

E11. Инсулиннезависимый сахарный диабет.

Профилактика

Актуальна для лиц с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе. Им показано снижение массы тела и увеличение физической активности.

Лицам, у которых при скрининговом обследовании выявлена гипергликемия, необходимо определять гликемию натощак и/или проводить ПГТТ.

Этиология и патогенез

В основе СД 2-го типа лежит резистентность тканей к инсулину и его недостаточность (чаще относительная).

Большинству больных СД 2-го типа свойственна избыточная масса тела (ожирение). Это основная причина развития инсулинорезистентности. Она также возможна у лиц с нормальной массой тела, но избыточным абдоминальным отложением жира.

При СД 2-го типа аутоиммунной деструкции β -клеток не происходит. Больные СД 2-го типа могут иметь нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, для них характерен недостаточный инсулиновый ответ на гипергликемию. Секреция инсулина у этих больных неполноценна и не может компенсировать инсулинорезистентность.

Клиническая картина

СД 2-го типа характеризуется длительной бессимптомной доклинической стадией развития и остается нераспознанным из-за отсутствия каких-либо видимых проявлений.

Клинические симптомы, обусловленные выраженной гипергликемией и дефицитом инсулина, обычно сводятся к тому же комплексу, что и при СД 1-го типа: полиурия (в том числе в ночное время), жажда, снижение массы тела, сухость во рту, а также такие неспецифические симптомы, как слабость, утомляемость.

Выявляют лабораторные симптомы: гипергликемию, глюкозурию, редко кетоновые тела в моче в небольших концентрациях.

Наряду с признаками нарушения углеводного обмена нередко отмечают ожирение или избыточную массу тела (в 80–90% случаев), АГ, снижение остроты зрения, неврологические нарушения, ИБС.

Проявления микро- и макроангиопатии, а также кожный зуд, фурункулез, грибковые инфекции, боли в ногах, эректильная дисфункция могут стать причиной первого обращения больного к врачу.

Иногда первым проявлением СД 2-го типа может оказаться гиперосмолярная кома.

Спонтанное развитие диабетического кетоацидоза отмечают редко, обычно он является следствием тяжелого интеркуррентного заболевания.

Диагностика

Диагноз «сахарный диабет» ставят на основании характерных клинических проявлений, данных анамнеза (например, семейная отягощенность, нарушения углеводного обмена во время беременности) и результатов лабораторных исследований (см. табл. 10-6).

Таблица 10-6. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999)

Время определения	Концентрация глюкозы*, ммоль/л			
	цельная кровь		плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
<i>Норма</i>				
Натощак	<5,6	<5,6	<6,1	<6,1
и Через 2 часа после ПГТТ	<6,7	<7,8	<7,8	<8,9
<i>Сахарный диабет</i>				
Натощак	≥6,1	≥6,1	≥7,0	≥7,0
или Через 2 ч после ПГТТ	≥10,0	≥11,1	≥11,1	≥12,2
или Случайное определение	≥10,0	≥11,1	≥11,1	≥12,2
<i>Нарушенная толерантность к глюкозе</i>				
Натощак	<6,1	<6,1	<7,0	<7,0
и Через 2 ч после ПГТТ	≥6,7 и <10,0	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1	≥8,9 и <12,2
<i>Нарушенная гликемия натощак</i>				
Натощак	≥5,6 и <6,1	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0	≥6,1 и <7,0
и Через 2 ч после ПГТТ	< 6,7	<7,8	<7,8	<8,9

* Диагностику проводят на основании лабораторных определений уровня глюкозы.

Натощак — уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 и не более 14 ч.

Случайное — уровень глюкозы в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест. Проводят в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза, а также при факторах риска развития СД. При этом гликемию определяют до и через 2 ч после приема внутрь глюкозы. Нагрузка глюкозой соответствует:

- для взрослых: 75 г безводной глюкозы, растворенной в 300 мл воды, выпить в течение 3–5 мин;
- для детей: 1,75 г безводной глюкозы на кг массы тела (но ≤ 75 г) выпить в течение 3–5 мин.

Для предотвращения ошибочных результатов определение концентрации глюкозы следует проводить сразу после взятия крови, или центрифугировать кровь сразу после взятия, или хранить ее при температуре 0–4 °С, или брать кровь в пробирку с консервантом (фторидом натрия).

Диагноз СД следует подтверждать повторным определением гликемии в другие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами.

Лабораторные исследования

При отсутствии симптомов для установления диагноза СД необходимо повторное выявление уровня гликемии в диабетическом диапазоне либо натощак, либо при случайном измерении, либо при ПГТТ.

При выраженных клинических проявлениях СД (см. выше) для постановки диагноза достаточно при однократном измерении получить повышенный уровень глюкозы, соответствующий СД.

Критерии диагностики сахарного диабета

Лабораторные критерии диагноза СД 2-го типа те же, что для СД 1-го типа (см. выше).

Диагноз СД всегда должен быть подтвержден повторным тестированием в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с выраженной декомпенсацией углеводного обмена или очевидными симптомами.

Дифференциальный диагноз

Поскольку диагноз СД ставят по абсолютному уровню гликемии, дифференциальный диагноз может быть только между различными типами СД (см. классификацию).

Показания к консультации других специалистов

Для пациентов без осложнений консультации офтальмолога (прямая офтальмоскопия с расширенным зрачком), кардиолога, невролога показаны ежегодно.

Лечение

Основные принципы лечения сахарного диабета 2-го типа

- Модификация образа жизни с помощью организации рационального питания и увеличения физических нагрузок.
- Сахароснижающая фармакотерапия.

- Обучение больных.
- Самоконтроль гликемии.
- Раннее лечение осложнений и сопутствующих заболеваний (адекватный контроль АД, липидов крови и т.д.).

Показания к госпитализации

- Выраженная декомпенсация углеводного обмена, требующая перевода на инсулинотерапию.
- Тяжелый кетоацидоз или кома (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипогликемическая).
- Прогрессирование сосудистых осложнений.
- Обучение больного в школе сахарного диабета — госпитализация в дневной стационар.

Рациональное питание

Эффективное лечение СД 2-го типа невозможно без правильной организации питания независимо от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства (в том числе инсулин) или нет.

Питание больного СД 2-го типа должно быть направлено на оптимизацию массы тела (ее снижение) и предотвращение постпрандиальной (то есть после приема пищи) гипергликемии (см. «Диетотерапия»).

Физические нагрузки

Кроме поддержания процесса снижения веса, физическая активность улучшает чувствительность к инсулину и, как следствие этого, показатели углеводного обмена, а также нормализует липидемию (см. «Физические упражнения»).

Медикаментозное лечение

Первый этап терапии СД 2-го типа

- Изменение образа жизни с одновременным назначением метформина.
- В случае противопоказаний к метформину или его непереносимости на первом этапе терапии назначают препараты сульфонилмочевины, если на диетотерапии не достигают целевых показателей контроля.
- При выраженной декомпенсации (глюкоза плазмы натощак $>13,9$ ммоль/л, или в случайной точке $>16,7$ ммоль/л, или $Hb_{A1c} >10\%$) следует сразу назначать инсулин (после достижения компенсации возможен перевод на пероральную сахароснижающую терапию).

Второй этап терапии СД 2-го типа

- При неэффективности монотерапии в максимально переносимой дозе переходят к комбинированной медикаментозной терапии.
- Критерием для назначения комбинированной терапии является Hb_{A1c} выше целевого уровня, установленного для конкретного пациента, через 3 мес лечения.

- Комбинированную терапию проводят с использованием препаратов с различным механизмом/точкой приложения сахароснижающего действия (табл. 10-7).
- Дозы препаратов необходимо повышать через короткие интервалы времени (и дополнительно назначать новые сахароснижающие средства) до тех пор, пока не будет достигнут желаемый уровень гликемии.
- В качестве комбинированной терапии на втором этапе возможно назначение базального инсулина.

Таблица 10-7. Группы препаратов для лечения сахарного диабета

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды	Снижение продукции глюкозы печенью Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидазы	Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина и восстановление первой фазы секреции инсулина Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка Уменьшение потребления пищи
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью Замедление опорожнения желудка

Третий этап терапии СД 2-го типа

- Добавление или интенсификация инсулинотерапии. Ее назначают при отсутствии достижения целевого уровня Hb_{A1c} на максимально переносимых дозах комбинации пероральных сахароснижающих средств через 3 мес лечения (см. главу 4).

Подробное описание пероральных препаратов дано в главе 4.

Инсулинотерапия

Показания к инсулинотерапии при СД 2-го типа.

- Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахароснижающих препаратов и их комбинаций ($Hb_{A1c} > 7,0-7,5\%$).
- Противопоказания к назначению или непереносимость других сахароснижающих препаратов.
- Кетоацидоз.
- Оперативное вмешательство, острые интеркуррентные и обострения хронических заболеваний, сопровождающиеся

декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

- Беременность, при которой назначение инсулина может быть временным и в дальнейшем возможен возврат к лечению пероральными сахароснижающими препаратами и диетой.
- Возможные схемы инсулинотерапии представлены в табл. 10-8, 10-9, 10-10.

Таблица 10-8. Возможные схемы начала инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа (при продолжении терапии пероральными сахароснижающими средствами)

Схемы	Варианты
Только базальный инсулин	1 инъекция инсулина средней продолжительности действия вечером (редко утром) или 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия утром и вечером или 1 инъекция аналога ИДД вечером (редко утром) или 2 инъекции аналога инсулина длительного действия вечером и утром
Смешанный инсулин	1 инъекция готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов (перед завтраком или ужином)

Таблица 10-9. Возможные схемы интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа (при отмене терапии пероральными сахароснижающими средствами)

Схемы	Варианты
Базальный инсулин + ИКД (раздельно или в виде готовых смесей)	2 инъекции инсулина средней продолжительности действия + ИКД перед завтраком и ужином (классическая традиционная терапия) 2 инъекции готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов (перед завтраком и ужином) 2 инъекции инсулина средней продолжительности действия (или 1 инъекция аналога ИДД) + ИКД перед одним (главным) приемом пищи

Таблица 10-10. Возможные схемы интенсифицированной инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа (при отмене терапии пероральными сахароснижающими средствами)

Схемы	Варианты
Режим многократных инъекций (интенсифицированная инсулинотерапия)	2 инъекции инсулина средней продолжительности действия (или 1, или 2 инъекции аналога ИДД) + ИКД перед завтраком, обедом и ужином
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	3 инъекции готовой смеси ультракоротких и протаминированных аналогов инсулина или смеси ИКД и НПХ-инсулинов (перед завтраком, обедом и ужином)
Режим многократных инъекций перед приемом пищи	ИКД перед завтраком, обедом и ужином без продленного инсулина

Выбор схемы инсулинотерапии (от более простой к более сложной) зависит:

- от степени исходной гипергликемии;
- необходимой скорости снижения гликемии;
- индивидуального целевого уровня гликемии;
- образа жизни больного;
- его предпочтений и возможностей.

Дозы инсулина индивидуальны, их увеличивают постепенно до достижения индивидуальных целевых значений гликемии или Hb_{A1c} (см. главу 4).

Современные цели лечения СД 2-го типа в отношении контроля уровня гликемии в соответствии с национальными стандартами («Алгоритмами специализированной помощи больным сахарным диабетом», МЗиСР, 2009) выглядят следующим образом (табл. 10-11).

Оценка эффективности лечения

Таблица 10-11. Показатели контроля углеводного обмена (критерии компенсации)

Показатели*		Компенсация	Субкомпенсация	Декомпенсация
Hb_{A1c} , %**			7,0–7,5	>7,5
Глюкоза плазмы, ммоль/л	Натощак/перед едой	<6,5	6,5–7,5	>7,5
	Через 2 ч после еды	<8,0	8–10	>10

* Данные целевые значения не относятся к детям и подросткам, беременным, пожилым людям с ожидаемой продолжительностью жизни менее 5 лет. Для этих категорий больных они рассмотрены в соответствующих разделах.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT — 4–6%.

- Важнейшая цель терапии СД — безопасное снижение всех параметров гликемии до показателей, как можно более приближенных к нормальным значениям. Указанные выше цели отражают общие рекомендации для начала и последующего управления гликемией.
- Цели лечения должны быть индивидуализированы в зависимости от возраста, ожидаемой выживаемости, возможного нарушения распознавания гипогликемий и т.д.).
- При СД легкого и среднетяжелого течения и высокой ожидаемой выживаемости целевые значения гликемии могут быть более жесткими:
 - ◇ $Hb_{A1c} \leq 6,5\%$;
 - ◇ глюкоза плазмы натощак ≤ 6 ммоль/л;
 - ◇ глюкоза плазмы через 2 ч после еды $\leq 7,5$ ммоль/л.

Как и при СД 1-го типа, эффективность лечения оценивают в основном по концентрации глюкозы в крови, в том числе измеряемой самим больным в домашних условиях.

Определение уровня гликированного гемоглобина Hb_{A1c} необходимо проводить 1 раз в 3 мес.

Терапия, основанная на инкретинах, — новые возможности в терапии сахарного диабета 2-го типа «Галвус» и «Галвус Мет»

Хорошо известно, что СД 2-го типа является прогрессирующим заболеванием с неизбежным ухудшением контроля со временем. Несмотря на необходимость поддержания всех параметров гликемии как можно ближе к нормальным значениям для снижения риска развития осложнений СД, редко удается достигать и поддерживать оптимальный контроль заболевания. Большинство пероральных сахароснижающих препаратов (ПСП) первоначально эффективно снижают гликемию, но не могут обеспечить поддержания достигнутого уровня контроля в течение длительного периода времени. Традиционные сахароснижающие средства не нацелены на основные патогенетические факторы СД, а именно на предотвращение или замедление постоянно ухудшающейся функции β -клеток.

Последнее десятилетие стало эпохой создания новых групп сахароснижающих препаратов, механизмы действия которых впервые нацелены на патогенетические нарушения, лежащие в основе СД 2-го типа. Новые препараты обеспечивают глюкозозависимую секрецию инсулина и рассматриваются как перспективная и многообещающая терапия, которая может замедлять прогрессирование диабета и апоптоз β -клеток, а сочетание такой терапии с метформином добавляет преимуществ в плане снижения сердечно-сосудистого риска и массы тела. Инновационные препараты, действие которых основано на продлении активности инкретиннов, — ингибиторы ДПП-4 — уже активно применяют в клинической практике. Последние рекомендации ААСЕ (Американской ассоциацию клинических эндокринологов) уже включают инкретиновую терапию на всех стадиях лечения пациентов с СД 2-го типа. А ингибиторы ДПП-4 поставлены в ряд препаратов первого выбора при начале медикаментозной терапии СД. В России в 2008 и 2009 гг. зарегистрированы препараты «Галвус» (вилдаглиптин) и «Галвус Мет» (вилдаглиптин + метформин).

В данном разделе дан краткий обзор механизма их действия, приводятся результаты ключевых исследований по эффективности и безопасности препаратов.

Вилдаглиптин является селективным и сильным субстратом для ДПП-4 и по своей рецепторной активности аналогичен нативным инкретинам, глюкозозависимому инсулиноподобному полипептиду (ГИП) и глюкагоноподобному полипептиду (ГПП-1). Препарат быстро связывает фермент ДПП-4 и медленно диссоциирует, благодаря чему в течение длительного времени инактивирует его. Увеличивая уровни ГПП-1 и ГИП, вилдаглиптин вызывает повышение чувствительности β - и α -клеток ПЖ к глюкозе, что приводит к улучшению глюкозозависимой секреции инсулина и глюкагона.

Вилдаглиптин выпускают в таблетированной форме по 50 мг. Рекомендуемая доза препарата в моно- или комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами или инсулином составляет 50 мг 1 или 2 раза в сутки. Вилдаглиптин принимают внутрь независимо от приема пищи. Вилдаглиптин в сочетании с метформином выпускают под торговой маркой «Галвус Мет» («Новартис Фарма», Швейцария) в трех фиксированных комбинациях: 50/500, 50/850 и 50/1000 мг.

На животных моделях было показано, что вилдаглиптин улучшает функцию β -клеток. Прогрессирующее ухудшение функции β -клеток ПЖ, которое лежит в основе патогенеза СД 2-го типа, сопровождается потерей массы β -клеток в основном в результате высокой скорости апоптоза. Таким образом, идеальным действием нового сахароснижающего препарата была бы способность восстанавливать массу и функцию β -клеток.

Уже более 22 200 пациентов приняли участие в завершенных клинических исследованиях по вилдаглиптину («Галвусу») (как в монотерапии, так и в комбинации). В настоящее время проводят 20 исследований с участием более 10 000 пациентов в разных странах мира.

Эффективность и переносимость монотерапии вилдаглиптином у пациентов с СД 2-го типа, ранее не получавших терапии, изучались в сравнении с метформином, тиазолидиндионами, ПСМ в разных по длительности исследованиях. Во всех было доказано, что «Галвус» обеспечивает сравнимый сахароснижающий эффект, но с лучшей переносимостью, меньшим повышением массы тела и минимумом гипогликемий. Так, в сравнительном исследовании с метформином показано, что терапия вилдаглиптином оказалась сравнимой с терапией метформином по динамике снижения Hb_{A1c} через 1 год терапии и 2 года терапии в продолжительном периоде исследования. При этом было показано, что вилдаглиптин не вызывал повышения массы тела. При оценке профиля переносимости и побочных эффектов терапии было показано, что частота желудочно-кишечных нежелательных явлений оказалась достоверно ниже в группе терапии вилдаглиптином в сравнении с метформином (4,4 и 0,8% соответственно). Таким образом, «Галвус» (вилдаглиптин) можно считать эффективной и безопасной альтернативой метформину у тех пациентов, которые имеют противопоказания, побочные эффекты, непереносимость метформина.

Комбинированная терапия различными препаратами различных классов с различными механизмами действия является одним из этапов терапии у пациентов, которые не достигают целей контроля на фоне монотерапии.

В комбинированной терапии «Галвус» тоже был изучен в большом количестве исследований, особенно в сочетании с метформином. В одном из исследований сравнивали терапию «Галвуса» с глимепиридом у пациентов с плохим контролем на метформине

в течение года. Результаты исследования показали, что среднее снижение уровня Hb_{A1c} через год лечения оказалось сравнимым в группе терапии «Галвусом» и глимепиридом. При этом разница в динамике массы тела между двумя группами составила 1,8 кг. Было также зарегистрировано выраженное снижение риска развития гипогликемий на фоне терапии вилдаглиптин + метформин. Низкий риск гипогликемий на фоне терапии «Галвус» + метформин отмечался на фоне равного улучшения контроля. Это позволяет предположить, что вилдаглиптин улучшает чувствительность к глюкозе α - и β -клеток ПЖ, подавляет избыточную продукцию глюкагона α -клетками и продукцию глюкозы клетками печени.

Роль новых пероральных сахароснижающих препаратов с принципиально новым механизмом действия становится все более значимой и открывает новые возможности для восстановления дисфункции α - и β -клеток островков поджелудочной железы при СД 2-го типа, замедления прогрессирования заболевания.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — любые нарушения углеводного обмена, впервые возникшие или выявленные во время беременности.

Код МКБ-10

O24. Сахарный диабет при беременности.

Скрининг

Факторы риска развития ГСД:

- избыточная масса тела и ожирение (ИМТ >25 кг/м²);
- прибавка массы тела более чем на 10 кг после 18 лет;
- нарушенная толерантность к глюкозе;
- глюкозурия во время предшествующей или данной беременности;
- ГСД в анамнезе;
- гидрамнион и/или рождение ребенка с массой тела более 4500 г или мертворождение в анамнезе;
- быстрая прибавка массы тела во время данной беременности;
- возраст женщины более 30 лет.
- СД 2-го типа у близких родственников.

Группы риска.

- Высокий — НТГ или 3 и более других фактора риска.
- Умеренный — нет НТГ, 1–2 фактора риска.
- Низкий — нет факторов риска.

Если имеется один или более факторов риска, пациентке показан ОГТТ.

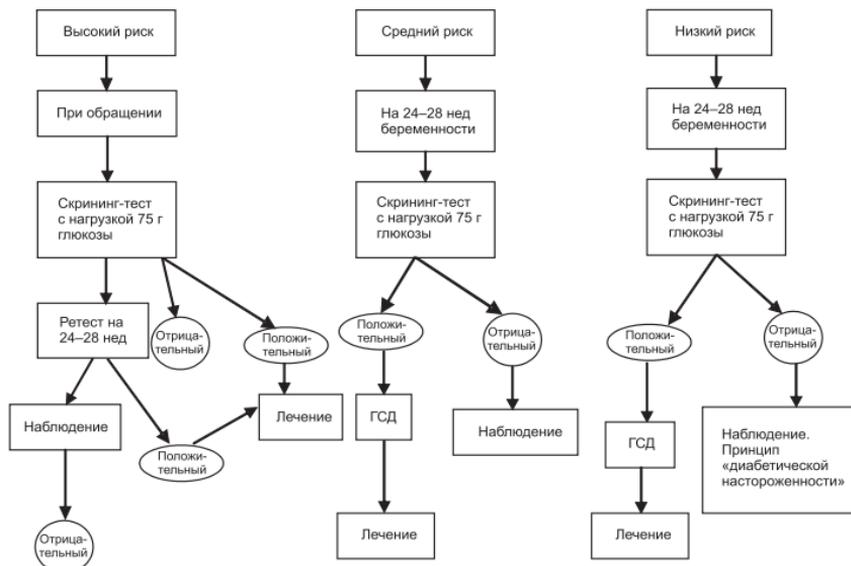


Рис. 10-1. Диагностика и скрининг гестационного сахарного диабета.

Пороговое значение уровня глюкозы для подтверждения НТГ — 7,8 ммоль/л, но во время беременности это является верификационным признаком ГСД (рис. 10-1).

Нагрузочный тест с глюкозой рекомендуют всем беременным независимо от его результатов при предыдущей беременности.

Тест на определение порогового уровня глюкозы натощак сопоставим по чувствительности с нагрузочным тестом, но обладает более высокой специфичностью (91 против 76%). Пороговый уровень глюкозы в плазме крови натощак для диагностики ГСД — 5,1 ммоль/л в 24–28 нед беременности.

Этиология и патогенез

Физиологическая беременность характеризуется двумя главными изменениями в гомеостазе глюкозы. Во-первых, вследствие утилизации плодом и плацентой уровень глюкозы падает быстрее, чем у небеременных, липолиз и кетогенез активизированы. Во-вторых, со II триместра беременности отмечается снижение чувствительности тканей к инсулину, или инсулинорезистентность. Инсулинорезистентность ведет к постепенной компенсаторной стимуляции секреции инсулина β -клетками ПЖ. Именно поэтому во время нормально протекающей беременности повышены и уровень инсулина натощак (базальный), и уровень стимулированного с помощью внутривенного глюкозотолерантного теста инсулина (1-я и 2-я фазы инсулинового ответа).

Выраженное, клинически значимое повышение инсулинорезистентности и развитие инсулиновой недостаточности отличают беременность при ГСД от нормальной (физиологической).

Хотя уровень инсулина натощак у женщин с ГСД в пределах нормы или увеличен, секреция инсулина в ответ на глюкозу или

прием пищи неадекватна степени инсулинорезистентности: особенно недостаточна 1-я фаза секреции при проведении ОГТТ или внутривенного глюкозотолерантного теста. Ответная секреция инсулина во 2-ю фазу не снижена, но иногда может быть и повышена. Кроме того, ГСД характеризуется увеличением концентрации проинсулина. Это говорит об ухудшении функции β -клеток.

Повышенная инсулинорезистентность в какой-то степени может быть объяснена избыточной массой тела или ожирением (факторы риска ГСД), которые чаще встречаются у женщин с ГСД.

Клиническая картина

ГСД не имеет специфических проявлений, поэтому необходимо проводить лабораторный скрининг даже у лиц с низким риском.

Диагностика

Критерии выявления ГСД на основании ОГТТ: уровень глюкозы в плазме натощак — более 5,1 ммоль/л, через час — более 10,0 ммоль/л и через 2 ч — более 8,5 ммоль/л*.

Лечение

После постановки диагноза ГСД на 1-м этапе назначают диету, соблюдение умеренной физической активности и мониторингование уровня глюкозы в крови. При неэффективности этих мер назначают инсулинотерапию. Таблетированные сахароснижающие препараты при ГСД противопоказаны!

Рациональное питание

Принципы диетотерапии:

- калорийность — 25–30 ккал/кг идеальной массы тела;
- углеводы — 35–40%;
- белки — 20–25%.

Режим питания состоит из 3 основных приемов пищи и 3 перекусов. Необходимый суточный калораж рассчитывают по массе тела или по ИМТ до беременности. Снижение суточного калоража до 1600–1800 ккал/сут у женщин с ожирением уменьшает гипергликемию, не вызывая кетонурию. С другой стороны, не следует значительно снижать калорийность (более чем на 50%): калораж 1200 ккал/сут приводит к значительной кетонемии у женщин с ГСД. Контроль уровня кетонурии помогает выявить недостаток калорий и углеводов в диете.

Физические нагрузки

Женщины с ГСД должны быть мотивированы на умеренную физическую нагрузку (по 20 мин 3 раза в неделю).

Самоконтроль гликемии

Пограничные значения для глюкозы:

- натощак — менее 5,0–5,3 ммоль/л (<90–95 мг/дл);

* Международная ассоциация по изучению диабета и беременности (IADPSG) 2010. Гестационный диабет классифицируется по отклонению одной и более точек.

- через 1 ч — менее 7,2–7,8 ммоль/л (<130–140 мг/дл);
- через 2 ч — менее 6,7 ммоль/л (<120 мг/дл).

Инсулинотерапия

Инсулинотерапию начинают при уровне гликемии натощак более 5,3 ммоль/л и через 2 ч после еды — более 6,7 ммоль/л на фоне диеты и физических нагрузок!

Дальнейшее ведение и лечение беременных с ГСД, как и при манифестном СД. В зависимости от выраженности гипергликемии может быть использован ИСД (1–2 раза в день) или комбинация ИКД и ИСД (до еды и перед сном).

Даже кратковременное использование человеческого инсулина все же индуцирует появление антител к инсулину у 50% женщин с ГСД. Только после родов антитела постепенно исчезают.

Критерии компенсации углеводного обмена

- гликемия натощак — 3,5–5,5 ммоль/л;
- гликемия через 2 ч после еды — 5,0–7,8 ммоль/л;
- гликозилированный гемоглобин (Hb_{A1c}) — менее 6,5%.

Ведение после беременности

- Реклассификация состояния углеводного обмена матери на 45–60-й день после родов.
- При нормальных значениях уровня гликемии — повторные обследования 1 раз в год.
- При выявлении нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) — повторные обследования 1 раз в 3 мес.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Диабетическая офтальмопатия — патологический процесс невоспалительного характера в глазу, обусловленный нарушением углеводного обмена. Наиболее характерное проявление диабетической офтальмопатии — диабетическая ретинопатия (до 70%). Остальные 30% приходятся на диабетическую катаракту, вторичную рубезиозную глаукому, заболевания век (хронический блефарит, халазион, ячмени и др.), транзиторное нарушение остроты зрения (при значительных колебаниях гликемии). Все эти заболевания могут наблюдаться у пациентов с СД как отдельно, так и в сочетании с диабетической ретинопатией.

Диабетическая катаракта

В настоящее время достигнуты значительные успехи в хирургии катаракты. Вещество хрусталика удаляют с помощью ультразвука через прокол роговицы, который не требует наложения швов. Используют современные протекторы эндотелия, сбалансированные растворы и эластичные интраокулярные линзы. Некоторые модели искусственных хрусталиков позволяют совсем отказаться от использования очков в послеоперационном периоде при зрении на различных расстояниях.

При диабетической катаракте помутнения хрусталика чаще (до 55% случаев) локализуются ближе к задней капсуле (заднекапсулярная катаракта) и нередко бывают двусторонними. Кроме того, диабетическая катаракта часто сопровождается различной степенью несостоятельности связочно-капсулярного аппарата хрусталика. В этом случае проводят дополнительную транссклеральную шовную фиксацию имплантируемой интраокулярной линзы.

Вторичная рубеозная глаукома

По наблюдениям, вторичная рубеозная глаукома встречается у 0,3% всех пациентов, обратившихся за консультацией по поводу глазных проявлений СД. Рост новообразованных сосудов по радужной оболочке (рубеоз радужки) ведет к бурному просачиванию плазмы крови из них, что приводит к блокированию угла передней камеры, нарушению путей оттока внутриглазной жидкости, повышению внутриглазного давления (часто с выраженным болевым синдромом) и развитию вторичной неоваскулярной (рубеозной) глаукомы.

Лечение неоваскулярной глаукомы представляет большие сложности вследствие неэффективности консервативного лечения, множественных осложнений в операционном и послеоперационном периоде. У пациентов с СД вторичная рубеозная глаукома часто сочетается с катарактой, тракционной отслойкой сетчатки и гемофтальмом. В настоящее время золотым стандартом лечения вторичной неоваскулярной глаукомы является дренажная хирургия с использованием современных, эффективных и безопасных силиконовых дренажей.

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия — микрососудистое осложнение СД с поражением сосудов сетчатки (развитием микроаневризм, кровоизлияний), проявляющееся экссудативными изменениями сетчатки, макулопатией и пролиферативным ростом новообразованных сосудов.

Классификация

В соответствии с рекомендациями ВОЗ различают непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную стадии.

Клиническая картина

Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется расширением вен и капилляров, микроаневризмами, множеством ретинальных кровоизлияний, экссудативных очагов, которые расположены преимущественно в парамакулярной зоне.

Кровоизлияния имеют вид небольших точек или пятен округлой формы, темного цвета, расположены в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Также возникают кровоизлияния штрихообразного вида. Твер-

дые и мягкие экссудаты локализуются в основном в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет, четкие или расплывчатые границы. Важный элемент непролиферативной диабетической ретинопатии — отек сетчатки, расположенный в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов. Зрение, как правило, не нарушено.

Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии сопровождается более выраженными изменениями: множественными ретинальными кровоизлияниями, большим количеством твердых и мягких ватообразных экссудативных очагов в ишемизированных зонах.

Картину могут дополнять венозные (четкость, извитость, петли, удвоение и/или выраженные колебания размеров сосудов) и интратретинальные микрососудистые аномалии. Изменения на сетчатке захватывают не только парамакулярную, но и макулярную область, что сопровождается снижением остроты зрения.

Пропролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется появлением новообразованных сосудов не только по всему полю сетчатки, но и в области диска ЗН с их интенсивным проникновением в стекловидное тело.

В области преретинальных кровоизлияний происходит образование фиброзной ткани. Новообразованные сосуды весьма тонкие и хрупкие, поэтому часто возникают новые кровоизлияния. Повторные кровоизлияния в стекловидное тело с пролиферативным ростом новообразованных сосудов приводят к развитию витреоретинальных тяжей и тракционной отслойке сетчатки. Рост новообразованных сосудов в радужной оболочке глаза (рубеоз) вызывает изменение угла передней камеры, что приводит к развитию вторичной (рубеозной) глаукомы.

Диагностика

Диагностика диабетической ретинопатии базируется на визометрии, периметрии, тонометрии, биомикроскопии переднего отрезка глаза, прямой или обратной офтальмоскопии глазного дна.

К специальным методам относят УЗИ глазного яблока при помутнении хрусталика и стекловидного тела, флюоресцентную ангиографию и фотографирование глазного дна с помощью фундус-камеры для создания электронной базы данных.

Лечение

Необходима оптимальная компенсация гликемии для данного пациента наряду с нормализацией показателей жирового, белкового и водно-солевого обмена.

Лазерная коагуляция сетчатки была и остается одним из эффективных методов лечения диабетической ретинопатии.

Витрэктомия — метод лечения пролиферативной стадии диабетической ретинопатии. Она показана при массивных, длительно нерассасывающихся гемофтальмах, отслойке сетчатки. Кровоизлияние на единственно видящем глазу и двусторонний гемофтальм считают также показанием к срочной витрэктомии.

Доказано, что использование ангиопротекторов (винпоцетина, трентала, кавинтона, пентоксифиллина, этамзилата и др.) для лечения диабетической ретинопатии не только малоэффективно, но и опасно в плане возникающих осложнений.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая нейропатия — патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая диабетическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (висцеральная, или автономная, диабетическая нейропатия) при исключении других причин их поражения.

Классификация

Диффузная нейропатия

Дистальная симметричная нейропатия:

- с преимущественным поражением чувствительных нервов (сенсорная форма диабетической нейропатии);
- с преимущественным поражением двигательных нервов (моторная форма диабетической нейропатии);
- с комбинированным поражением (сенсомоторная форма диабетической нейропатии).

Автономная нейропатия:

- ЖКТ: атония желудка, диабетическая энтеропатия (ночная и постпрандиальная диарея);
- сердечно-сосудистой системы: безболевого инфаркта миокарда, ортостатическая гипотония, нарушение ритма сердца;
- мочевого пузыря;
- половой системы: эректильная дисфункция, ретроградная эякуляция;
- других органов и систем: нарушение зрачкового рефлекса, потоотделения, отсутствие симптомов гипогликемии.

Фокальная нейропатия

- Нейропатия черепных нервов;
- мононейропатия (верхних или нижних конечностей);
- множественная мононейропатия;
- полирадикулопатия;
- плексопатия;
- туннельные синдромы (в строгом смысле это не нейропатии, так как клинические признаки обусловлены сдавлением, возможно, неизмененного нерва).

Различают следующие стадии диабетической полинейропатии:

- 0 — признаки нейропатии отсутствуют;
- I (субклиническая) — есть изменения периферической нервной системы, обнаруживаемые специальными количе-

ственными неврологическими тестами, при этом отсутствуют клинические признаки нейропатии;

- II — стадия клинических проявлений, когда наряду с измененными неврологическими тестами присутствуют симптомы нейропатии;
- III — характеризуется выраженными нарушениями функции нервов, приводящими к тяжелым осложнениям, в том числе развитию синдрома диабетической стопы.

Этиология и патогенез

Основной патогенетический фактор — хроническая гипергликемия, приводящая в конечном итоге к изменению структуры и функции нервных клеток.

Наиболее важную роль играют микроангиопатия (изменения *vasa nervorum* с нарушением кровоснабжения нервных волокон) и метаболические нарушения.

- Активизация полиолового шунта (нарушение обмена фруктозы) — альтернативный путь метаболизма глюкозы, в результате чего она превращается в сорбит под действием альдозоредуктазы, затем во фруктозу; накопление сорбита и фруктозы ведет к повышению осмолярности межклеточного пространства и отеку нервной ткани.
- Снижение синтеза компонентов мембран нервных клеток, приводящее к нарушению проведения нервного импульса.
- Неферментативное и ферментативное гликозилирование структурных белков нервного волокна (миелина и тубулина), приводящее к демиелинизации и нарушению проведения нервного импульса; гликозилирование белков базальной мембраны капилляров вызывает ее утолщение и расстройство обменных процессов в нервных волокнах.
- Усиление окислительного стресса и угнетение антиоксидантной системы с последующим накоплением свободных радикалов (прямое цитотоксическое действие).
- Аутоиммунные процессы (по некоторым данным, антитела к инсулину перекрестно связывают фактор роста нервов, что ведет к атрофии нервных волокон).

Клиническая картина

Субклиническая стадия диабетической нейропатии

Клинические признаки отсутствуют. Нейропатию обнаруживают только с помощью специальных методов исследования. При этом возможно изменение результатов:

- электродиагностических тестов (уменьшение проводимости нервного импульса в чувствительных и двигательных периферических нервах, снижение амплитуды индуцированных нервно-мышечных потенциалов);
- тестов на чувствительность (вибрационную, тактильную, температурную);

- функциональных тестов, характеризующих деятельность вегетативной нервной системы (нарушение функции синусового узла и ритма сердца, зрачкового рефлекса).

Клиническая стадия диабетической нейропатии

Диффузная нейропатия

- Для дистальной симметричной нейропатии характерны:
 - ✧ боли (обычно умеренные, тупые и тянущие, преимущественно в стопах и голених, усиливающиеся в покое, особенно в вечернее и ночное время суток, и уменьшающиеся при физической нагрузке);
 - ✧ онемение, парестезии (в том числе ощущения ползания мурашек, поверхностного покалывания), дизестезии (извращение чувствительности), аллодинии (неприятные или болевые ощущения от любого прикосновения одежды, постельных принадлежностей), гиперестезии, чувство жжения (чаще в подошвах);
 - ✧ нарушения чувствительности (вибрационной — самые ранние проявления; тактильной, болевой, температурной, мышечно-суставного чувства или проприоцепции в суставах дистальных фаланг больших пальцев обеих стоп);
 - ✧ арефлексия (обычно выпадение ахиллова рефлекса с обеих сторон);
 - ✧ нарушения мышечно-суставного чувства в дистальных межфаланговых суставах больших пальцев ног;
 - ✧ двигательные нарушения (возможны позднее).
- Для автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы характерны:
 - ✧ безболевого ишемия и инфаркт миокарда (обнаруживают только с помощью ЭКГ);
 - ✧ сниженная вариабельность сердечного ритма (в том числе отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке, изменений ЧСС при глубоком дыхании, пробе Вальсальвы, ортостатической пробе);
 - ✧ тахикардия в покое (поражение блуждающего нерва);
 - ✧ ортостатическая гипотензия (поражение симпатической иннервации).
- Для автономной диабетической нейропатии ЖКТ характерны:
 - ✧ дисфагия (нарушение моторики пищевода);
 - ✧ чувство переполнения желудка, иногда тошнота, возможна постпрандиальная гипогликемия (вследствие нарушения эвакуации из желудка);
 - ✧ ночная и постпрандиальная диарея, сменяющаяся запорами (в результате поражения иннервации кишечника);
 - ✧ недержание стула (дисфункция сфинктера прямой кишки).

- При автономной диабетической нейропатии мочеполовой системы отмечают:
 - ✧ нарушение опорожнения мочевого пузыря, пузырно-мочеточниковый рефлюкс и атонию мочевого пузыря, сопровождающиеся повышенным риском развития мочеполовых инфекций;
 - ✧ эректильную дисфункцию;
 - ✧ ретроградную эякуляцию.
- При автономной диабетической нейропатии других органов и систем возможны:
 - ✧ нарушение зрачкового рефлекса;
 - ✧ нарушение адаптации к темноте;
 - ✧ нарушение потоотделения (повышенное потоотделение при приеме пищи, сниженное в дистальных отделах конечностей);
 - ✧ нераспознавание развивающейся гипогликемии.

Фокальные нейропатии

Клинические проявления этих редких видов нейропатий определяются локализацией поражения.

- Для диабетической амиотрофии (проксимальной нейропатии) характерны:
 - ✧ внезапное начало, чаще у мужчин пожилого возраста;
 - ✧ нередко анорексия и депрессия;
 - ✧ слабость и атрофия мышц бедра;
 - ✧ боли в области спины и бедер;
 - ✧ трудность при подъеме из положения сидя;
 - ✧ обычно асимметричный характер поражения или начало с одной стороны с последующим вовлечением другой конечности;
 - ✧ улучшение состояния при нормализации гликемии.
- Для диабетической радикулоплексопатии (чаще развивается при СД 2-го типа) характерны:
 - ✧ односторонняя прогрессирующая боль в области грудной клетки;
 - ✧ нарушения чувствительности в области иннервации пораженного нерва;
 - ✧ спонтанное выздоровление.
- Для мононейропатий (развиваются обычно у лиц старше 40–45 лет) характерны:
 - ✧ острое или подострое начало;
 - ✧ асимметричность процесса;
 - ✧ поражение черепно-мозговых нервов (отводящего и глазодвигательного, дистальных отделов лицевого) с развитием соответствующих симптомов (чаще двоения в глазах, парезов);
 - ✧ иногда боль в области глаза, головные боли;
 - ✧ спонтанное выздоровление.
- Туннельные нейропатии. Связаны, в первую очередь, не с нарушением кровоснабжения или метаболизма нервов, а

с их сдавлением в анатомически образованных туннелях. Возможны туннельные синдромы со сдавлением срединного, локтевого, лучевого, бедренного, латерального кожного нерва бедра, малоберцового, а также медиального и латерального подошвенных нервов. Наиболее часто при СД обнаруживают синдром запястного канала (сдавление срединного нерва). Для туннельных синдромов характерны:

- ✧ медленное начало;
- ✧ постепенное прогрессирование и отсутствие спонтанного выздоровления (в отличие от типичных мононейропатий);
- ✧ клинические симптомы синдрома запястного канала (включают парестезию большого, указательного и среднего пальцев; по мере прогрессирования заболевания обнаруживают снижение болевой чувствительности в этих пальцах, атрофию короткой мышцы, отводящей большой палец).

Диагностика

Диагноз диабетической нейропатии ставят на основании соответствующих жалоб, наличия в анамнезе СД 1-го или 2-го типа, данных стандартизированного клинического обследования и инструментальных методов исследования, включающих количественные сенсорные, электрофизиологические (электромиографию) и автономные функциональные тесты.

Жалобы и стандартизированное клиническое обследование

Для количественной оценки интенсивности болевых ощущений используют специальные шкалы: общую шкалу симптомов — TSS (*Total Symptom Score*), визуальную аналоговую шкалу — VAS (*Visual Analog Score*), шкалу Мак-Гилла, Гамбургский опросник по болевому симптому — HPAL (*Hamburg Pain Adjective List*).

Инструментальные методы исследования

Позволяют диагностировать диабетическую нейропатию еще до появления клинических признаков (см. главу 1).

- Оценку **вибрационной чувствительности** проводят градуированным камертоном («**Riedel Seifert**» с частотой колебаний 128 Гц) на кончиках больших пальцев обеих стоп троекратно с вычислением среднего значения (в норме: >6 условных единиц из 8).
- Для оценки **тактильной чувствительности** используют монофиламент «**Semmes-Weinstein**» с силой воздействия 1, 2, 5, 10 г. В течение 1,5 с монофиламентом прикасаются перпендикулярно к поверхности кожи с давлением, достаточным для того, чтобы монофиламент изогнулся. Отсутствие ощущения прикосновения у пациента свидетельствует о нарушении тактильной чувствительности.
- Оценка **болевой чувствительности**: наносят легкие уколы притупленной иглой. Пробу считают положительной при наличии у пациента болевых ощущений.

- Оценку **температурной чувствительности** проводят с помощью прибора «**Tip-Therm**». Металлическим и пластмассовым концом прибора попеременно прикасаются к коже пациента. Пробу считают положительной, если он чувствует разницу в температуре поверхностей прибора.
- **Электрмиография**. Этот метод позволяет оценить состояние двигательных и чувствительных нервов верхних и нижних конечностей.
- **Функциональные тесты автономной нервной системы**. Для диагностики автономной диабетической нейропатии чаще всего используют сердечно-сосудистые тесты, в частности:
 - ✧ количественное определение вариабельности сердечного ритма при глубоком дыхании (в норме разница между ЧСС на вдохе и выдохе — >10 в минуту);
 - ✧ ортостатическую пробу (измерение АД в положении лежа и после вставания). Пациент спокойно лежит на спине в течение 10 мин, после чего ему измеряют АД. Затем пациент встает, и АД ему измеряют на 2, 4, 6, 8 и 10-й минуте. Падение систолического АД не менее 30 мм рт.ст. считают патологическим, это свидетельствует о вегетативной кардиальной нейропатии с нарушением симпатической иннервации;
 - ✧ измерение АД при изотонической мышечной нагрузке. После определения исходного АД пациента просят в течение 5 мин сжимать ручной динамометр до $1/2$ максимальной силы руки. Если при этом происходит увеличение диастолического АД не более чем на 10 мм рт.ст., это свидетельствует о вегетативной нейропатии с поражением симпатической иннервации;
 - ✧ ЭКГ при пробе Вальсальвы. В норме при повышении внутрилегочного давления (натуживании) ЧСС увеличивается. При нарушении парасимпатической регуляции ЧСС этот феномен исчезает. На ЭКГ определяют наименьший и наибольший интервалы R–R. Отношение величины максимального R–R к минимальному менее 1,2 свидетельствует об автономной нейропатии.

Дополнительные методы диагностики автономной диабетической нейропатии: суточное мониторирование АД, ЭКГ по Холтеру, рентгеноскопия желудка с контрастированием и без него, УЗИ органов брюшной полости, внутривенная урография, цистоскопия и др.

Дифференциальная диагностика

Диабетическую нейропатию необходимо дифференцировать от нейропатий иного генеза, в том числе алкогольной, нейропатии при приеме нейротоксических ЛС (НПВС, нитрофуранов, барбитуратов, цитостатиков и др.) или воздействии химических веществ (некоторых растворителей, тяжелых металлов, инсекти-

цидов), нейропатий в рамках паранеопластического или синдрома мальабсорбции, узелкового периартериита. При этом основную роль играет подробный сбор анамнеза.

У больных СД 2-го типа диабетическую радикулоплексопатию необходимо дифференцировать от заболеваний сердца и органов брюшной полости.

Лечение

Основная мера профилактики и лечения — достижение и поддержание целевых значений гликемии.

Патогенетическая терапия: ингибиторы альдозоредуктазы, γ -линолевая кислота, тиоктовая (α -липоевая*) кислота, фактор роста нерва, амингуанидин, ингибитор протеинкиназы С.

Лечение диффузных и фокальных нейропатий в основном симптоматическое. При болях помимо НПВС используют местные анестетики, антидепрессанты (три- и тетрациклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или противосудорожные препараты. Также для купирования нейропатических болей используют нейростимуляционные методы лечения (чрескожную электрическую стимуляцию нерва, спинного мозга).

Для лечения автономной диабетической нейропатии применяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

- При автономной нейропатии ЖКТ рекомендуют прием пищи небольшими порциями, используют препараты, нормализующие моторику ЖКТ, антибиотики.
- При автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы с ортостатической гипотонией рекомендуют обильное питье, контрастный душ, ношение эластичных чулок, целесообразно несколько увеличить прием пищевой соли. С кровати и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий назначают минералокортикоиды.
- При автономной диабетической нейропатии с нарушением функции мочевого пузыря используют катетеризацию, препараты, нормализующие функцию детрузора (лечение проводят совместно с урологом). При эректильной дисфункции возможно использование алпростадилла, силденафила.

У пациентов с туннельными синдромами нередко приходится прибегать к хирургическому вмешательству в целях декомпрессии нерва.

Таблица 10-12. Фармакотерапия диабетической нейропатии

Показания	Группа ЛС	Схемы лечения
Лечение болевого синдрома		
При болях, вызванных диффузной или очаговой нейропатией	НПВС	Диклофенак по 50 мг внутрь 2 раза в сутки
		Ибупрофен по 600 мг внутрь до 4 раз в сутки
		Кетопрофен по 50 мг внутрь 3–4 раза в сутки

Дополнительно можно применять		
	Раздражающие средства	Капсаицин* (мазь/крем 0,075%) местно, наносить тонким слоем на кожу до 3–4 раз в сутки
	Местные анестетики	Лидокаин (гель 5%) местно, наносить тонким слоем на кожу до 3–4 раз в сутки
При недостаточной эффективности НПВС	Антидепрессанты	Амитриптилин внутрь по 25–100 мг 1 раз в сутки (на ночь)
		Мапротилин внутрь по 25–50 мг 1–3 раза в сутки (но не более 150 мг/сут)
		Флуоксетин внутрь по 20 мг 1–3 раза (начальная доза — 20 мг/сут, ее увеличивают на 20 мг/сут в неделю)
		Циталопрам по 20–60 мг 1 раз в сутки
При неэффективности антидепрессантов	Противосудорожные ЛС	Габапентин внутрь по 300–1200 мг 3 раза в сутки
		Карбамазепин внутрь по 200–600 мг 2–3 раза в сутки (максимальная доза — 1200 мг/сут)
Лечение автономной нейропатии		
При ортостатической гипотонии	Минералокортикоиды	Флудрокортизон внутрь по 0,1–0,4 мг 1 раз в сутки
При нарушениях ритма (при этом целесообразно ведение пациента совместно с кардиологом)	Антиаритмические	Мексилетин внутрь по 400 мг, далее — по 200 мг каждые 8 ч, после достижения эффекта — по 200 мг 3–4 раза в сутки
При атонии желудка	Прокинетики	Домперидон внутрь по 10 мг 3 раза в сутки
		Метоклопрамид внутрь по 5–10 мг 3–4 раза в сутки
Дополнительно можно применять		
	Антибактериальные	Эритромицин внутрь по 0,25–1 г 4 раза в сутки
При энтеропатии (диарее)	Антибактериальные	Доксициклин внутрь по 0,1–0,2 г 1 раз в сутки в течение 2–3 дней ежемесячно
		Дополнительно можно применять
	Антидиарейные	Лоперамид внутрь по 2 мг, далее по 2–12 мг/сут до частоты стула 1–2 раза в сутки, но не более 6 мг на каждые 20 кг массы тела в сутки

Необоснованно назначение так называемых патогенетических средств, включающих водорастворимые витамины группы В, антиоксиданты, препараты магния и цинка, а также другие средства, эффект которых при диабетической нейропатии не доказан клиническими испытаниями.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Диабетическая нефропатия — специфическое поражение сосудов почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием ХПН.

Скрининг

См. табл. 10-13.

Таблица 10-13. Пациенты из групп риска по развитию диабетической нефропатии, нуждающиеся в ежегодном скрининге

Категории больных	Начало скрининга
Больные СД 1-го типа, заболевшие в постпубертатном возрасте	Через 5 лет после дебюта СД, далее ежегодно
Больные СД 1-го типа, заболевшие в раннем детском возрасте	Через 5 лет после дебюта СД, далее ежегодно
Больные СД 1-го типа, заболевшие в пубертатном возрасте	При постановке диагноза, далее ежегодно
Больные СД 2-го типа	При постановке диагноза, далее ежегодно
Беременные на фоне СД или больные гестационным СД	Один раз в триместр

Классификация

- Диабетическая нефропатия, стадия микроальбуминурии.
- Диабетическая нефропатия, стадия протеинурии с сохраненной азотвыделительной функцией почек.
- Диабетическая нефропатия, стадия ХПН.

Стадия микроальбуминурии — единственная обратимая стадия диабетической нефропатии при своевременно назначенной терапии — характеризуется высокой скоростью клубочковой фильтрации, нормальным или немного повышенным АД, отсутствием белка в общеклинических рутинных анализах мочи, но появлением МАУ, то есть экскреции с мочой альбумина в количестве 30–300 мг/сут, или 20–200 мкг/мин, определяемого специальными методами исследования.

Появление **протеинурии** свидетельствует о склерозировании около 50% клубочков почек и необратимости этого процесса. С этой стадии диабетической нефропатии скорость клубочковой фильтрации неуклонно снижается (на 1 мл/мин в месяц), эффективной остается только симптоматическая терапия. Протеинурическая стадия диабетической нефропатии характеризуется быстрым ростом АД, возрастанием тяжести других микро- и макрососудистых осложнений СД, быстрым развитием сердечно-сосудистой патологии.

Стойкая протеинурия в течение 5–7 лет приводит к развитию **уремии** у 80% больных СД 1-го типа (при отсутствии необходимого лечения). У больных СД 2-го типа протеинурическая стадия

диабетической нефропатии менее агрессивна и ХПН диагностируют значительно реже. Эта стадия характеризуется быстрым ростом АД, выраженной задержкой жидкости, развитием отечного синдрома, резким прогрессированием других осложнений СД, присоединением специфических симптомов ХПН (уремической интоксикации азотистыми шлаками, почечной анемии, почечной остеодистрофии).

Патогенез

Диабетическая нефропатия — результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами.

- Гипергликемия — основной инициирующий фактор развития диабетической нефропатии, реализующийся:
 - ✧ через неферментативное гликозилирование белков почечных мембран, нарушающее их структуру и функцию;
 - ✧ прямое глюкотоксическое воздействие, связанное с активацией фермента протеинкиназы С, которая регулирует сосудистую проницаемость, контрактильность, процессы пролиферации клеток, активность тканевых факторов роста;
 - ✧ активацию образования свободных радикалов, обладающих цитотоксическим действием;
 - ✧ нарушенный синтез важнейшего структурного гликозаминогликана мембраны клубочка почки — гепарансульфата. Снижение его содержания приводит к потере базальной мембраной важнейшей функции — зарядоселективности, что сопровождается появлением МАУ, а в дальнейшем, при прогрессировании процесса, и протеинурии.
- Гиперлипидемия. Процесс развития нефросклероза в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклероза сосудов.
- Внутриклубочковая гипертензия — гемодинамический фактор развития и прогрессирования диабетической нефропатии, проявлением которой на ее ранних стадиях является гиперфльтрация: скорость клубочковой фильтрации более $140\text{--}150 \text{ мл}/(\text{мин}\times 1,73)\times \text{м}^2$. Дисбаланс в регуляции тонуса приносящей и выносящей артериол клубочков при СД обуславливает внутриклубочковую гипертензию и последующее повышение проницаемости базальных мембран капилляров клубочков. Причина этого дисбаланса — высокая активность почечной ренин-ангиотензиновой системы с ключевой ролью ангиотензина II.
- АГ у больных СД 1-го типа развивается вторично вследствие диабетического поражения почек. У больных СД 2-го типа эссенциальная АГ в 80% случаев предшествует развитию СД. Однако и в том и в другом случае она становится

наиболее мощным фактором прогрессирования почечной патологии, превосходя по силе своей значимости метаболические факторы. Патофизиологические особенности течения СД — нарушение циркадного ритма АД с ослаблением его физиологического снижения в ночные часы и ортостатическая гипотония.

Клиническая картина

- Симптомы диабетической нефропатии у большинства больных СД 1-го типа на стадии МАУ отсутствуют, редко отмечают эпизоды повышения АД. У больных СД 2-го типа стадия МАУ не имеет специфических клинических симптомов. При осмотре иногда можно обнаружить пастозность голеней и стоп.
- На стадии протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией наблюдают отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, нарастание и постоянно высокое АД у 80–90% больных.
- На стадии ХПН отмечают слабость, сонливость, быструю утомляемость, задержку жидкости, выраженные стойкие отеки, стабильно повышенное АД, тошноту, иногда рвоту без облегчения состояния.

Диагностика

Определяют протеинурию (в общеклиническом анализе мочи и в моче, собранной за сутки). При отсутствии протеинурии необходимо исследовать МАУ. Повторный тест на наличие МАУ проводят 3 раза в течение 2–3 мес. Диагноз подтверждается в случае двух положительных результатов. Кроме того, исследуют осадок мочи (эритроциты, лейкоциты), креатинин и мочевину в сыворотке крови, а также скорость клубочковой фильтрации.

Наиболее ранний метод диагностики диабетической нефропатии — определение МАУ, то есть высокоселективной экскреции белка с мочой в количестве от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин в ночной порции мочи. МАУ диагностируют также и по соотношению альбумин/креатинин в утренней моче, что исключает погрешности суточного сбора мочи (табл. 10-14).

Таблица 10-14. Диагностические показатели альбуминурии

	Альбуминурия		Концентрация альбумина в моче, мг/л	Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/ммоль
	в утренней порции, мкг/мин	за сутки, мг		
Нормоальбуминурия	<20	<30	<20	Мужчины — <2,5 Женщины — <3,5
Микроальбуминурия	20–200	30–300	20–200	Мужчины — 2,5–25,0 Женщины — 3,5–25,0
Макроальбуминурия	>200	>300	>200	>25

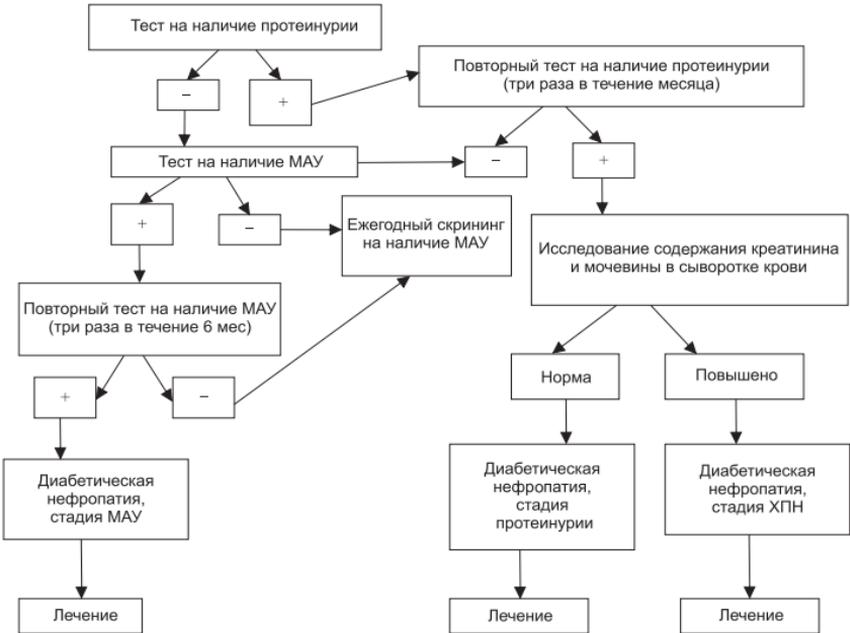


Рис. 10-2. Алгоритм диагностики диабетической нефропатии.

Для качественного определения МАУ используют тест-полоски, чувствительность которых достигает 95, а специфичность – 93%. Положительный тест должен быть подтвержден более точными методами (например, иммунохимическим).

Сопутствующие заболевания и состояния, которые могут обусловить ложноположительные результаты исследования МАУ:

- декомпенсация углеводного обмена;
- высокобелковая диета;
- тяжелые физические нагрузки;
- инфекция мочевыводящих путей;
- сердечная недостаточность;
- лихорадка;
- неконтролируемая АГ.

Лабораторные и инструментальные исследования

- На стадии МАУ:
 - ✦ определение альбуминурии, гликозилированного гемоглобина, креатинина, мочевины, липидов сыворотки;
 - ✦ измерение АД;
 - ✦ ЭКГ;
 - ✦ исследование глазного дна.
- На стадии протеинурии:
 - ✦ определение степени протеинурии, гликозилированного гемоглобина, креатинина, мочевины, липидов сыворотки, скорости клубочковой фильтрации, соотношения общий белок/альбумин;

- ◇ измерение АД;
- ◇ ЭКГ;
- ◇ ЭхоКГ;
- ◇ исследование глазного дна;
- ◇ исследование автономной и сенсорной невропатии.
- На стадии ХПН:
 - ◇ определение гликозилированного гемоглобина, протеинурии, скорости клубочковой фильтрации, креатинина, мочевины, калия, липидов, кальция, фосфора, железа сыворотки, гемоглобина, гематокрита, ПТГ;
 - ◇ измерение АД лежа, сидя, стоя;
 - ◇ ЭКГ;
 - ◇ ЭхоКГ;
 - ◇ исследование глазного дна;
 - ◇ исследование автономной и сенсорной невропатии;
 - ◇ денситометрия.

Дифференциальная диагностика

При появлении протеинурии у больного СД с длительным анамнезом заболевания (>10 лет), с диабетической ретинопатией и другими признаками микро- и макрососудистых осложнений диагноз диабетической нефропатии не вызывает сомнений. Заподозрить какое-либо альтернативное заболевание почек у больного СД можно в тех случаях, когда течение этого заболевания отличается от типичного течения диабетической нефропатии (табл. 10-15).

Таблица 10-15. Дифференциальная диагностика

Диабетическая нефропатия	Другое поражение почек
Не развивается у детей с СД 1-го типа младше 10 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте
Протеинурия появляется через 8–10 лет от начала СД 1-го типа	Протеинурия появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1-го типа
Постепенное нарастание протеинурии и снижение скорости клубочковой фильтрации	Быстрое нарастание протеинурии, внезапное развитие нефротического синдрома, быстрое снижение скорости клубочковой фильтрации
Скудный мочевой осадок (отсутствие гематурии и лейкоцитурии)	Микро-, макрогематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры в моче
Крупные почки (нефромегалия) даже на стадии ХПН	Сморщенные почки на стадии ХПН
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции)	Асимметричное поражение почек (кроме гломерулонефрита)
Ретинопатия, невропатия	Отсутствие других микрососудистых осложнений

Лечение

См. табл. 10-16.

Показания к госпитализации

- Прогрессирование диабетической нефропатии.
- Труднокорректируемая АГ.
- Развитие отечного синдрома.
- Необходимость верификации диагноза.

Немедикаментозное лечение

Ограничение потребления поваренной соли (до 3–5 г/сут), насыщенных жиров и белка. На стадии МАУ — не более 1 г белка на килограмм массы тела в сутки, на стадии протеинурии — не более 0,8 г, на стадии консервативной ХПН — 0,6–0,8 г.

Рекомендации по изменению образа жизни:

- увеличение физической активности;
- поддержание оптимальной массы тела;
- ограничение приема алкоголя (<30 г/сут);
- отказ от курения;
- уменьшение психического напряжения.

Медикаментозное лечение

Назначают ЛС, направленные:

- на снижение гипергликемии ($Hb_{A1c} < 7\%$);
- поддержание оптимального АД (<130/80 мм рт.ст.), в первую очередь — ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, телмисартан, валсартан, кандесартан, ирбесартан);
- восстановление структурных и функциональных нарушений базальной мембраны — сулодексид (умеренно стимулирует фибринолиз, ослабляет агрегацию и адгезию тромбоцитов, оказывает гиполипидемическое действие);
- отказ от курения.

Таблица 10-16. Лечение диабетической нефропатии

Стадия	Целевое значение Hb_{A1c} , %	Целевое значение АД, мм рт.ст.	ЛС выбора при СД 1-го типа*	ЛС выбора при СД 2-го типа*	Другие мероприятия
Стадия микроальбуминурии	<7	<130/80	Ингибиторы АПФ	Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Коррекция дислипидемии
Стадия протеинурии					
Стадия ХПН (консервативная)	<7	<130/80	Ингибиторы АПФ (при концентрации креатинина сыворотки крови >300 мкмоль/л — с осторожностью)**	Блокаторы рецепторов ангиотензина II**	Коррекция дислипидемии Лечение почечной анемии (препараты эритропоэтина + препараты железа)

Окончание табл. 10-16

					Коррекция гиперкалиемии Коррекция фосфорно-кальциевого обмена Энтеросорбция
Стадия ХПН (терминальная)	–	–	–	–	Гемодиализ, перитонеальный диализ***, трансплантация почки

*При непереносимости иАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II при СД 1-го и 2-го типа один класс препаратов заменяют другим.

**Рекомендуют комбинированную антигипертензивную терапию (ингибиторы АПФ + петлевые диуретики + антагонисты кальция + селективные β -адреноблокаторы + препараты центрального действия).

***Показания к диализу при СД: СКФ менее 15 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови более 600 мкмоль/л.

Сахароснижающие препараты, допустимые к применению у больных СД 2-го типа с диабетической нефропатией на стадии протеинурии и начальной ХПН (при креатинине сыворотки крови до 250 мкмоль/л): гликвидон, гликлазид, репаглинид, глимепирид.

В случае неудовлетворительной компенсации гликемии рекомендуют комбинированную терапию препаратами пролонгированного инсулина или перевод на инсулинотерапию.

Хирургическое лечение

Трансплантацию почки осуществляют на стадии терминальной ХПН.

Дальнейшее ведение

Оптимальный уровень Hb_{A1c} — менее 7%, АД менее 130/80 мм рт.ст. при микроальбуминурии и протеинурии менее 1 г в сутки. АД менее 125/75 мм рт.ст. при протеинурии более 1 г в сутки и ХПН. Оптимальный уровень липидов сыворотки крови: общий холестерин — менее 4,8 ммоль/л, ЛПНП — менее 2,6 ммоль/л, ЛПВП — более 1,2 ммоль/л, тиреоглобулин — менее 1,7 ммоль/л.

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Синдром диабетической стопы (СДС) объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, представляющие непосредственную угрозу развития язвенных дефектов и гангрены стопы.

Профилактика

Нейропатические язвы стопы возникают только после механического или иного повреждения ее кожных покровов.

Условия профилактики поражений стоп при СД:

- поддержание хорошего контроля углеводного обмена;
- регулярный осмотр стоп (врачом при каждом визите пациента, больным — ежедневно);
- знание, умение и соблюдение больными правил ухода за ногами.

Причины повреждения кожи и последующего развития трофических язв: клювовидные и молоткообразные пальцы, *Hallux valgus*, плоскостопие, утолщение ногтевых пластинок, тесная обувь и др.

Профилактическую помощь оказывают в кабинетах диабетической стопы путем регулярного удаления участков гиперкератоза, лечения микозов.

Важнейшее профилактическое средство, позволяющее в 2–3 раза сократить вероятность образования язвенного дефекта, — ортопедическая обувь. Основные требования к ней:

- отсутствие жесткого подноски (делает верх обуви мягким и податливым);
- ригидная подошва (значительно снижает давление в области передней подошвенной поверхности стопы);
- отсутствие швов внутри обуви (исключается вероятность образования потертостей).

Скрининг

Оценку состояния нижних конечностей осуществляет врач-эндокринолог.

Оценка состояния стоп включает следующие мероприятия.

- **Осмотр стоп** — цвет, внешний вид, целостность и состояние кожных покровов, в том числе в межпальцевых промежутках, наличие деформаций стопы.
- **Пальпация стоп** — определение температуры кожных покровов и пульса на артериях тыльной поверхности стопы (передней и задней большеберцовых артерий на обеих голених).
- **Оценка чувствительности** — использование градуированного камертона.

Частота обследования.

- У больных СД 1-го типа, имеющих длительность заболевания более 5 лет, — не реже 1 раза в год.
- При СД 2-го типа — ежегодно с момента установления данного диагноза.

Классификация

По этиопатогенетическому признаку выделяют следующие формы синдрома диабетической стопы:

- нейропатическую:
 - ✧ без остеоартропатии;
 - ✧ с остеоартропатией (стопа Шарко);
- нейроишемическую;
- ишемическую.

Комбинированная классификация.

- 0 стадия: нет нарушения целостности кожи, однако есть признаки высокого риска развития синдрома диабетической стопы (участки гиперкератоза, трещины, сухость кожи в области стоп, выраженные деформации, ослабление чувствительности, снижение или отсутствие пульсации артерий на стопе).
- I стадия:
 - ✧ А — поверхностная язва на фоне нормального кровотока без признаков инфицирования;
 - ✧ Б — поверхностная язва с признаками снижения кровотока.
- II стадия:
 - ✧ А — язва с вовлечением мягких тканей без признаков ишемии;
 - ✧ Б — язвенный дефект с вовлечением мягких тканей с признаками ишемии конечности.
- III стадия:
 - ✧ А — язва с вовлечением сухожилий и костной ткани без признаков глубокой инфекции;
 - ✧ Б — язва с вовлечением сухожилий и костной ткани с признаками глубокой инфекции.
- IV стадия: гангрена части стопы, чаще всего сочетается со снижением магистрального кровотока или тромбозом артерий и инфекционным воспалением.

Этиология и патогенез

Наиболее важные факторы развития синдрома диабетической стопы — дистальная сенсомоторная и автономная нейропатия. Снижение чувствительности вследствие сенсорной невропатии, деформация стопы, обусловленная моторной невропатией, сухость кожи и нарушение кровообращения в системе артериовенозных шунтов — основные составляющие данной патологии. Как правило, образование язвенного дефекта происходит под воздействием внешних повреждающих факторов, среди которых наиболее часто встречается избыточное давление на определенные участки стопы. Повреждение может возникнуть быстро, при этом пациент не чувствует внешнего повреждающего воздействия, например, механическая травма острым предметом или термический ожог. Однако чаще всего имеет место перманентное воздействие избыточного давления на отдельные участки стопы с образованием зон гиперкератоза, приводящего к гематомам в мягких тканях и последующему развитию язвенного дефекта.

Значительная вариабельность объема стоп в течение суток (вследствие периферических отеков различного генеза, нарушений в системе микроциркуляции) может стать причиной незамеченного пациентом сдавливания мягких тканей тесной обувью и формирования обширных участков ишемии. Эти изменения ведут к образованию обширных зон некроза.

В формировании диабетической остеоартропатии (нейроостеоартропатии Шарко) иницилирующим, или пусковым, моментом считают усиление костного кровотока за счет диабетической автономной нейропатии. У половины больных болевая симптоматика не соответствует тяжести изменений костно-суставного аппарата. Терапевтическая тактика зависит от стадии нейроостеоартропатии. Наиболее эффективна, с точки зрения предотвращения дальнейшей деструкции костного скелета стопы, ранняя иммобилизация конечности (на 3–12 мес) с помощью индивидуальной фиксирующей повязки (ТСС — *Total Contact Cast*) в острой стадии процесса. Клинические признаки этой стадии: отечность и гипертермия пораженной стопы. Разница в температуре поверхности кожи стоп в два и более градуса — надежный диагностический признак острой стадии стопы Шарко. Назначение препаратов, усиливающих кровоток (пентоксифиллина, спазмолитиков и т.д.), — грубейшая ошибка. В острой фазе имеет место значительное усиление кровообращения, особенно в системе артериовенозных шунтов, стимулирующее остеокластическую активность, резорбтивные процессы в костных структурах стопы. Памидроновая кислота (препарат из группы бисфосфонатов), обладающая ингибирующим влиянием в отношении остеокластов, способствует снижению активности процессов костной резорбции. Применение ее возможно только после наложения ТСС.

Клиническая картина

См. табл. 10-17.

Таблица 10-17. Клинические особенности нейропатической и ишемической форм синдрома диабетической стопы

Признак	Форма синдрома диабетической стопы	
	нейропатическая	ишемическая
Средний возраст	Нет зависимости	Старше 45 лет
Длительность диабета	При СД 1-го типа >10 лет	При СД 1-го типа >15 лет
Другие осложнения СД	Встречаются часто	Могут быть не столь выражены
Сердечно-сосудистые заболевания	Могут сопутствовать	АГ, дислипидемия, ИБС, болезни сосудов шеи, головного мозга
Вредные привычки	Усугубляется злоупотреблением алкоголя	Чаще курение
Язвы стоп в анамнезе	Часто рецидивы	Относительно редко

Окончание табл. 10-17

Состояние язв	Безболезненная, окружена гиперкератозом	Язва болезненна, кожа вокруг истончена, часто образование сухого некроза в виде струпа
Локализация язв	Участки наибольшего давления на стопе (подошва, пальцы)	В акральных зонах стопы (пятка, кончики пальцев)
Состояние ног	Кожа розовая, сухая, теплая на ощупь Пульсация на артериях стоп сохранена	Кожа бледная или цианотичная, холодная на ощупь Пульсация на артериях снижена или отсутствует
Чувствительность	Определяется нарушение вибрационной, болевой и температурной чувствительности (по типу «носков» и «перчаток»), снижение коленного и ахиллового рефлекса	Чувствительность может быть сохранена
Костные изменения	Имеют место деформации пальцев и свода стопы, при остеоартропатии может развиваться коллапс свода стопы	Костные изменения развиваются редко

Системные признаки раневой инфекции:

- лихорадка;
- интоксикация;
- лейкоцитоз.

Местные признаки раневой инфекции:

- при острых ранах:
 - ✧ гиперемия;
 - ✧ отек;
 - ✧ боль;
 - ✧ местная гипертермия;
 - ✧ гнойный экссудат;
- при хронических ранах:
 - ✧ болезненность в области раны и окружающих тканей;
 - ✧ кровоточивость грануляционной ткани;
 - ✧ неприятный запах;
 - ✧ увеличение размеров раны;
 - ✧ обильная экссудация;
 - ✧ замедленное заживление;
 - ✧ атипичный цвет грануляционной ткани;
 - ✧ образование полостей на дне раны.

Признаки остеоартропатии:

- острая стадия:
 - ✧ гиперемия;
 - ✧ гипертермия (разница >2 °С при термометрии);
 - ✧ отечность;

- ✧ боль (примерно у 50% больных);
- ✧ асимметричный, обычно односторонний характер изменений;
- ✧ остеопороз (обнаружение на рентгенограмме);
- хроническая стадия:
 - ✧ деформация стопы вплоть до коллапса свода стопы;
 - ✧ характерные изменения на рентгенограмме стопы;
 - ✧ образование язв в местах избыточного давления.

Диагностика

Анамнез

Важно вовремя распознать факт травматизации стопы. Необходимо обратить внимание на вероятную причину, вызвавшую образование язвенного дефекта.

Лабораторные исследования

Общий, биохимический анализ крови, коагулограмма, бактериологический анализ раневого экссудата и тканей дна раны.

Инструментальные исследования

Оценивают вибрационную и тактильную чувствительность (см. главу 1).

При отсутствии признаков медиокальциноза информативно использование показателей лодыжечно-плечевого индекса (отношение систолического АД в артериях голени к систолическому АД в плечевой артерии). Нормальные значения лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) составляют 0,9–1,2. Его показатели ниже 0,9 свидетельствуют о стенозирующем поражении артерий. При ЛПИ более 1,2 проводят дуплексное сканирование артерий.

Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей позволяет с большей достоверностью определить локализацию и степень стеноза или окклюзии артерий нижних конечностей.

Состояние тканевого кровотока оценивают с использованием транскutánной оксиметрии ($TcPO_2$). Нормальные значения $TcPO_2$ составляют 45 мм рт.ст. и выше. Показатели $TcPO_2$ ниже 30 мм рт.ст. свидетельствуют о значительной ишемии тканей.

Показание к консультации другого специалиста

При признаках ишемии конечности показана консультация сосудистого хирурга (возможность реконструктивной сосудистой операции или рентгенэндоваскулярного вмешательства на артерии нижних конечностей).

Лечение

Показания к госпитализации

- Признаки инфекционного воспаления средней и тяжелой степени тяжести.
- Гангрена пальца или части стопы.
- Признаки критической ишемии.

- Признаки острой фазы нейроостеоартропатии.
- Язвенные дефекты II степени и более.

Медикаментозное лечение

Необходимо стремиться к достижению и поддержанию целевых значений:

- гликемии (гликемии натощак — 5,0–7,2 ммоль/л, после еды — <10,0 ммоль/л);
- АД (систолического — 130–140 мм рт.ст., диастолического — ниже 90 мм рт.ст.);
- показателей липидов крови (холестерина — менее 5,2 ммоль/л, триглицеридов — менее 2,1 ммоль/л).

При инфицированной ране назначают антибиотики. При системных признаках раневой инфекции необходимость антибиотикотерапии очевидна. Однако ввиду частой гипореактивности иммунной системы при СД (особенно у пожилых пациентов) эти признаки могут отсутствовать даже в случае тяжелой раневой инфекции. Именно поэтому при назначении антибиотикотерапии нередко приходится ориентироваться на местные проявления.

Признаки раневой инфекции при острых и хронических ранах отличаются. Выбор оптимального препарата или комбинации ЛС осуществляют на основе данных о возбудителях раневой инфекции и их предполагаемой чувствительности к антибиотикам, а также особенностях фармакокинетики препаратов и локализации инфекционного процесса. При тяжелых формах раневой инфекции, угрожающих жизни или конечности, таких как флегмона, глубокие абсцессы, влажная гангрена, сепсис, антибиотикотерапию необходимо проводить только парентерально, в условиях стационара, в сочетании с полноценным хирургическим дренированием гнойных очагов, детоксикацией и коррекцией углеводного обмена. При менее тяжелых состояниях (наличии только локальных признаков раневой инфекции и неглубоких гнойных очагах) антибиотикотерапию можно назначить перорально и проводить в амбулаторных условиях. При нарушении всасывания в ЖКТ, что может быть проявлением автономной нейропатии, необходимо переходить на парентеральный путь введения препарата. Наиболее часто используемые схемы антибиотикотерапии представлены в табл. 10-18.

Таблица 10-18. Антибактериальная терапия при инфицированных формах синдрома диабетической стопы

Микроорганизмы	ЛС и способ его введения	
	внутри	внутривенно
Стафилококки (<i>Staphylococcus aureus</i>)	Рифампицин по 300 мг 3 раза в день Флуклоксациллин по 500 мг 4 раза в день	Флуклоксациллин по 500 мг 4 раза в день

Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Триметоприм по 200 мг 2 раза в день Рифампицин по 300 мг 3 раза в день Доксициклин — 100 мг в сутки Линезолид по 600 мг 2 раза в день	Ванкомицин — 1 г 2 раза в день Линезолид по 600 мг 2 раза в день
Стрептококки	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в день Флуоксациллин по 500 мг 4 раза в день Эритромицин по 500 мг 3 раза в день	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в день
Энтерококки	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в день	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в день
Анаэробы	Метронидазол по 250 мг 4 раза в день Клиндамицин по 300 мг 3 раза в день	Метронидазол по 500 мг 3 раза в день Клиндамицин по 150–600 мг 4 раза в день
Колиформные (<i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i>)	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день Цефадроксил — 1 г 2 раза в день Триметоприм по 200 мг 2 раза в день	Ципрофлоксацин по 200 мг 2 раза в день Цефтазидим — 1–2 г 3 раза в день Цефтриаксон — 1–2 г в сутки Тазобактам — 4,5 г 3 раза в день Триметоприм по 200 мг 2 раза в день Меропенем — 0,5–1 г 3 раза в день Тикарциллин + клавулановая кислота — 3,2 г 3 раза в день
Род <i>Pseudomonas</i> (<i>P. aeruginosa</i>)	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день	Гентамицин 5 мг/кг в сутки Цефтазидим — 1–2 г 3 раза в день Меропенем — 0,5–1 г 3 раза в день Тикарциллин + клавулановая кислота — 3,2 г 3 раза в день

Хирургическое лечение

При гнойно-некротических процессах на стопе (при невропатической форме) проводят первичную хирургическую обработку раны с радикальной некрэктомией и дренированием раневого дефекта с последующей пластикой раны. При нейроишемической форме одновременно решают вопрос о срочной реваскуляризации. Ее можно выполнить как эндоваскулярными методами (баллонной ангиопластикой со стентированием), так и классическими сосудистыми операциями (дистальным шунтированием, протезированием артерий крупного калибра, при необходимости тромбартериозэктомией).

ВЕДЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ПЕРИОД ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Стрессовая гипергликемия — уровень глюкозы в венозной плазме натощак выше 6,1 ммоль/л или в случайной точке более 11 ммоль/л, которая возникает на фоне тяжелого биологического стресса и исчезает после его прекращения.

Как у больных СД, так и у лиц, ранее не страдавших им, любая причина пребывания в ОРИТ (травма, кровотечение, ожоги, гипоксия, инфекции, включая сепсис, шок, операции и т.д.), а также общая анестезия вызывают резкое повышение концентраций контринсулярных гормонов, цитокинов и активацию симпатической нервной системы. Это ведет к периферической и печеночной инсулинорезистентности, относительной инсулиновой недостаточности, уменьшению утилизации глюкозы периферическими тканями и усилению ее продукции печенью, протеолизу, липолизу с повышением уровня глюкозы, уровней свободных жирных кислот, лактата, нередко кетонных тел и развитием ацидоза. Контринсулярная реакция на биологический стресс зависит от тяжести состояния, объема, хода оперативного вмешательства и обширности операционной травмы. Периоперационная метаболическая декомпенсация может усиливаться вследствие голода и дегидратации.

Последствия гипергликемии в ОРИТ.

- Увеличение частоты нозокомиальных и раневых инфекций, ухудшение процессов заживления.
- Повышение риска инфаркта миокарда, ОНМК и смертности, расширение зоны инфаркта и инсульта, увеличение частоты постинфарктной сердечной недостаточности, повторных инфарктов.
- Увеличение длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом.

Целевой диапазон гликемии

Независимо от наличия СД в анамнезе и причины пребывания больного в ОРИТ для улучшения клинических исходов нужно поддерживать концентрацию глюкозы в диапазоне 6,1–10 ммоль/л; у пациентов хирургического профиля допустимо 4,4–6,1 ммоль/л; гипо- и гипергликемии более 10 ммоль/л при этом следует максимально избегать. В случае ОНМК рекомендован целевой диапазон 7,8–10,2 ммоль/л.

Инсулинотерапия в отделении интенсивной терапии и в периоперационном периоде

Непрерывная внутривенная инфузия инсулина (НВИИ) — единственное средство хорошего контроля уровня гликемии у больных, находящихся в ОРИТ.

Подкожное введение инсулина в условиях нарушения микроциркуляции при артериальной гипотонии, введении вазопрессоров, отеках или тучности не обеспечивает адекватного управления гликемией. Пероральные сахароснижающие препараты (ПСР) не позволяют управлять гликемией на фоне ее резких колебаний.

Методика непрерывной внутривенной инфузии инсулина

Готовят раствор ИКД со стандартной концентрацией 100 ЕД в 100 мл 0,9% раствора NaCl (см. «Диабетический кетоацидоз и кетоациidotическая кома»). НВИИ проводят с помощью отдельного инфузомата (при его отсутствии — внутривенно капельно). Ее начинают при гликемии более 6,7 ммоль/л.

Средняя начальная скорость НВИИ зависит:

- от **исходной гликемии**: около 0,5–1,0 ЕД/ч у хорошо компенсированных и 2–3 ЕД/ч у плохо компенсированных взрослых больных СД без избыточной массы тела (у детей 0,3–0,4 или 0,5–1,0 ЕД/ч соответственно);
- **массы тела**: возможная начальная скорость — 0,02 ЕД/кг массы тела в час.

Более низкая начальная скорость НВИИ (<0,5 ЕД/ч) возможна при дефиците массы тела, почечной, печеночной недостаточности или ХНН.

Более интенсивную начальную скорость НВИИ (>2 ЕД/ч) применяют при очень высокой гликемии, высокой потребности в инсулине до поступления в ОРИТ, при состояниях, связанных с инсулинорезистентностью (ожирении, инфекциях, хронической терапии стероидами и др.).

Уровень гликемии определяют не реже 1 раза в час до тех пор, пока ее показатели не будут удерживаться в целевом диапазоне в течение как минимум 4 ч. Затем уровень гликемии определяют каждые 2 ч в течение 4 ч; если уровень глюкозы стабилен, то 1 раз каждые 4 ч. У пациентов в критическом состоянии определение концентрации глюкозы проводят 1 раз в час даже при стабильно хорошей гликемии. Более надежно определение глюкозы в артериальной или венозной крови. Результаты, полученные с помощью глюкометра, необходимо регулярно сверять с лабораторными. Источники аналитических ошибок:

- низкий и высокий гематокрит (соответственно, ложное завышение и занижение величины гликемии);
- шок, дегидратация и гипоксия (ложное занижение или завышение в зависимости от глюкометра);
- гипербилирубинемия и резко выраженная дислипидемия (ложное завышение);
- ЛС (аскорбиновая кислота, допамин, маннитол, салицилаты), передозировка парацетамола (ложное занижение или завышение в зависимости от глюкометра).

Одновременно с НВИИ необходимо проводить медленную инфузию 5–10% раствора глюкозы. Средняя скорость ее вве-

дения, необходимая для профилактики гипогликемии, предотвращения голодного кетоза и протеолиза, — около 5 г в час; для парентерального питания — см. ниже. Если гликемия превышает 14–15 ммоль/л, глюкозу не вводят, но все необходимое должно быть наготове. Инсулин и глюкозу вводят *раздельно* (через разные инфузионные системы), так как для достижения целевых показателей гликемии требуется частая коррекция скорости инфузии двух растворов по отдельности.

Факторы риска **гипогликемии** в ОРИТ:

- возраст старше 75 лет;
- сопутствующие печеночная недостаточность, ХПН, ХСН, сепсис, злокачественные опухоли;
- недостаточное поступление углеводов в организм (как пероральное, так и парентеральное), особенно в периоперационном периоде;
- рвота;
- внезапная отмена или снижение дозы глюкокортикоидов.

При гипогликемии (<3,3 ммоль/л): остановить НВИИ и внутривенно ввести 30 (если пациент в сознании) или 60 мл (если пациент без сознания) 40% раствора глюкозы. Определять гликемию каждые 20 мин, при уровне менее 3,3 ммоль/л вводить по 30 мл 40% раствора глюкозы. Возобновить НВИИ с меньшей скоростью после повышения гликемии до 3,9 ммоль/л и более (повторить определение дважды).

При НВИИ и глюкозы обязателен тщательный контроль уровня K^+ плазмы. При нормальных функциях почек и нормальном уровне K^+ плазмы вводят по 10–20 мэкв калия (18–20 мл 4% раствора KCl) на каждый литр 5% раствора глюкозы (при гипокалиемии — больше).

Если вместо раздельной инфузии инсулина и глюкозы используют глюкозо-инсулино-калиевую смесь (ГИКС), то ее готовят так: к 500 мл 10% глюкозы добавляют 15 ЕД ИКД и 0,7–0,8 г хлорида калия (18–20 мл 4% раствора KCl). При гликемии более 11 ммоль/л необходимо заменить инфузионный раствор на другой, с более высокой концентрацией инсулина (20 ЕД ИКД в 500 мл 10% глюкозы); при гликемии менее 6 ммоль/л готовят новую смесь с содержанием 10 ЕД ИКД в 500 мл 10% глюкозы. Введение ГИКС подходит больным с не очень высокой гликемией. Эта процедура не позволяет раздельно корректировать скорость введения инсулина и глюкозы, а также эффективно и безопасно поддерживать целевую гликемию. Именно поэтому в ОРИТ целесообразно отказаться от применения готовой ГИКС, ее допустимо использовать лишь в периоперационном периоде и только в тех случаях, когда целевой диапазон гликемии составляет 6–11 ммоль/л.

Корректировать скорость инфузии инсулина и глюкозы следует строго по протоколу (алгоритму; табл. 10-19).

Таблица 10-19. Пример протокола непрерывной внутривенной инфузии инсулина

Алгоритм							
1		2		3		4	
Гликемия	ЕД/ч	Гликемия	ЕД/ч	Гликемия	ЕД/ч	Гликемия	ЕД/ч
<3,3 (гипогликемия), проводимые мероприятия см. в тексте							
<3,9	Не вводить	<3,9	Не вводить	<3,9	Не вводить	<3,9	Не вводить
3,9–6,1	0,2	3,9–6,1	0,5	3,9–6,1	1	3,9–6,1	1,5
6,2–6,6	0,5	6,2–6,6	1	6,2–6,6	2	6,2–6,6	3
6,7–8,3	1	6,7–8,3	1,5	6,7–8,3	3	6,7–8,3	5
8,4–9,9	1,5	8,4–9,9	2	>8,4–9,9	4	8,4–9,9	7
10,0–11,6	2	10,0–11,6	3	10,0–11,6	5	10,0–11,6	9
11,7–13,3	2	11,7–13,3	4	11,7–13,3	6	11,7–13,3	12
13,4–14,9	3	13,4–14,9	5	13,4–14,9	8	>13,4–14,9	16
15,0–16,6	3	15,0–16,6	6	15,0–16,6	10	15,0–16,6	20
16,7–18,3	4	16,7–18,3	7	16,7–18,3	12	16,7–18,3	24
18,4–19,9	4	18,4–19,9	8	18,4–19,9	14	>18,4	28
>20	6	>20	12	>20	16		

- **Алгоритм 1:** начальный для большинства больных.
- **Алгоритм 2:** применяют, если на алгоритме 1 не достигнут контроль; при аортокоронарном шунтировании, пересадке солидных органов или β -клеток, на фоне терапии глюкокортикоидами и у больных СД, ранее получавших более 80 ЕД инсулина в сутки.
- **Алгоритм 3:** используют в случае безуспешности предыдущего этапа. Нельзя применять этот алгоритм в качестве начального без консультации эндокринолога.
- **Алгоритм 4:** применяют при неэффективности алгоритма 3. Нельзя использовать в качестве начального этапа.

Переход на более высокий алгоритм производят, если гликемия не попадает в целевой диапазон и не снижается хотя бы на 3,3 ммоль/л в час. Переход на более низкий — если гликемия менее 3,9 ммоль/л 2 раза подряд.

Полное парентеральное питание при гипергликемии

При полном парентеральном и питании через желудочный зонд средняя суточная потребность в углеводах составляет 200 г, в ОРИТ — до 300 г/сут. Их вводят в виде растворов глюкозы различной концентрации (растворы фруктозы не показаны) и легко компенсируют увеличением скорости НВИИ. Полное парентеральное питание у больных в ОРИТ сильнее повышает гликемию (чем

энтеральное питание с применением медленно всасывающихся углеводов) и потребность в инсулине (в среднем 100 ± 8 ЕД/сут). В связи с этим полное парентеральное питание проводят на фоне НВИИ по описанным выше правилам. Если используют растворы глюкозы с концентрацией более 5%, то на каждые 10 г глюкозы дополнительно вводят 1 ЕД ИКД. В послеоперационном периоде НВИИ продолжают до начала самостоятельного приема пищи и перевода на подкожную инсулинотерапию. НВИИ прекращают утром, через 1–2 ч после первой подкожной инъекции инсулина перед завтраком.

Операционный риск и особенности анестезии

Больные СД входят в группу высокого хирургического и анестезиологического риска. Для его снижения необходимо до операции тщательно оценить степень компенсации СД, наличие его осложнений и частых сопутствующих заболеваний, которые повышают риск в анестезиологической и хирургической практике.

Параметры оценки.

- Степень компенсации СД (гликемия, ацетонурия; перед плановыми операциями по возможности гликированный гемоглобин; глюкозурию определять не нужно).
- Степень гидратации (АД, диурез, ортостатическая гипотония); кислотно-основное состояние (как минимум рН и концентрация бикарбоната плазмы) и электролиты (K^+ , Na^+), особенно у декомпенсированных больных СД.
- Состояние сердечно-сосудистой системы, особенно перед операциями средней тяжести и тяжелыми (ЭКГ, АД):
 - ✦ оценить риск инфаркта миокарда как важной причины послеоперационной летальности (перед плановыми операциями при высокой вероятности ИБС целесообразно проведение нагрузочных тестов и холтеровского мониторирования).
- Вегетативная диабетическая нейропатия (у больных с продолжительностью СД более 10 лет), в частности:
 - ✦ диабетический гастропарез и атоническая форма энтеропатии (замедление эвакуации и моторики повышает риск аспирации, послеоперационной тошноты и рвоты, паралитического илеуса);
 - ✦ нейропатия сердечно-сосудистой системы (риск периоперационной артериальной гипотензии и ХСН, особенно при перегрузке жидкостью у молодых больных СД, не страдающих ИБС, необходимо проведение ортостатических проб);
 - ✦ нейропатия мочевыводящих путей (риск послеоперационной атонии мочевого пузыря).
- Функции почек (креатинин сыворотки крови, протеинурия, скорость клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта–Голта).

- Глазное дно (вероятность кровоизлияний при препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии).
- Риск тромбозмобилических осложнений (возрастает у декомпенсированных больных СД; у больных СД старше 60 лет, имеющих ожирение, тяжелую инфекцию и до операции малоподвижных в течение более 3 сут, в частности, с синдромом диабетической стопы).

Выбор метода анестезии. По возможности предпочтительна регионарная (эпидуральная, спинальная) анестезия, поскольку она сопровождается менее выраженными метаболическими и нейровегетативными изменениями. При диабетической вегетативной нейропатии высокая эпидуральная и спинальная анестезия противопоказаны.

Подготовка больного сахарным диабетом к операции

Экстренные вмешательства: многие больные находятся к этому моменту в стадии декомпенсации вплоть до кетоацидоза. Операцию следует по возможности отложить, чтобы с помощью НВИИ и жидкости провести максимально возможную предоперационную коррекцию гипергликемии, степени гидратации, уровня калия и рН (по тем же принципам, что и лечение диабетического кетоацидоза).

Плановые вмешательства. Предоперационная подготовка зависит от уровня гликемии и объема предстоящей операции.

- Малые хирургические вмешательства (местное обезболивание, амбулаторные) не требуют специальной подготовки (изменения питания) и каких-либо принципиальных изменений сахароснижающей терапии.
- Средние и большие хирургические вмешательства (в условиях стационара с обязательным изменением питания, регионарной анестезии или наркозом) требуют отмены пероральных сахароснижающих средств (метформина за 48 ч до операции из-за риска ЛА; препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) длительного действия за 24 ч до операции, короткого действия и глинидов за 12 ч или утром в день операции; тиазолидиндионов за 48 ч) и достижения оптимальной компенсации обмена веществ до операции, для чего, как правило, назначают инсулин. Обойтись без перевода на инсулин удастся лишь у больных с СД 2-го типа, у которых ранее на фоне только диеты или небольших доз пероральных сахароснижающих средств гликемия натощак и в течение дня была менее 7 ммоль/л и Hb_{A1c} менее 6,5%. Дополнительные факторы в пользу предоперационного перевода на инсулин:
 - ✦ длительность СД более 10 лет;
 - ✦ перенесенная панкреатэктомия или тяжелое структурное поражение ПЖ;
 - ✦ выраженные колебания гликемии, диабетический кетоацидоз в анамнезе;

- ✧ в сомнительных случаях вопрос решают в пользу назначения инсулина.

Если больной в предоперационном периоде был компенсирован, то перед ужином и на ночь накануне операции ему вводят обычную дозу инсулина (или обычную дозу ПСМ, остальные пероральные сахароснижающие средства отменяют). Если ужинать нельзя, то ИКД вечером не делают, оставляя лишь инсулин продленного действия (ИПД) на ночь. Если ранее пациент получал вечером только ИПД, его дозу уменьшают на 20–50%, дозу ПСМ уменьшают вдвое. Наконец, если уровень гликемии вечером накануне операции более 7 ммоль/л, то даже при пропуске ужина следует ввести ИКД (возможно, в меньшей дозе), а дозу ИПД почти не снижают.

Управление гликемией в день операции

Плановые оперативные вмешательства при СД проводят утром. Основа оптимального ведения больного — экспресс-определение гликемии 1 раз в час, при стабильно хороших показателях — 1 раз в 2 часа и соответствующая немедленная коррекция терапии.

В табл. 10-20 приведен ориентировочный алгоритм при плановых вмешательствах у больных с исходно хорошо компенсированным СД.

Таблица 10-20. Алгоритм при плановых вмешательствах у больных с исходно хорошо компенсированным сахарным диабетом

Терапия	
до операции	в периоперационном периоде
<i>Легкие операции (например, имплантация электрокардиостимулятора, инвазивные диагностические процедуры)</i>	
Только диета	Частое определение гликемии
ПСП	Отмена ПСП перед операцией. Частое определение гликемии
Инсулин	Оперируют рано утром. До операции больные не завтракают, им вводят 50% обычной утренней дозы ИПД. До и во время операции — инфузия 5% глюкозы, определение гликемии ежедневно
<i>Операции средней тяжести (типа протезирования тазобедренного сустава, ампутации небольшого объема)</i>	
Только диета	В/в инфузия 5% глюкозы вплоть до первого приема пищи, частое определение гликемии
ПСП	Отмена ПСП перед операцией. До операции больные не завтракают. В/в инфузия 5% глюкозы вплоть до первого приема пищи, частое определение гликемии. Инсулин иметь наготове
Инсулин	Оперируют рано утром. До операции больные не завтракают. - вариант 1: в/в непрерывная инфузия инсулина и глюкозы; - вариант 2: перед операцией вводят 50% (при СД 2-го типа) или 80–100% (при СД 1-го типа) обычной утренней дозы ИПД. До и во время операции — инфузия 5–10% глюкозы, определяют гликемию ежедневно

<i>Тяжелые операции с последующим парентеральным питанием на протяжении нескольких дней (типа резекции кишки)</i>	
Только диета	Парентеральное питание. Частое определение гликемии, инсулин иметь наготове
ПСП	Отмена ПСП и перевод на инсулин заранее, до операции*. Оперируют рано утром. До операции больные не завтракают. Во время и после операции на фоне периода парентерального питания — в/в непрерывная инфузия инсулина и глюкозы
Инсулин	Вечером накануне операции — 50% (при СД 2-го типа) или 80–100% (при СД 1-го типа) обычной вечерней дозы ИПД. Оперируют рано утром. До операции больные не завтракают. Во время и после операции на фоне парентерального питания — в/в непрерывная инфузия инсулина и глюкозы

* Пациенты с уровнем гликированного гемоглобина менее 6,5% или гликемией в течение суток не более 7 ммоль/л.

Утром в день операции вначале проводят экспресс-анализ гликемии. Если она превышает 10 ммоль/л, можно ввести небольшую коррекционную (2–3 ЕД) дозу ИКД. При вмешательствах среднего объема возможны два варианта инсулинотерапии: подкожно и внутривенно (в последнее время все чаще применяют НВИИ); при объемных вмешательствах — только НВИИ. О правилах раздельной НВИИ и глюкозы см. выше.

Периоперационная подкожная инсулинотерапия: только у очень хорошо компенсированных пациентов при малых и средних операциях небольшой продолжительности. Утром в день операции вводят половину обычной дозы инсулина пролонгированного действия. В настоящее время от инъекционной инсулинотерапии во время операции отказываются (вследствие непредсказуемости всасывания инсулина из подкожной клетчатки в периоперационном периоде).

Выбор раствора глюкозы зависит от предполагаемой длительности введения и клинических особенностей больного. При относительно непродолжительных операциях в час вводят по 100–125 мл 5% раствора глюкозы в воде или в 0,45% растворе хлорида натрия. При более длительных вмешательствах во избежание перегрузки жидкостью используют 50 мл 10% раствора глюкозы в час. Если перегрузка жидкостью нежелательна для пациента, используют 20 или 40–50% раствор глюкозы в меньших объемах, а для поддержки гемодинамики и возмещения кровопотери используют растворы, не содержащие глюкозу.

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом при некоторых видах хирургических вмешательств

Операции на открытом сердце: высокая интраоперационная потребность в инсулине в связи с применением растворов, содержащих глюкозу, и усилением инсулинорезистентности вследствие

гипотермии. На каждый грамм глюкозы требуется в среднем втрое большая доза инсулина, чем при обычных операциях.

Кесарево сечение: особо частый контроль гликемии и экстренная коррекция скорости инфузии инсулина. Вначале скорость НВИИ высокая, что связано с выраженной инсулинорезистентностью в конце беременности, применением некоторых токолитиков, иногда глюкокортикоидов. После отделения плаценты потребность в инсулине резко падает, что требует быстрого снижения скорости НВИИ для предотвращения гипогликемии.

Малоинвазивные (лапароскопические) операции: метаболические нарушения и инсулинорезистентность выражены так же, как и при использовании традиционных хирургических методик, поэтому принципы периоперационного ведения больных одинаковые.

Другие мероприятия в периоперационном периоде направлены на уменьшение периоперационного стресса. Они включают:

- адекватную премедикацию, анестезию и послеоперационное обезболивание;
- предпочтительное применение эпидуральной анестезии (по возможности);
- предоперационную инфузию глюкозы (с инсулином) вместо традиционного ночного голодания;
- особо тщательную профилактику тошноты и рвоты. Препараты, улучшающие моторику ЖКТ (метоклопрамид), показаны пациентам с высоким риском аспирации (диабетический гастропарез) и при декомпенсации СД;
- при вегетативной нейропатии мочевого пузыря — тщательный контроль за его регулярным опорожнением для профилактики восходящей инфекции;
- у декомпенсированных больных СД — внимание на немедикаментозную и медикаментозную профилактику венозных тромбозомболических осложнений;
- назначение глюкокортикоидов у больных, находящихся в ОРИТ, — только в небольших, физиологически-стрессовых дозах ($\leq 200-300$ мг гидрокортизона в сутки) и по строгим показаниям, например, лабораторно верифицированная НН или пациенты с тяжелым сепсисом/септическим шоком и артериальной гипотонией, не отвечающие на стандартную инфузионную терапию и вазопрессоры;
- коррекцию с помощью НВИИ гипергликемии, возникшей в условиях ОРИТ в ответ на введение стероидов;
- обеспечение своевременной раздачи питания больным СД, включая промежуточные приемы пищи и возможность экспресс-анализа гликемии в хирургическом отделении. Необходимо оперативно корректировать инсулинотерапию в зависимости от изменяющейся потребности;
- разрешение обученным больным СД, если позволяет общее состояние, самостоятельно контролировать гликемию и

адаптировать дозу инсулина, записывая все показатели и изменения в дневнике диабета;

- перевод больных СД 2-го типа, которые ранее были компенсированы на диете или с помощью пероральных сахароснижающих средств, с инсулинотерапии обратно на них, но только после того, как хирург полностью убедится в отсутствии местных и системных гнойно-воспалительных осложнений и в хорошем заживлении раны (оптимально — не ранее чем будут сняты швы). Отмену инсулина и назначение пероральных сахароснижающих средств проводят до выписки из стационара, а при необходимости — с переводом пациента в терапевтическое или эндокринологическое отделение.

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

Гипогликемия — снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями (см. ниже) или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики. Если гипогликемия сопровождается потерей сознания, то такое состояние называют гипогликемической комой.

Профилактика

Заключается в обучении пациентов самостоятельно корректировать дозу инсулина и/или количество потребляемых углеводов при изменении режима физической активности, приеме алкоголя и других состояниях, снижающих уровень глюкозы в плазме крови.

Классификация

- Легкая гипогликемия — пациент способен самостоятельно купировать гипогликемию приемом углеводов независимо от выраженности симптомов.
- Тяжелая гипогликемия — сопровождается нарушением сознания (вплоть до его потери). Пациенту необходима помощь других лиц.

Этиология

Причины возникновения гипогликемии следующие:

- Связанные с сахароснижающей терапией.
 - ✧ Передозировка инсулина, сахароснижающих препаратов:
 - ошибка врача (низкий целевой уровень гликемии, высокие дозы препаратов);
 - ошибка пациента (неправильный набор дозы инсулина или дополнительный прием препаратов, самостоятельное увеличение дозы инсулина или препаратов, отсутствие обучения и самоконтроля);
 - неисправность шприц-ручки, использование шприца (предназначенного для введения инсулина с более высокой концентрацией);

- неисправность глюкометра (завышенные показатели при измерении концентрации глюкозы в крови);
- намеренная передозировка с суицидальными или манипулятивными целями.
- ◇ Изменение фармакокинетики инсулина, сахароснижающих препаратов:
 - замедленное выведение (почечная или печеночная недостаточность, наличие антител к инсулину);
 - неправильная техника введения инсулина (изменение глубины или неправильный выбор места инъекции, массаж места инъекции, воздействие высокой температуры).
- ◇ Повышение чувствительности к инсулину:
 - длительная физическая нагрузка;
 - ранний послеродовой период.
- Связанные с питанием:
 - пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов в рационе;
 - кратковременные незапланированные физические нагрузки без приема углеводов до и после нагрузки;
 - прием алкоголя;
 - преднамеренное снижение массы тела или голодание (без уменьшения дозы сахароснижающих препаратов);
 - замедленная эвакуация пищи из желудка (при автономной нейропатии).
- Связанные с повышенной мышечной работой.

Патогенез

Механизмы, направленные на поддержание баланса глюкозы, — гликогенолиз и глюконеогенез, торможение утилизации инсулинзависимыми тканями. Эти процессы активируются контринсулярными гормонами (глюкагоном, катехоламинами, кортизолом, гормоном роста), секреция которых увеличивается при содержании глюкозы в плазме крови около 3,8 ммоль/л. Стимуляция вегетативной нервной системы в ответ на снижение концентрации глюкозы в плазме крови до 3,3 ммоль/л проявляется нейрогенными симптомами (см. ниже). При падении уровня гликемии до 2,7 ммоль/л отмечают симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопенические симптомы). При резком развитии гипогликемии нейрогенные и нейрогликопенические симптомы наблюдают одновременно.

У пациентов с непродолжительным течением СД система контррегуляции функционирует так же, как и у здоровых людей. При длительном течении заболевания возможна ее дисфункция: сначала снижение секреции глюкагона, а затем адреналина. Эти регуляторные сдвиги повышают риск развития тяжелой гипогликемии.

Клиническая картина

Проявления гипогликемии.

- Нейрогенные симптомы: адренергические — сердцебиение, тремор, бледность, нервозность и тревожность, ночные кошмары; холинергические — повышенное потоотделение, чувство голода, парестезии.
- Нейрогликопенические симптомы: слабость, повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания, головокружение, зрительные и речевые нарушения, изменение поведения, судороги, нарушение сознания.

У пациентов с длительным анамнезом декомпенсированного СД симптоматика может развиваться при уровне гликемии 5–7 ммоль/л (ложная гипогликемия), поэтому диагноз не может быть установлен лишь на основании клинической картины, для его подтверждения необходимы данные лабораторных исследований.

Диагностика

Физикальное обследование

При гипогликемической коме кожные покровы влажные, обычной окраски, тургор мягких тканей нормальный, мышечный тонус нормальный или повышенный, дыхание ровное, неучащенное, АД повышено, пульс учащен, реакция зрачков на свет сохранена.

При длительной глубокой гипогликемической коме можно отметить симптомы поражения ствола мозга (нестабильная дыхательная и сердечная деятельность). Отсутствие реакции зрачков на свет — прогностически неблагоприятный признак, свидетельствующий о структурных изменениях ствола мозга.

Лабораторные исследования

Снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клинической картиной или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики.

Инструментальные исследования

Инструментальные методы исследования используют для выяснения других возможных причин нарушения сознания после достижения нормогликемии (ЭКГ — для исключения инфаркта миокарда и другой патологии сердца; КТ или МРТ головного мозга — для исключения ОНМК, черепно-мозговой травмы и т.д.).

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с другими острыми осложнениями СД (диабетической кетоацидотической комой, гиперосмолярной некетоацидотической комой, лактат-ацидозом);
- другими причинами синдрома гипогликемии;
- другими причинами нарушения сознания.

Лечение

Показание к госпитализации

Отсутствие сознания после внутривенного введения 60–100 мл 40% раствора глюкозы.

Немедикаментозное лечение

В случае легкой гипогликемии пациент способен самостоятельно ее купировать приемом легкоусвояемых углеводов в количестве 2 ХЕ: 4–5 кусков или 4 чайные ложки сахара (растворенного в воде или чае) или 200 мл сладкого фруктового сока (сахаросодержащего газированного напитка). Прием 1 ХЕ повышает уровень глюкозы в плазме крови в среднем на 2,2 ммоль/л.

После купирования гипогликемии, вызванной действием пролонгированного инсулина (особенно в ночное время), пациенту рекомендуют съесть еще одну медленноусвояемую ХЕ (один кусок хлеба).

В том случае, если гипогликемия развилась на фоне приема акарбозы, единственный способ ее купирования — прием внутрь глюкозы в количестве 2 ХЕ (пять таблеток по 3 г).

Медикаментозное лечение

Показано при нарушении сознания (тяжелой гипогликемии), в том числе при его отсутствии (гипогликемической коме). Пациента необходимо уложить на бок и освободить полость рта от остатков пищи. При тяжелой гипогликемии (даже если пациент находится в сознании) прием углеводов внутрь противопоказан вследствие риска развития аспирации. Внутривенно струйно вводят 40–100 мл 40% раствора глюкозы до полного восстановления сознания. В домашних условиях до приезда медицинской бригады рекомендуют внутримышечное или подкожное введение глюкагона в дозе 1 мг (сознание обычно восстанавливается через 5–10 мин, в противном случае введение препарата повторяют). После восстановления сознания необходимо принять внутрь быстроусвояемые углеводы для восстановления запасов гликогена в печени. Глюкагон неэффективен при алкогольной и гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина, ПСМ или глинидов.

При отсутствии возможности измерить уровень глюкозы в плазме крови и определить причину потери сознания пациенту с СД необходимо внутривенно ввести 40–100 мл 40% раствора глюкозы. Это позволит повысить концентрацию глюкозы в плазме крови до нормальных значений и вывести пациента из гипогликемической комы, если она является причиной потери сознания (в случае если кома вызвана какой-либо другой причиной, состояние пациента, по крайней мере, не ухудшится).

Если сознание не восстанавливается после внутривенного струйного введения 60–100 мл 40% раствора глюкозы, начинают внутривенное капельное введение 5–10% раствора глюкозы и транспортируют пациента в стационар. Необходимо исключить передозировку сахароснижающих препаратов, а также ослож-

нения и последствия гипогликемии (сердечно-сосудистые нарушения, черепно-мозговую травму и др.), приводящие к потере сознания.

Если гипогликемическая кома вызвана передозировкой пероральных сахароснижающих препаратов пролонгированного действия, внутривенное капельное введение 5–10% раствора глюкозы можно продолжать до достижения нормальной концентрации глюкозы в крови.

Дальнейшее ведение

Необходимо выяснить причину гипогликемического состояния, провести коррекцию сахароснижающей терапии, диеты, режима физической активности.

Пациентов с СД необходимо обучить умению самостоятельно распознавать и купировать симптомы гипогликемии, а также уменьшать дозу инсулина или дополнительно принимать углеводы при физической нагрузке.

Информация для пациента

Профилактика гипогликемии

Пациент обязан всегда иметь при себе легкоусвояемые углеводы в количестве как минимум 2 ХЕ.

При незапланированной кратковременной физической активности необходим дополнительный прием углеводов в количестве 1–2 ХЕ.

При запланированной кратковременной физической активности (длительностью до 2 ч) количество потребляемых углеводов зависит от уровня гликемии перед нагрузкой: при уровне гликемии более 11 ммоль/л необходимости в приеме углеводов нет, при 5,6–11,0 ммоль/л рекомендуют прием 1–2 ХЕ в час, менее 5,5 ммоль/л — 2–3 ХЕ в час. Если физическая нагрузка планируется непосредственно после еды, то допускают снижение дозы ИКД на 30–50%.

При запланированной длительной (>2–3 ч) физической нагрузке, в случае если пациент получает моноинсулинотерапию, рекомендуют снижение дозы обоих инсулинов на 30–50%, комбинированную инсулинотерапию — снижение инсулина пролонгированного действия на 30–50%, терапию пероральными сахароснижающими препаратами — дополнительный прием 1–2 ХЕ в час.

Алкоголь можно употреблять в количестве не более 200 мл сухого вина или 50–75 мл крепких напитков после приема медленноусвояемых углеводов. Если алкогольный напиток содержит сахар, то дополнительное количество инсулина на него не вводят.

Лечение легкой гипогликемии

При клинических проявлениях гипогликемии (даже при неизвестной концентрации глюкозы в плазме крови) пациент должен немедленно прекратить физическую активность и принять

легкоусвояемые углеводы в количестве 2 ХЕ: 4–5 кусков или 4 чайные ложки сахара (желательно растворив его в воде или чае) или 200 мл сладкого фруктового сока (сахаросодержащего газированного напитка). Если гипогликемия развилась на фоне приема акарбозы, единственный способ ее купирования — прием глюкозы в количестве 2 ХЕ (пять больших таблеток по 3 г из упаковки в виде конфеты). После купирования гипогликемии, вызванной действием пролонгированного инсулина (особенно в ночное время), необходимо съесть еще одну медленноусвояемую ХЕ (один кусок хлеба). Не рекомендуют купировать гипогликемию шоколадными конфетами, бутербродами с маслом, сыром, колбасой, поскольку жиры замедляют всасывание углеводов.

ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние (ГГС) — острая декомпенсация СД с резко выраженной гипергликемией, высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза.

Скрининг

Измерение концентрации глюкозы, натрия, калия в крови и расчет осмолярности плазмы при состояниях с выраженной дегидратацией или нарушением сознания любой степени.

Профилактика — см. «Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома».

Этиология

Основная причина ГГС — относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с обезвоживанием.

Факторы риска: пожилой возраст, женский пол, острые инфекции, в 20–33% — впервые диагностированный СД.

Важнейшие пусковые факторы:

- состояния, ведущие к обезвоживанию и инсулиновой недостаточности: инфекционный процесс, особенно с лихорадкой, рвотой и диареей;
- острые заболевания: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острый панкреатит, кишечная непроходимость, мезентериальный тромбоз, инсульт, массивные кровотечения, обширные ожоги, почечная недостаточность и др.;
- эндокринопатии: акромегалия, тиреотоксикоз, гиперкортицизм;
- перитонеальный диализ, операции, травмы, тепловой и солнечный удар;
- прием больших доз β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, диазоксида, иммунодепрессантов,

фенитоина, аналогов соматостатина, симпатомиметиков и особенно стероидов;

- низкая комплаентность больных и неправомерное ограничение потребления жидкости при жажде.

Патогенез

До конца не ясен. Гипотезы, объясняющие развитие гипергликемии и гиперосмолярности без кетоза и ацидоза, следующие.

- При относительной инсулиновой недостаточности секреции инсулина хватает, чтобы подавить липолиз в жировой и мышечной ткани и, следовательно, образование кетоновых тел, но ее недостаточно, чтобы блокировать продукцию глюкозы печенью.
- Гиперосмолярность и дегидратация сами по себе ингибируют липолиз и кетогенез.
- Эндогенный инсулин в небольшом количестве попадает в печень, а на периферии в условиях более выраженной инсулиновой недостаточности усиливается липолиз. Образующиеся в результате свободные жирные кислоты поступают в печень, где при наличии инсулина служат субстратом для глюконеогенеза, но не для кетогенеза.
- Меньшие концентрации контринсулярных гормонов, в частности СТГ, чем при ДКА.

Гиперосмолярность плазмы обусловлена высокоосмотическими соединениями, самые важные из которых — глюкоза и натрий. Они плохо диффундируют внутрь клеток, создавая осмотический градиент и вызывая перемещение жидкости из клеток вовне, что ведет к внутриклеточной дегидратации. Гиперосмолярность плазмы и дегидратация развиваются вследствие длительного осмотического диуреза и приема недостаточного количества жидкости пациентом в сочетании с вышеуказанными пусковыми факторами. Дефицит воды в организме составляет 100–200 мл/кг массы тела (8–12 л), соответственно, развивается гиповолемия с резким снижением тканевого кровотока, в первую очередь почечного, и развитием олиго- и анурии после периода массивной полиурии. Вследствие дегидратации возможно развитие тромбозов, тромбоэмболий, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Гипернатриемия обусловлена компенсаторной гиперпродукцией альдостерона в ответ на дегидратацию. Содержание натрия повышается и в ликворе, который находится в осмотическом равновесии с плазмой в условиях гипергликемии. Усиление потока Na^+ из клеток мозга в ликвор и обратного потока K^+ ведет к нарушению мембранного потенциала нейронов и резкой внутриклеточной дегидратации, что одновременно с гипоксией сопровождается психоневрологической симптоматикой. От величины гиперосмолярности плазмы и гипернатриемии ликвора зависит степень нарушения сознания.

Несмотря на гипернатриемию, происходит массивное выведение натрия с мочой и образуется дефицит натрия в организме около 5–13 ммоль/кг массы тела. Потери с мочой ведут к дефициту других электролитов (в мэкв/кг массы тела): калия — 4–6, хлоридов — 5–15, кальция — 1–2, фосфатов — 3–7, магния — 1–2. В остальном патофизиологические события при ГГС аналогичны таковым при ДКА.

Клиническая картина

ГГС развивается медленно, в течение нескольких дней или недель, с усилением полиурии, жажды, слабости, вялости, снижением массы тела, головными болями. У пациентов пожилого и старческого возраста жажда может отсутствовать, при этом обезвоживание наступает быстрее. В 25–60% присутствуют тошнота и рвота, вызванные заболеваниями, которые спровоцировали развитие ГГС. Период массивной полиурии сменяется олиго- и анурией. Характерна полиморфная неврологическая симптоматика.

Диагностика

Анамнез

Следует обратить внимание на состояния, которые могут быть пусковым фактором развития ГГС (прием ЛС) и особенно способствовать обезвоживанию.

Физикальное обследование

Признаки выраженной дегидратации: сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, тахикардия, позднее — артериальная гипотензия, затем нарастание недостаточности кровообращения вплоть до коллапса и гиповолемического шока (АД <80/50 мм рт.ст.). При ГГС на фоне сепсиса кожные покровы могут быть теплыми и влажными. Температура тела чаще повышена, нормо- и даже гипотермия не исключают инфекции.

Нарушения сознания (почти у всех больных): спутанность, сонливость, сопор, собственно кома, возможен делирий. Часто присутствует полиморфная неврологическая симптоматика в виде судорог, дизартрии, двустороннего спонтанного нистагма, гипертонуса мышц, парезов и параличей, гемианопсии, вестибулярных нарушений и др. Она не укладывается в какой-либо определенный синдром, неустойчива, изменчива и исчезает на фоне нормализации осмолярности.

Необходим тщательный поиск:

- ✦ возможных очагов инфекции (в полости рта, придаточных пазухах носа, ЦНС, грудной клетке, брюшной полости, почках, органах малого таза, нижних конечностях);
- ✦ лимфопролиферативных заболеваний (обязательна пальпация лимфатических узлов);
- ✦ сердечно-сосудистых осложнений.

При развитии коагулопатии возможно появление соответствующей клинической картины (тромбозов, тромбоэмболий).

Лабораторные исследования

- Основные показатели — как при ДКА, включая обязательный расчет скорректированного Na^+ , так как от его значения зависит выбор раствора для инфузии.
- Поскольку гиповолемическая недостаточность кровообращения и тканевая гипоксия могут осложняться лактат-ацидозом, резко ухудшающим прогноз, желательным определить концентрацию лактата.
- Измеряют протромбиновое и активированное частичное тромбопластиновое время.

Инструментальные исследования

- Если после явного снижения гиперосмолярности неврологические симптомы не уменьшаются, показана КТ головного мозга.
- В остальном — как при ДКА.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят, как при ДКА.

Особенность: сопор или кома при отсутствии явного повышения осмолярности (<320 мосмоль/л) указывают на другую причину нарушения сознания.

Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике с отеком мозга в силу схожести неврологической симптоматики, но кардинально различных подходов к терапии.

Лечение

Цели

Регидратация, снижение гиперосмолярности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии, устранение гиповолемической недостаточности кровообращения и гипоксии, лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной ГГС.

Медикаментозное лечение

На догоспитальном этапе: внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида для регидратации.

В ОРИТ лечение проводят почти по тем же принципам, что и ДКА, но с некоторыми особенностями.

- Гликемию ни в коем случае не следует снижать быстрее чем на 4 ммоль/л в час, а осмолярность сыворотки — не более чем на 3–5 мосмоль/л в час. Более резкое снижение опасно развитием осмотического дисбаланса между вне- и внутриклеточным пространством и отека мозга.
- Основа терапии — регидратация. Объем: в 1-й час вводят 1,0–1,5 л жидкости, во 2-й и 3-й ч — по 0,5–1,0 л, в последующие часы — по 300–500 мл. Регидратацию осуществляют под контролем центрального венозного давления, с особой

осторожностью — у больных старческого возраста или имеющих сердечно-сосудистую патологию.

- При гиповолемическом шоке (АД <80/50 мм рт.ст.) в начале внутривенно очень быстро вводят 1 л 0,9% раствора натрия хлорида или коллоидные растворы. Затем при концентрации скорректированного Na^+ 145–165 ммоль/л регидратацию проводят 0,45% раствором натрия хлорида; при снижении содержания скорректированного Na^+ до менее 145 ммоль/л продолжают инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. При концентрации скорректированного Na^+ более 165 ммоль/л введение солевых растворов противопоказано и регидратацию проводят 2% раствором глюкозы. Потребность в вазопрессорах при ГГС как таковая, как правило, не возникает.
- Инсулинотерапия: с учетом того что при ГГС адекватная регидратация ведет к снижению гликемии, а чувствительность к инсулину относительно высока, в начале инфузионной терапии 0,45% раствором натрия хлорида инсулин совсем не вводят или вводят в очень малых дозах — 0,5–2,0 ЕД/ч, максимум 3–4 ЕД/ч внутривенно. Если через 4–5 ч от начала инфузии после частичной регидратации и снижения концентрации Na^+ сохраняется высокая гипергликемия, а также если регидратацию с самого начала проводят 0,9% раствором натрия хлорида, то используют режим дозирования инсулина, рекомендованный для ДКА (около 0,1 ЕД/кг в час).
- Инфузия 5% раствора глюкозы: добавляют после снижения гликемии до не более 16 ммоль/л.
- Остальные мероприятия — как при ДКА. Особенности: обычно необходимо большее количество K^+ , чем при ДКА, в силу его более выраженного дефицита. Щелочные растворы не показаны, так как рН, как правило, превышает 7,3. Исключение — редкие случаи ГГС с подтвержденным рН менее 7,0 (сочетание с ДКА, либо метаболический ацидоз при присоединении гнойно-некротических процессов, либо респираторный — при нарушении дыхания).
- При развитии острых тромбозов и тромбоэмболий показаны прямые антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины).

Информация для пациента

ГГС возникает при присоединении других заболеваний, сопровождающихся потерей жидкости. Следует регулярно самостоятельно определять концентрацию глюкозы в крови. При ее стойком повышении, а также при увеличении объема мочи и усилении жажды необходимо немедленно обратиться к врачу. В качестве меры самопомощи нужно увеличить объем выпиваемой жидкости до 3–5 л в сутки.

ЛАКТАТ-АЦИДОЗ

Лактат-ацидоз (ЛА) — метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10) и концентрацией молочной кислоты в крови более 4 ммоль/л (по некоторым данным — > 2 ммоль/л).

Профилактика

- Соблюдение противопоказаний к назначению метформина, включая его отмену за 48 ч до операции и возобновление не ранее полной нормализации клинико-лабораторных показателей и отмену при любом предстоящем рентгенологическом обследовании с внутривенным введением контраста.
- Лечение сопутствующих заболеваний, провоцирующих лактат-ацидоз.
- Поддержание адекватного контроля уровня гликемии.

Скрининг

Измерение концентрации лактата в крови при состояниях с нарушением сознания любой степени и при появлении миалгий у больных, принимающих метформин.

Классификация

- ЛА типа А (гипоксический): кардиогенный, эндотоксический, гиповолемический шок; ХСН, асфиксия; отравление СО.
- ЛА типа В (связанный с усиленным образованием и снижением утилизации лактата).
 - ✧ Типа В₁: почечная или печеночная недостаточность, тяжелая анемия, острый мезентериальный тромбоз, алкогольный кетоацидоз, онкологические заболевания и гемобластозы, тяжелые инфекции, декомпенсированный СД, судорожные синдромы, панкреатит, тепловой удар, феохромоцитомы, авитаминоз В₁, синдромы мальабсорбции.
 - ✧ Типа В₂: бигуаниды, нуклеозидные аналоги, β-адреномиметики, кокаин, диэтилэфир, галотан, пропофол, изофлюрид, стрихнин, сульфасалазин, вальпроевая кислота; избыточное парентеральное введение фруктозы, ксилита или сорбита; отравление парацетамолом, салицилатами, спиртами, гликолями, цианогенами.
 - ✧ Типа В₃: гликогенозы I типа, болезнь Гирке; метилмалоновая ацидемия.

Этиология

При СД чаще развивается ЛА смешанной этиологии (тип А + тип В), часто при противопоказаниях к приему метформина (состояниях, которые сами способны вызвать ЛА).

Патогенез

Лактат — продукт метаболизма углеводов. В норме в состоянии натощак лактат расходуется на синтез глюкозы, после приема пищи метаболизируется с образованием ацетил-кофермента А; оба процесса идут только в присутствии кислорода.

Гиперлактатемия возникает в результате:

- усиленного образования лактата: при выраженной декомпенсации СД, ацидозах различного генеза;
- тканевой гипоксии, подавления аэробного и активации анаэробного гликолиза: при тяжелых болезнях органов дыхания, анемиях, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях (ХСН, ИБС, облитерирующих заболеваниях периферических артерий);
- снижения клиренса лактата и/или метформина: поражения паренхимы печени, алкоголизма, ХПН, внутривенного введения рентгеноконтрастных средств;
- сочетания указанных звеньев патогенеза: острого тяжелого стресса, в том числе операционного, старческого возраста, тяжелого общего состояния, распространенных стадий злокачественных новообразований, беременности.

Гиперлактатемия и ацидоз снижают реакцию миокарда на катехоламины и его сократимость, уменьшают порог фибрилляции и прессорные эффекты катехоламинов с развитием острой сердечной недостаточности, тяжелых аритмий и периферической вазодилатации, которые ведут к артериальной гипотонии, коллапсу и остановке сердца. Вследствие снижения почечного и печеночного кровотока еще более угнетаются метаболизм и выведение лактата, нарастает ацидоз. В ЦНС кровоток вначале усиливается в сочетании с торможением скорости метаболизма, в дальнейшем перфузия снижается.

Клиническая картина

Симптомы неспецифичны и вначале напоминают декомпенсацию СД или усиление побочных эффектов метформина: анорексии, тошноты, рвоты, диареи, болей в животе неопределенного характера, слабости. Единственный относительно специфичный симптом — миалгии, вызванные накоплением лактата, возможные задолго до ухудшения общего состояния. Выраженный ацидоз с жаждой, гипервентиляцией, впоследствии с дыхательной недостаточностью, спутанностью сознания и в конечном итоге комой может развиваться в течение нескольких часов.

Диагностика

Анамнез

Следует обратить внимание на прием метформина и других препаратов, а также наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию лактат-ацидоза.

Физикальное обследование

Нарушение сознания различной степени выраженности, бледность и сухость кожи, холодные конечности, артериальная гипотония, тахикардия, приглушенные тоны сердца, нарушения сердечного ритма, ацидотический тип дыхания (дыхание Куссмауля). Возможны многочисленные клинические признаки заболеваний, провоцирующих ЛА.

Лабораторные исследования

- Диагноз ЛА считают подтвержденным при концентрации лактата более 4,0 ммоль/л и весьма вероятным при концентрации 2,2–4,0 ммоль/л в сочетании с рН артериальной крови менее 7,25.
- Кислотно-основное состояние: рН менее 7,3; концентрация бикарбоната в сыворотке — не более 18 мэкв/л, анионная разница — не менее 10–15 мэкв/л (с коррекцией на гипоальбуминемию).
- Гликемия: любая, хотя более типична гипергликемия.
- Биохимический анализ крови: возможно повышение концентрации креатинина и мочевины, нередко — гиперкалиемию (вследствие снижения почечного кровотока или почечной недостаточности иного генеза).
- Общий клинический анализ крови и общий анализ мочи: изменения, характерные для сопутствующих заболеваний, которые могли спровоцировать лактат-ацидоз.

Дифференциальная диагностика

Исключают другие виды ацидоза, в первую очередь диабетический, алкогольный и уремический ацидоз, а также гиперосмолярное гипергликемическое состояние (необходимо провести определение кетоновых тел в крови или моче, расчет осмолярности плазмы); нередко обнаруживают сочетания указанных состояний.

Лечение**Цели**

Выведение из организма лактата и метморфина, борьба с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями; лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной ЛА.

Немедикаментозное лечение

- На догоспитальном этапе следует обеспечить проходимость дыхательных путей и при необходимости предпринять меры по улучшению функции внешнего дыхания.
- При ЛА на фоне приема метформина единственное эффективное мероприятие — гемодиализ с безлактатным буфером.
- ИВЛ: в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO_2 (целевое значение pCO_2 — 25–30 мм рт.ст.).

Медикаментозное лечение

- На догоспитальном этапе: внутривенная инфузия 0,9% раствора хлорида натрия для восстановления тканевой перфузии.
- В ОРИТ: борьба с шоком, гипотонией, тканевой гипоксией по общим для интенсивной терапии правилам, в условиях кардиомониторинга вследствие высокой опасности тяжелых нарушений сердечного ритма.
- При ЛА после недавней острой передозировки метформина: назначение активированного угля или другого сорбента.
- Для снижения образования лактата и усиления синтеза гликогена: внутривенная инфузия ИКД (2–5 ЕД/ч) с глюкозой (5,0–12,5 г/ч).
- Щелочи: инфузия бикарбоната натрия при ЛА не имеет преимуществ по сравнению с раствором хлорида натрия по показателям гемодинамики и ответу на вазопрессоры. Введение бикарбоната может привести к парадоксальному усилению ацидоза вследствие повышения внутриклеточной концентрации H^+ , уменьшения сердечного выброса и усиления продукции лактата. Применение бикарбоната натрия возможно только при рН менее 7,0, не более 100 мл 4% раствора однократно путем медленной внутривенной инфузии с последующим увеличением минутной вентиляции легких для выведения избытка CO_2 , образующегося при введении бикарбоната. Данных о необходимости применения трисамина недостаточно.

Дальнейшее ведение

Дальнейший прием метформина исключают.

Информация для пациента

Лактат-ацидоз — угрожающее жизни неотложное состояние, которое может возникать у больных СД на фоне приема метформина или при других тяжелых заболеваниях. При приеме метформина необходимо контролировать содержание гемоглобина в крови, функции печени и почек не реже 2 раз в год. Нельзя злоупотреблять алкоголем. При появлении болей в мышцах, слабости, тошноты или рвоты, болей в животе следует немедленно обратиться к врачу.

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ КОМА

Диабетический кетоацидоз (ДКА) — острая декомпенсация сахарного диабета, характеризующаяся абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, гипергликемией ($>13,9$ ммоль/л) и гиперкетонемией (>5 ммоль/л или $\geq+$), ацетонурией ($\geq++$) и метаболическим ацидозом (МА) (рН $<7,3$), с

различной степенью нарушения сознания или без нарушения, при которой необходима экстренная госпитализация больного.

Профилактика

- Назначение доз инсулина, адекватных уровню гликемии.
- Обучение больных СД самостоятельному распознаванию нарастающей декомпенсации по симптомам и данным методов самоконтроля уровня гликемии и ацетонурии, а также мерам первой самопомощи.
- Информирование населения о симптомах СД (для своевременного обращения в дебюте СД).

Скрининг

Измерение уровня гликемии и ацетонурии при состояниях, сопровождающихся дегидратацией, лихорадкой, тошнотой, рвотой, абдоминальным болевым синдромом или нарушением сознания любой степени.

Классификация

- **ДКА легкой степени:** гликемия более 13 ммоль/л, рН артериальной крови 7,25–7,30, бикарбонат 15–18 ммоль/л, ацетонурия +, кетонемия слегка выше нормы, анионная разница (АР) более 10, нарушения сознания нет.
- **ДКА средней степени:** гликемия более 13 ммоль/л, рН артериальной крови 7,0–7,24, бикарбонат 10–15 ммоль/л, ацетонурия ++, кетонемия умеренно выше нормы, АР более 12, нарушения сознания нет или могут появляться сонливость, оглушенность.
- **ДКА тяжелой степени:** гликемия более 13 ммоль/л, рН артериальной крови менее 7,0, бикарбонат менее 10 ммоль/л, ацетонурия +++, кетонемия резко повышена, АР более 14, сопор или кома.

Этиология

Причина — абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность. Пусковые факторы:

- интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные процессы, особенно дыхательных и мочевыводящих путей; инфаркт миокарда, инсульт, острая абдоминальная патология и др.);
- пропуск или самовольная отмена инсулина, ошибки в дозировании инсулина и технике инъекций, неисправность инсулиновых шприц-ручек или дозаторов;
- невыполнение правил самостоятельного повышения дозы инсулина при интеркуррентных заболеваниях или дополнительном приеме углеводов;
- недостаточный контроль и самоконтроль уровня гликемии;

- хирургические вмешательства и травмы;
- беременность;
- манифестация СД, особенно 1-го типа;
- врачебные ошибки: несвоевременное назначение инсулина при СД 2-го типа, неадекватная коррекция его дозы;
- продолжительная терапия стероидами, диуретиками в больших дозах, атипичными нейролептиками.

Патогенез

Инсулиновая недостаточность ведет:

- к гипергликемии вследствие снижения поглощения глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью, усилению гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, повышению концентрации контринсулярных гормонов;
- распаду собственных белков организма на аминокислоты, которые включаются в глюконеогенез;
- распаду триглицеридов в собственных жировых депо с образованием свободных жирных кислот;
- кетозу — неполному окислению избытка свободных жирных кислот в печени с образованием кетоновых тел (ацетона, ацетоуксусной и β -оксимасляной кислот). Ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты диссоциируют с образованием H^+ — возникает МА.

Гипергликемия ведет к глюкозурии, осмотическому диурезу и резко выраженной дегидратации, последняя усиливается при рвоте. Суммарный дефицит воды — 5–12 л, или 100 мл/кг. Развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения с гипоперфузией и тканевой гипоксией, включая ишемию почек. Ацидоз ухудшает сократимость миокарда, вызывает периферическую вазодилатацию, усиливая артериальную гипотонию, повышает риск желудочковых аритмий. Нарушение сознания развивается параллельно гипергликемии, дегидратации, гипоксии и тяжелому ацидозу ЦНС.

Концентрация K^+ до начала лечения чаще нормальная или повышенная, однако в клетках существует дефицит K^+ , вызванный его потерей с мочой, уменьшением активности Na^+ , K^+ -зависимой АТФазы и ацидозом. Средний дефицит электролитов (мэкв/кг): K^+ — 3–5, Na^+ — 7–10, хлориды — 3–5, Ca^{2+} — 1–2, фосфаты — 5–7, Mg^{2+} — 1–2.

Клиническая картина

ДКА развивается в течение нескольких дней, реже — в течение суток с усилением симптомов дегидратации (полиурии, жажды, слабости и снижения работоспособности), анорексией, снижением массы тела. Затем присоединяются симптомы кетоза и ацидоза (тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, раздражительность), нарушения сознания различной степени.

Диагностика

Анамнез

Поиск пусковых факторов ДКА, особенно интеркуррентных заболеваний и погрешностей инсулинотерапии.

Физикальное обследование

Признаки обезвоживания и гиповолемии: сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи и глазных яблок, тонуса мышц, артериальная гипотония, тахикардия. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе, при выраженном ацидозе — частое, глубокое и шумное дыхание (дыхание Куссмауля). Примерно у половины больных развивается так называемый диабетический псевдоперитонит: боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение перистальтики; при абдоминальном обследовании возможен шум плеска (острый парез желудка вследствие гипокалиемии). Симптомы ложного острого живота вызваны действием кетоновых тел на ЖКТ и дегидратацией брюшины. Гипокалиемия чаще проявляется после начала лечения (возникают нарушения сердечного ритма, судороги в мышцах, парез перистальтики). Температура тела повышена, нормальна или снижена, что не исключает инфекции. Нарушение сознания развивается постепенно: сонливость, оглушенность, сопор (прекома) и кома со снижением или выпадением рефлексов, коллапсом, олигоанурией.

Лабораторные исследования

На догоспитальном этапе или в приемном отделении: экспресс-анализ уровня гликемии и ацетонурии (по тест-полоскам).

В ОРИТ.

- Экспресс-анализ гликемии: 1 раз в час до снижения гликемии не более 13 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч, желательно проводить стандартным лабораторным методом, поскольку некоторые глюкометры не определяют гликемию более 25 ммоль/л, что затрудняет расчет осмолярности и скорректированного Na^+ .
- Анализ мочи на ацетон, по возможности — кетоновые тела в сыворотке: 2 раза в сутки в течение первых двух дней, затем 1 раз в сутки (повышение до 4–12 ммоль/л).
- Общий анализ крови и мочи: исходно, затем 1 раз в двое суток.
- Электролиты в крови: Na^+ , K^+ минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 ч до разрешения ДКА, затем каждые 4–6 ч до полного выздоровления. При сверхвысокой гипергликемии рассчитывают скорректированный Na^+ :

$$\text{измеренный } \text{Na}^+ + 1,6 \times (\text{глюкоза} - 5,5) / 5,5.$$

- Фосфор — только при состоянии недостаточного питания и у страдающих хроническим алкоголизмом.
- Обязателен расчет эффективной осмолярности:

$$2 \times \text{Na}^+ (\text{мэкв/л}) + \text{глюкоза} (\text{ммоль/л}).$$

Норма: 285–295 мкмоль/л.

- Остаточный азот, мочевины, креатинин сыворотки, хлориды, бикарбонат, желательно лактат измеряют исходно, затем 1 раз в трое суток, при необходимости чаще.
- Анализ газового состава и рН крови (можно венозной): 1–2 раза в сутки до нормализации кислотно-основного состояния. Расчет АР: $(\text{Na}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ (мэкв/л). Характерен декомпенсированный МА. Типы МА при ДКА: ацидоз с большой АР (46%), смешанный ацидоз с АР + гиперхлоремический (43%), только гиперхлоремический МА (11%). Редко — нормальный или повышенный рН при поступлении (зависит от степени дыхательной компенсации и наличия метаболического алкалоза при частой рвоте или применении диуретиков).

Инструментальные исследования

- Почасовой контроль диуреза, лучше по катетеру; контроль центрального венозного давления, АД, пульса и температуры тела каждые 2 ч; мониторинг ЭКГ (проводимая не реже 1 раза в сутки); пульсоксиметрия.
- Обследования, необходимые для обнаружения пусковых факторов ДКА: рентгенография легких, бактериологическое исследование крови, мочи или других биологических материалов при необходимости.

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием (расчет осмолярности, АР);
- «голодным» кетозом (отсутствие гипергликемии и ацидоза);
- МА с большой АР (лактат-ацидоз, отравление салицилатами, метанолом, этиловым спиртом, паральдегидом);
- алкогольным кетоацидозом (АКА): у больных СД возникает при злоупотреблении алкоголем на фоне недостаточного приема углеводов, гепатоза, рвоты. Характерна гликемия менее 16 ммоль/л, возможна ложноотрицательная реакция мочи на ацетон; гипокалиемия (с самого начала), гипокальциемия и гипوماгнемия.

Если есть кома уже при поступлении, проводят поиск дополнительных причин нарушения сознания (ОНМК, травмы головы, лекарственной интоксикации и т.д.).

При оценке лабораторных показателей при ДКА важно учитывать:

- частое развитие стрессового лейкоцитоза (<15 000), который не всегда указывает на инфекцию. Признак инфекции — количество лейкоцитов более 15 000;
- повышение концентрации креатинина крови, протеинурия и эритроцитурия, возможные олиго- и анурия могут быть признаками гиповолемии и гипоперфузии почек и за 2–3 дня нормализуются на фоне регидратации. Если норма-

лизации нет, необходима дифференциальная диагностика с почечной недостаточностью другого генеза;

- транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы как следствие протеолиза и субклинического рабдомиолиза при дефиците инсулина; для исключения инфаркта миокарда следует определить концентрацию тропонина и креатинфосфокиназы (МВ-фракции);
- умеренное повышение содержания амилазы без панкреатита, что в сочетании с картиной ложного острого живота является вероятным источником диагностической ошибки.

Лечение

Цели

Устранение дефицита инсулина, снижение гипергликемии, регидратация, коррекция электролитных нарушений и ацидоза, лечение заболеваний, которые могли служить пусковыми факторами ДКА.

Немедикаментозное лечение

На догоспитальном этапе — обеспечение проходимости дыхательных путей, при необходимости — мероприятия по улучшению функции внешнего дыхания.

В ОРИТ: при pO_2 менее 80 мм рт.ст. — кислород, при нарушении сознания или рвоте — постоянная аспирация через назогастральный зонд.

Медикаментозное лечение

На догоспитальном этапе — инфузия 0,9% раствора натрия хлорида, 20 ЕД ИКД внутримышечно.

Инсулиноterapia. Применяют режим малых доз.

- Внутривенная.

✧ **Вариант 1:** начальная доза ИКД — 0,15 ЕД/кг внутривенно болюсно медленно, затем непрерывная инфузия через инфузомат по 0,1 ЕД/кг в час (детям — 0,1 ЕД/кг в час без нагрузочной дозы). Инфузионная смесь: 50 ЕД ИКД + 2 мл 20% раствора альбумина или 1 мл крови пациента, объем доводят до 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Белок (альбумин или кровь) добавляют для предотвращения сорбции инсулина в системе.

✧ **Вариант 2:** если инфузома нет, раствор с концентрацией ИКД 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл вводят внутривенно капельно через обычную инфузионную систему. Для предотвращения сорбции инсулина также необходимо добавлять в раствор белок (4 мл 20% альбумина или 2 мл крови пациента на каждые 100 мл) или предварительно промывать систему 20–50 мл инсулиновой смеси. Недостатки: при коррекции малых доз ИКД по количеству капель или миллилитрам смеси необходимо постоянное присутствие персонала, малые дозы трудно отмерить

из-за слишком большой шкалы деления инфузионной емкости; без применения белка сорбция полностью не устраняется.

- ◇ **Вариант 3:** удобнее всего при отсутствии инфузата вводить ИКД внутривенно 1 раз в час шприцем в инфузионную систему. В инсулиновый шприц набирают ИКД 0,1 ЕД/кг и доводят объем до 1 мл 0,9% раствором натрия хлорида, что позволяет ввести инсулин очень медленно (за 2–3 мин). Длительность фармакологического эффекта ИКД — до 60 мин, что делает возможным болюсное введение 1 раз в час. Преимущества: полностью устраняется проблема сорбции инсулина; возможны точный учет и коррекция введенной дозы; меньшая занятость персонала, чем в варианте 2.
 - Внутримышечная:
 - ◇ Нагрузочная доза — 0,4 ЕД/кг (половина внутривенно, половина внутримышечно), затем внутримышечно по 5–10 ЕД/ч. Обязательное условие для внутримышечной инсулинотерапии — адекватная гидратация и отсутствие гиповолемии. Недостатки: проблемы с всасыванием внутримышечно введенного ИКД при нарушении микроциркуляции (коллапсе, прекоме и коме); малая длина иглы инсулинового шприца затрудняет внутримышечную инъекцию; 24 внутримышечные инъекции в сутки дискомфортны для пациента. Внутримышечное введение проводят, когда внутривенный доступ невозможен, на начальных стадиях ДКА, при отсутствии нарушений гемодинамики, нахождении пациента не в ОРИТ. Если через 2 ч после начала внутримышечной инсулинотерапии гликемия не снижается, необходимо переходить на внутривенное введение.

Скорость снижения гликемии должна быть не более 4 ммоль/л в час (опасность обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и отека мозга), в первые сутки следует снижать до концентрации не ниже 13–15 ммоль/л.

Коррекция дозы инсулина: если в первые 2–3 ч уровень гликемии не снижается, то следующую дозу ИКД удваивают (0,2 ЕД/кг) и проверяют адекватность гидратации. При скорости снижения гликемии около 4 ммоль/л в час следующую дозу уменьшают вдвое (то же — после снижения гликемии до 15 ммоль/л), при скорости снижения более 4 ммоль/л следующую дозу ИКД пропускают, продолжая контролировать уровень гликемии.

Перевод на подкожную инсулинотерапию: после улучшения состояния, при стабильном АД, гликемии не более 11–12 ммоль/л и рН более 7,3. ИКД вводят дробно по 10–14 ЕД каждые 4 ч (можно сразу в сочетании с инсулином продленного действия по 10–12 ЕД 2 раза в сутки); внутривенное введение продолжают еще в течение 1–2 ч после первой подкожной инъекции.

Регидратация. В первые сутки восполняют не менее половины дефицита жидкости. При концентрации скорректированного Na^+ менее 145 ммоль/л регидратацию проводят 0,9% раствором натрия хлорида, при Na^+ не менее 150 ммоль/л — 0,45% раствором натрия хлорида (гипотоническим). Скорость регидратации: 1 л в первый час (с учетом жидкости, введенной на догоспитальном этапе), по 500 мл — во второй и третий час, по 250–500 мл в последующие часы. Возможна более медленная регидратация: 2 л в первые 4 ч, еще 2 л в следующие 8 ч, в дальнейшем — по 1 л каждые 8 ч. Скорость регидратации корректируют в зависимости от центрального венозного давления. Общий объем инфузии в первые 12 ч терапии — не более 10% массы тела. Суммарная продолжительность регидратации у взрослых — около 48 ч. Если регидратацию при ДКА начинают с 0,45% раствора натрия хлорида (в редких случаях истинной гипернатриемии), скорость инфузии меньше — около 4–14 мл/кг в час.

При гиповолемическом шоке (систолическое АД стойко <80 мм рт.ст. или центральное венозное давление <4 см вод.ст.) показана инфузия коллоидных растворов.

Скорость регидратации у детей: 10–20 мл/кг, при гиповолемическом шоке — 30 мл/кг, но не более 50 мл/кг в первые 4 ч терапии.

При гликемии не более 13 ммоль/л: инфузия 5–10% раствора глюкозы (+3–4 ЕД ИКД на каждые 20 г глюкозы) для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности, если больной не может принимать пищу.

Коррекция электролитных нарушений. На фоне инсулинотерапии, регидратации, снижения гликемии и уменьшения ацидоза K^+ в больших количествах поступает в клетку и продолжает выводиться с мочой, что повышает риск гипокалиемии, особенно через 3–4 ч от начала терапии (целевое значение — 4–5 ммоль/л). При исходной, лабораторно подтвержденной гипокалиемии начинают с введения калия (даже при олиго- и анурии), а инсулин назначают только при K^+ более 3,3 ммоль/л. При K^+ менее 5,5 ммоль/л (при отсутствии анурии) с самого начала инсулинотерапии внутривенно непрерывно вводят калия хлорид в дозе не более 3 г в первый час, затем по 1,5–2,25 г в час. Если концентрация калия неизвестна, введение K^+ начинают не позднее чем через 2 ч от начала инсулинотерапии в дозе около 1,5 г/ч под контролем диуреза и ЭКГ. Максимальная суточная доза — не более 15–20 г калия. Противопоказание к введению — K^+ более 6 ммоль/л.

Во избежание перегрузки хлоридами треть дозы калия вводят в виде фосфатов или ацетата.

Рутинное возмещение фосфатов не показано (только при концентрации фосфатов $<0,35$ ммоль/л). Коррекция Mg^{2+} в стандарт ведения не входит и остается на усмотрение врача (≤ 10 мл 20% раствора однократно или 80 мл в сутки); проводят с осторожностью при почечной недостаточности.

Коррекция ацидоза. Этиологическое лечение МА при СД — инсулинотерапия, которая, подавляя липолиз и кетогенез, устраняет ацидоз. Регидратация способствует коррекции рН благодаря нормализации гемодинамики. Отрицательные эффекты щелочей: гипокалиемия, внутриклеточный ацидоз (хотя рН крови может повышаться), гипокальциемия, замедление купирования кетоза, нарушение диссоциации оксигемоглобина и гипоксия, парадоксальный ацидоз ликвора и отек мозга.

Бикарбонат можно вводить только при рН <7,0, особенно при коллапсе или угрожающей жизни гиперкалиемии, всегда под контролем кислотно-основного состояния, газового состава крови, содержания K^+ , Na^+ .

При рН 6,9–7,0 вводят 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2% раствора внутривенно медленно за 1 ч), при более низком рН вводят 8 г бикарбоната (400 мл 2% раствора за 2 ч). Риск введения щелочей без определения рН превышает потенциальную пользу.

Неспецифические мероприятия

- При гипертермии или другом подозрении на инфекционный процесс — немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия, не дожидаясь верификации инфекции.
- Гепаринопрофилактика тромбоза у больных старческого возраста, при глубокой коме и осмолярности более 380 мосмоль/л.

Критерии разрешения ДКА: гликемия менее 11 ммоль/л и как минимум два из трех показателей кислотно-основного состояния — бикарбонат не менее 18 мэкв/л, венозный рН не менее 7,3 и анионная разница не более 12 мэкв/л. Небольшая ацетонурия может некоторое время сохраняться.

Пероральное питание начинают после восстановления сознания, глотания, при отсутствии тошноты и рвоты, с достаточным количеством углеводов и умеренным — белка, с дополнительным подкожным введением ИКД на прием пищи. Через 1–2 сут после начала питания можно переходить на обычную эукалорийную пищу.

Информация для пациента

ДКА — угрожающее жизни состояние с высоким содержанием глюкозы в крови и появлением ацетона в моче, обезвоживанием и интоксикацией. Чаще он возникает на фоне других заболеваний, а также при недостаточной инсулинотерапии. Следует регулярно самостоятельно определять уровень сахара в крови, а при его резком повышении или в любых случаях повышения температуры тела, тошноты или рвоты — исследовать мочу на ацетон. При появлении ацетона в моче, увеличении объема мочи, усилении жажды, при тошноте и рвоте необходимо немедленно обратиться к врачу, увеличить объем выпиваемой жидкости до 3–5 л в сутки и в случае приема инсулина увеличить его суточную дозу как минимум на 25% преимущественно за счет ИКД.

Ожирение и метаболический синдром

ОЖИРЕНИЕ

Ожирение — хроническое, рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани в организме.

Код МКБ-10

E66. Ожирение.

Скрининг

ИМТ = масса тела (кг)/рост (м)². Ожирение диагностируют при ИМТ не менее 30.

Классификация

Этиопатогенетическая.

- Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное):
 - ✧ гиноидное (ягодично-бедренное, нижний тип);
 - ✧ андройдное (абдоминальное, висцеральное, верхний тип).
- Симптоматическое (вторичное) ожирение:
 - ✧ с установленным генетическим дефектом (в том числе в составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением);
 - ✧ церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Пехкранца–Бабинского–Фрелиха):
 - опухоли головного мозга;
 - диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания;
 - на фоне психических заболеваний;
 - ✧ эндокринное:
 - гипотиреоидное;
 - гипоовариальное;
 - заболевания гипоталамо-гипофизарной системы;
 - заболевания надпочечников;
 - ✧ ятрогенное (обусловленное приемом ряда ЛС).

Принципиальное значение имеет не только факт ожирения, но и степень его выраженности, что определяет риск сопутствующих заболеваний и выбор тактики лечения (табл. 11-1).

Таблица 11-1. Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Степень ожирения	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Крайне высокий

По характеру течения ожирение может быть стабильным, прогрессирующим и резидуальным (остаточные явления после стойкого снижения массы тела).

Этиология

Первичное ожирение развивается вследствие энергетического дисбаланса между поступлением и расходом энергии при определенной генетической предрасположенности. Причины — низкий уровень физической активности пациента и его неправильное питание, характеризующееся избыточным потреблением высококалорийных продуктов с преобладанием в рационе жиров и нарушенным суточным ритмом приема пищи.

Патогенез

Ключевые центры, регулирующие потребление пищи и энергетический баланс, расположены в гипоталамусе. Область латерального гипоталамуса регулирует чувство голода, а вентромедиального — чувство насыщения. Одни нейромедиаторы и гормоны (нейропептид Y, галанин, опиоды, соматолиберин, грелин, β-эндорфин, соматостатин) увеличивают, а другие (серотонин, норадреналин, кортиколиберин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, лептин, бомбезин и др.) снижают потребление пищи. Изучается влияние непосредственно самой жировой ткани на развитие и прогрессирование ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Помимо депонирования энергии, жировая ткань через адипокины (лептин, адипонектин, резистин и др.), взаимодействуя с различными органами и системами, включая ЦНС, участвует в регуляции энергетического гомеостаза, чувствительности к инсулину, метаболизма глюкозы и липидов.

Клиническая картина

Основная жалоба — избыточная масса тела. Другие жалобы: повышение АД, головные боли, повышенное потоотделение, одышка при физической нагрузке и в покое, храп во сне, нарушение менструального цикла у женщин, снижение потенции у мужчин и так далее — обусловлены ассоциированными с ожирением заболеваниями.

Диагностика

Необходимо рассчитать ИМТ для определения степени выраженности заболевания.

Дальнейшие исследования направлены на исключение вторичных форм ожирения и выявление ассоциированных с ожирением заболеваний.

Анамнез

Необходимо обратить внимание на длительность ожирения, максимальную/минимальную массу тела после 18 лет, наследственность (ожирение, АГ, ИБС, СД 2-го типа), сопутствующие заболевания (СД 2-го типа, ИБС, гипертоническую болезнь, желчнокаменную болезнь, панкреатит, перенесенный вирусный гепатит), пищевые привычки, режим питания, энергетическую ценность суточного рациона, процент жиров в суточном рационе, нарушения пищевого поведения.

Следует выяснить, какие препараты принимает пациент.

Кроме того, выявить наличие ЛОР-патологии, храпа и остановок дыхания во сне, утренних головных болей, частых пробуждений от сна, сухости во рту после пробуждения, дневной сонливости, обратить внимание на регулярность менструального цикла у женщин и эректильную дисфункцию у мужчин.

Физикальное обследование

Обязательны измерение массы тела, роста, окружности талии, оценка распределения жировой ткани. При осмотре кожных покровов следует обратить внимание на стрии, участки гиперпигментации кожи, оволосение.

Сердечно-сосудистая система. При измерении АД размер манжеты тонометра должен соответствовать окружности плеча пациента.

Органы дыхания. Оценка состояния органов дыхания направлена на выявление синдрома обструктивных апноэ во сне. При клинических проявлениях синдрома рекомендуют консультацию сомнолога.

Органы пищеварения. Определить размеры печени (по Курлову).

Эндокринная система. Лакторея, гирсутизм, бордовые стрии, андройдное ожирение, гинекомастия требуют дополнительного инструментального и гормонального обследования для исключения эндокринных заболеваний и вторичного ожирения.

Лабораторные исследования

Оценивают состояние липидного, углеводного обмена, функцию печени. Всем больным проводят биохимическое исследование крови с определением общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, АЛТ, АСТ, мочевой кислоты. При повышении глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л, отягощенном семейном анамнезе по СД, косвенных признаках инсулинорезистентности (*acantosis nigritans*, гирсутизме, абдоминальном типе

ожирения и т.д.) показано проведение стандартного глюкозотолерантного теста.

Для дифференциальной диагностики первичного и вторичного ожирения проводят гормональные исследования при определенных жалобах и клинических проявлениях различных эндокринопатий (табл. 11-2).

Инструментальные исследования

Проводят УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ; по показаниям — полисомнографию, УЗИ ЩЖ, надпочечников, МРТ/КТ надпочечников, гипофиза.

Дифференциальная диагностика

См. табл. 11-2.

Таблица 11-2. Дифференциальная диагностика эндокринопатий у больных ожирением

Жалобы	Осмотр	Эндокринопатии	Методы диагностики
Общая слабость, вялость, сонливость, зябкость, отеки, одышка при нагрузке, нарушение половой функции	Одутловатое лицо, утолщенный язык с отпечатками зубов, брадикардия, глухие тоны сердца, запоры	Первичный гипотиреоз	ТТГ, Т ₄ ; УЗИ ЩЖ
Перераспределение подкожной жировой клетчатки, покраснение лица, бордовые стрии, повышение АД, мышечная слабость, нарушение половой функции, головные боли, подавленное настроение	Андронидное распределение жира, матронизм, гиперпигментация естественных складок кожи, бордовые стрии, гнойничковые/грибковые поражения кожи, стойкое повышение АД	Синдром гиперкортицизма	АКТГ, кортизол в крови, экскреция кортизола в суточной моче, малая/большая проба с дексаметазоном; УЗИ (КТ/МРТ) надпочечников, МРТ или КТ гипофиза
Нарушение менструального цикла, аменорея, выделения из сосков у женщин, снижение потенции, либидо, бесплодие, гинекомастия	Галакторея	Синдром гиперпролактинемии	Пролактин, КТ/МРТ гипофиза, УЗИ яичников, матки у женщин, предстательной железы у мужчин
Снижение потенции, либидо, бесплодие, увеличение грудных желез, снижение мышечной массы у мужчин	Евнухоидный тип телосложения, снижение тургора кожи, дряблость мышц, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов	Синдром гипогонадизма (первичный/вторичный)	Тестостерон, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, ГСПГ, УЗИ грудных желез, рентгенография черепа (боковая проекция), консультация андролога
Нарушение менструального цикла, аменорея, избыточный рост волос на теле у женщин	Андронидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация	Синдром гиперандрогении	ЛГ, ФСГ, СССГ, тестостерон, 17-ОП, УЗИ малого таза, надпочечников, консультация гинеколога

Лечение

Оптимальным считают постепенное умеренное снижение массы тела (не более чем на 0,5–1 кг в неделю), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Клинически значимым считают 10% снижение массы тела от исходной. Целевые значения показателей метаболизма: АД — не более 140/90 мм рт.ст., гликемия натощак в плазме — не более 5,5 ммоль/л, триглицериды — не более 1,7 ммоль/л, ХС ЛПВП — более 1,03 ммоль/л у мужчин и более 1,29 ммоль/л у женщин, общий ХС — не более 5,2 ммоль/л.

Весь период лечения делят на 2 этапа: снижения (3–6 мес) и стабилизации (6–12 мес) массы тела.

Немедикаментозное лечение

Включает диетотерапию, аэробные физические нагрузки и поведенческую терапию.

Рекомендуемая ВОЗ система питания предполагает снижение общей калорийности и ограничение жира до 25–30% общей калорийности рациона.

Физиологическая суточная потребность энергии (в ккал) для женщин/мужчин:

- 18–30 лет: $(0,0621 \times \text{массу тела, кг} + 2,0357) \times 240 / (0,0630 \times \text{массу тела, кг} + 2,8957) \times 240$;
- 31–60 лет: $(0,0342 \times \text{массу тела, кг} + 3,5377) \times 240 / (0,0484 \times \text{массу тела, кг} + 3,6534) \times 240$;
- >60 лет: $(0,0377 \times \text{массу тела, кг} + 2,7545) \times 240 / (0,0491 \times \text{массу тела, кг} + 2,4587) \times 240$.

При низком уровне физической активности полученный результат умножают на коэффициент 1,1; умеренном — на 1,3; высоким — на 1,5.

Для снижения массы тела полученную величину рекомендуют уменьшить на 20%. В случае исходного потребления большим 3000 ккал и более в сутки проводят постепенное уменьшение калорийности суточного рациона на 300–500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуальной нормы калорий. Не рекомендуют сокращение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 ккал, а у мужчин — ниже 1500 ккал в сутки.

Упрощенная методика расчета энергоемкости суточного рациона: 22 ккал на 1 кг массы тела, около 700 ккал. Рекомендуют дробное питание — 3 основных и 2 дополнительных приема пищи. Ужинать следует за 4 ч до отхода ко сну, причем калорийность ужина не должна превышать 20% общей суточной нормы калорий. Необходимо сбалансировать питание по содержанию макронутриентов: белков (15%), жиров (25–30%) и углеводов (55–60%). Пациентам с дислипидемией рекомендуют гиполлипидемическую диету, которая ограничивает поступление ХС с продуктами питания до 250–300 мг/сут. Пациентам с АГ реко-

мендуемое потребление соли — 5–7 г в день. Необходимо также исключить из рациона овощные консервы, соленую рыбу, копчености, бульонные кубики и супы быстрого приготовления. Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуют включать в рацион продукты, богатые калием и магнием. Много калия содержится в картофеле, сливах, абрикосах, черной смородине, сухофруктах. Для повышения содержания магния в рацион питания обязательно включают овсяную, гречневую, перловую, пшеничную каши, приготовленные на обезжиренном молоке или воде. Пациентам с нарушениями углеводного обмена рекомендуют исключить из рациона легкоусвояемые продукты (конфеты, сахар, соки и другие сладости).

Все изменения в питании вводят постепенно и четко согласуют с пациентом. Рекомендации будут им выполнены, если они конкретны, немногочисленны, просты и доступны в выполнении, не содержат строгих запретов и ограничений.

Эффективность участия пациента в лечении зависит от мотивации и навыков самоконтроля, поэтому поведенческая терапия (обучение) — неотъемлемая часть лечения ожирения. Обучение проводят по структурированной программе для больных ожирением индивидуально или в группах. Обязательной составляющей терапии является увеличение физической активности. Предусмотрено включение аэробных физических упражнений как для снижения массы тела, так и для его поддержания. Всем больным рекомендуют быструю ходьбу не менее 40 минут в день, пульс во время нагрузки должен быть 100–120 в минуту, при появлении одышки темп ходьбы замедляют.

Медикаментозное лечение

Показано при неэффективности немедикаментозных методов лечения — снижении массы тела менее чем на 5% в течение 3 мес лечения.

ЛС, снижающие массу тела, не назначают детям, беременным и в период лактации, больным старше 65 лет. Для лечения ожирения используют сибутрамин^{*} и орлистат (см. главу 4).

Орлистат применяют по 1 капсуле с основными приемами пищи не более 3 раз в день. Длительность приема — не менее 3 мес. Доказана безопасность его применения в течение 4 лет.

Сибутрамин назначают по 1 капсуле в первую половину дня. Длительность приема — не менее 3 месяцев. Доказана безопасность применения в течение 2 лет.

Хирургическое лечение

Показано пациентам с морбидным ожирением (ИМТ >40) при неэффективности консервативных методов лечения.

Применяют следующие виды хирургических вмешательств: эндоскопическую установку внутрижелудочных баллонов,

^{*} В связи с результатами исследования SCOUT в 2010 г. сибутрамин отозван фирмой «Эббот» с рынков Европы и США. (Примеч. ред.)

шунтирующие операции на тонкой кишке (еюноилеошунтирование), рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (вертикальную, горизонтальную гастропластику, бандажирование желудка), и комбинированные вмешательства (желудочное, билиопанкреатическое шунтирование).

После оперативного лечения пациенты нуждаются в заместительной терапии препаратами железа, кальция, показан прием поливитаминов.

Корректирующие операции — абдоминопластика, липосакция — возможны лишь после стабилизации массы тела.

Информация для пациента

- Худейте медленно, оптимальная скорость потери массы тела — 0,5–1 кг в неделю. Снизив массу тела, постарайтесь ее удержать.
- Перед тем как что-то съесть, задумайтесь, голодны ли Вы. Это поможет контролировать прием пищи и, следовательно, избежать бессознательного переедания.
- Постепенно исключайте из рациона продукты, от которых Вы поправляетесь. Постарайтесь найти им замену.
- Ешьте медленно, тщательно пережевывая пищу.
- Никогда не бойтесь оставить еду на тарелке, если ее оказалось больше, чем нужно. В следующий же раз накладывайте ровно столько, сколько необходимо.
- Никогда не обещайте себе еду в награду. Не ешьте, чтобы себя подбодрить, утешить, поднять настроение. Эту привычку легко приобрести, но избавиться от нее трудно.
- Не пробуйте пищу, когда готовите, — от этого толстеют.
- Не ходите в магазин голодными! Покупайте продукты по ранее составленному списку.
- Когда почувствуете невыносимый голод, съешьте что-нибудь низкокалорийное, например яблоко, или выпейте чай с лимоном, а еще лучше — стакан воды.
- Контролируйте себя в гостях, на приемах, во время отдыха.
- Планируйте с вечера, чем Вы будете питаться на следующий день.
- Покупайте постное мясо. Убирайте видимый жир с мяса и кожу птицы.
- Сократите, а по возможности исключите потребление копченого мяса, бекона, салями и других колбасных изделий. Ешьте мясные продукты только один раз в день. Устраивайте вегетарианские дни 2–3 раза в неделю.
- Используйте минимум масла при приготовлении, даже растительного.
- Для приготовления пищи пользуйтесь грилем, пароварками, микроволновой печью.
- Будьте осторожны со скрытыми жирами в сыре, кокосе, авокадо, выпечке, печенье, колбасных изделиях.

- По возможности исключите из рациона майонез или замените его 10% сметаной.
- Включайте в рацион питания обезжиренные молочные продукты.
- Ешьте овощи 3–4 раза в день в сыром и приготовленном виде, минимум 300–400 г. Каждый прием пищи начинайте с овощного салата. В свою порцию салата добавляйте только 1 чайную ложку растительного масла.
- Не забывайте включать в рацион фрукты, но не более 2–3 штук в день.
- Не отказывайтесь от хлеба грубого помола, макарон, круп; за один раз можно съесть 1 кусок хлеба, 4–6 столовых ложек отварной крупы или макарон.
- По возможности избегайте сладкого.
- Утоляйте жажду водой, а не фруктовыми соками или сладким чаем. Лучше есть натуральные фрукты и овощи, чем пить соки, лишенные клетчатки. Разбавляйте фруктовые соки содовой или минеральной водой.

Болезни щитовидной железы

СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА

Клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов.

Классификация и этиология

См. табл. 12-1.

Первичный (тиреогенный) гипотиреоз

- Разрушение или недостаток функционально активной ткани ЩЖ:
 - ✧ хронический АИТ;
 - ✧ оперативное удаление ЩЖ;
 - ✧ терапия радиоактивным ^{131}I ;
 - ✧ транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и «молчащем» (безболевым) тиреоидите;
 - ✧ агенезия и дисгенезия ЩЖ.
- Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:
 - ✧ врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
 - ✧ тяжелый дефицит или избыток йода;
 - ✧ медикаментозные и токсические воздействия (тиреостатические препараты, литий, перхлорат и др.).

Центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный) гипотиреоз

- Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или тиролиберин:
 - ✧ опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
 - ✧ травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия);
 - ✧ сосудистые нарушения (ишемические или геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии);
 - ✧ инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз);
 - ✧ хронический лимфоцитарный гипофизит;
 - ✧ врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптическая дисплазия).

- Нарушение синтеза ТТГ и/или тиролиберина:
 - ✦ мутации, затрагивающие синтез рецептора тиролиберина, β -субъединицы ТТГ, ген *Pit-1*;
 - ✦ медикаментозные и токсические воздействия (дофамин, глюкокортикоиды).

Наиболее частые причины гипотиреоза — хронический АИТ и оперативные вмешательства на ЩЖ или терапия радиоактивным ^{131}I по поводу различных форм зоба.

Таблица 12-1. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести

Степень тяжести	Лабораторные изменения	Клиническая картина
Субклинический	ТТГ повышен, свободный T_4 в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Манифестный	ТТГ повышен, свободный T_4 снижен	Присутствуют характерные симптомы гипотиреоза, возможно и бессимптомное течение
Осложненный		Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Отмечают тяжелые осложнения: полисерозит, сердечную недостаточность, кретинизм, микседематозную кому и др.

Клиническая картина

Классическую клиническую картину гипотиреоза описывают с помощью следующих терминов: «апатичный», «замедленный», «заторможенный», «маскообразный», «грузный», «тяжелый», «вялый», «бесстрастный», «депрессивный». Лица пациентов одутловаты и амимичны, имеют бледно-желтушный оттенок, узкие глазные щели, мягкие ткани лица укрупнены. Для тяжелого гипотиреоза характерно замедление речи. Отечность слизистой гортани проявляется низким или хриплым тембром голоса. Сбивчивую, замедленную речь при гипотиреозе иногда сравнивают с речью пьяного. Классически при гипотиреозе описывают отечность языка, на котором можно увидеть отпечатки зубов. Отечность слизистой евстахиевой трубы может проявиться некоторым снижением слуха, на что сами пациенты редко обращают внимание.

Для гипотиреоза характерен эпидермальный синдром — поредение волос на голове, при этом волосы сухие, ломкие, могут обильно выпадать при обычном причесывании. Возможно поредение бровей и ресниц. Брови начинают редеть и выпадать с латерального края — симптом королевы Анны. У мужчин при гипотиреозе отмечают замедление роста и поредение бороды и усов. Иногда наблюдают гиперкератоз кожи локтей — симптом Бэра.

Проявления обменно-гипотермического синдрома — жалобы на зябкость, что связано как с общим снижением уровня обмена веществ, так и с периферической вазоконстрикцией. Нарушение метаболизма липидов сопровождается повышением уровня триглицеридов, ЛПНП.

«Маски» гипотиреоза:

- **гастроэнтерологические:** обстипация, дискинезия желчных путей, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит (желтуха в сочетании с повышением уровня печеночных трансаминаз);
- **кардиологические:** диастолическая гипертензия, дислипидемия, гидроперикард;
- **респираторные:** синдром ночного апноэ, плевральный выпот неясного генеза, хронический ларингит;
- **неврологические:** туннельные синдромы (карпального канала, канала малоберцового нерва);
- **ревматологические:** полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз (часто соседствуют с неврологическими «масками»);
- **гинекологические:** нарушения менструального цикла (аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения), бесплодие;
- **гематологические:** нормохромная нормоцитарная, гипохромная железodefицитная или макроцитарная V_{12} -дефицитная анемия;
- **психиатрические:** депрессия, деменция.

Для диагностики гипотиреоза, даже при яркой клинической картине, обязательно гормональное подтверждение.

Патогенез

При дефиците тиреоидных гормонов развивается муцинозный отек (микседема), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах вследствие избыточного накопления в интерстициальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов (ГАГ), которые из-за гидрофильности задерживают избыток воды.

Обмен веществ. При гипотиреозе происходит снижение потребления кислорода тканями, расходования энергии и утилизации энергетических субстратов. Уровень основного обмена может снижаться на 35–40%. Все это в сочетании со снижением аппетита может привести к умеренной прибавке массы тела. При гипотиреозе происходит снижение синтеза и метаболизма белка, при этом у большинства пациентов отмечают положительный азотистый баланс и повышение содержания сывороточного альбумина. Наблюдают также снижение кишечной абсорбции глюкозы, которое обуславливает низкий гликемический пик в ОГТТ. В соответствии с этим отмечают снижение и отсроченность пикового уровня инсулина в ответ на нагрузку глюкозой.

При гипотиреозе наблюдают атерогенные изменения липидного обмена, а также гиперлипидемию IIa или IIb по Фридериксону. Для гипотиреоза характерно одновременное снижение как синтеза жирных кислот, так и липолиза. Повышение уровня холестерина связано в большей степени с замедлением метаболизма, чем с

его синтезом. Прежде всего увеличивается уровень холестерина ЛПНП, так как подавляется экспрессия T_3 -зависимого рецептора ЛПНП гепатоцитов. Выраженность нарушений липидного обмена обратно пропорциональна уровню T_4 и прямо пропорциональна — ТТГ.

Определенную роль в развитии атеросклероза, артериальных и венозных тромбозов отводят гомоцистеину, повышение содержания которого характерно для гипотиреоза.

Нервная система. У пациентов с длительно существующим тяжелым гипотиреозом возникают атрофия нейронов, глиоз, фокусы дегенерации, а также скопление муцинозного материала и круглых гликогеновых (нейрональных микседематозных) телец. Депрессию, развивающуюся как при субклиническом, так и при манифестном гипотиреозе, связывают со снижением активности в ЦНС 5-гидрокситриптамина.

Опорно-двигательная система. Происходит замедление костного ремоделирования, возникают гипотиреоидная рабдомиопатия, генерализованная гипертрофия скелетной мускулатуры, сочетающаяся с умеренной мышечной слабостью и медлительностью в движениях (синдром Хофмана).

Сердечно-сосудистая система. При гипотиреозе возникают брадикардия и мягкая АГ. Происходит снижение ударного объема, частоты сердечных сокращений, сократимости миокарда и сердечного выброса. Сердечная недостаточность возникает только при тяжелом гипотиреозе, так как одновременно со снижением объема циркулирующей крови уменьшается и потребность в кислороде.

Причинами увеличения сердца при гипотиреозе считают гипертрофию миокарда, уменьшение сократимости миокарда и, как следствие, удлинение мышечных волокон, увеличение объема интерстициальной жидкости, нарушение синтеза миозина.

На фоне нагрузочных проб при гипотиреозе можно обнаружить изменения на ЭКГ, характерные для ИБС, что связано с тканевой гипоксией в результате снижения доступности кислорода, а не с изменениями коронарных артерий.

Система дыхания. При гипотиреозе наблюдают снижение максимальной емкости легких и вентиляционного ответа на CO_2 . Основной причиной альвеолярной гиповентиляции считают слабость мышц диафрагмы.

Желудочно-кишечный тракт. Наблюдают снижение аппетита (иногда анорексию), что связано со снижением потребности в энергетических субстратах на фоне снижения метаболизма. Обстипация объясняется замедлением перистальтики кишечника и уменьшением поступающей пищи. При гипотиреозе снижается сократимость и возникает дискинезия желчного пузыря и желчных протоков, что ведет к образованию камней.

Выделительная система и водно-солевой обмен. В связи со снижением сердечного выброса и объема циркулирующей кро-

ви объем почечного кровотока и скорость клубочковой фильтрации снижены, что ведет к повышению уровня креатинина. Для гипотиреоза характерна задержка в организме натрия вследствие связывания с внеклеточными мукополисахаридами. Уровень сывроточного натрия снижен из-за синдрома неадекватной продукции АДГ, что ведет к гипоосмолярности.

Репродуктивная система. Дефицит тиреоидных гормонов приводит к изменению синтеза, транспорта, метаболизма и периферических эффектов половых гормонов. Характерно снижение уровня общего тестостерона и эстрадиола за счет снижения секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ). Гиперпродукция тиреотропин-релизинг-гормона при первичном гипотиреозе ведет к повышению секреции как ТТГ, так и пролактина. Дефицит T_4 нарушает образование дофамина, необходимого для нормального пульсового выделения ЛГ. Клинический синдром гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе (синдром Ван-Вика–Росса–Хеннеса, синдром Ван-Вика–Грамбах) характеризуют олигоопсоменореей или аменореей, галактореей, вторичным поликистозом яичников.

Система крови и гемостаза. Причиной анемии при гипотиреозе может быть депрессия костно-мозгового кроветворения в результате дефицита тиреоидных гормонов, а также последствия мено- и метроррагий. Нарушения тромбоцитарного роста ведут к снижению агрегации тромбоцитов, что в сочетании со снижением в плазме уровня факторов VIII и IX, а также с повышенной ломкостью капилляров усугубляет кровоточивость.

Диагностика

На рис. 12-1 представлен алгоритм диагностики гипотиреоза.

Анамнез и физикальное обследование

Данные клинической картины для диагностики имеют второстепенное значение (табл. 12-2).

Отсутствие симптомов, сходных с таковыми при гипотиреозе, имеет большее диагностическое значение, чем их наличие.

Таблица 12-2. Анализ чувствительности и специфичности симптомов при гипотиреозе

Симптом	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>Постоянные симптомы</i>		
Хриплый голос	6,7	94,5
Низкий голос	9,2	88,5
Обстипация	7,9	93,1
<i>Вновь появившиеся симптомы</i>		
Хриплый голос	5,5	95,0
Низкий голос	2,9	97,6
Появление сухости кожи	28,3	74,7
Появление зябкости	14,6	88,2

Окончание табл. 12-2

Прогрессирование слабости	18,3	84,0
Одутловатость век	11,3	90,2
Появление мышечных судорог	17,6	84,9
Усиление мышечной слабости	2,2	81,5
Появление запоров	6,1	95,0
Снижение мыслительных способностей	22,3	81,5
Снижение памяти	24,5	79,1

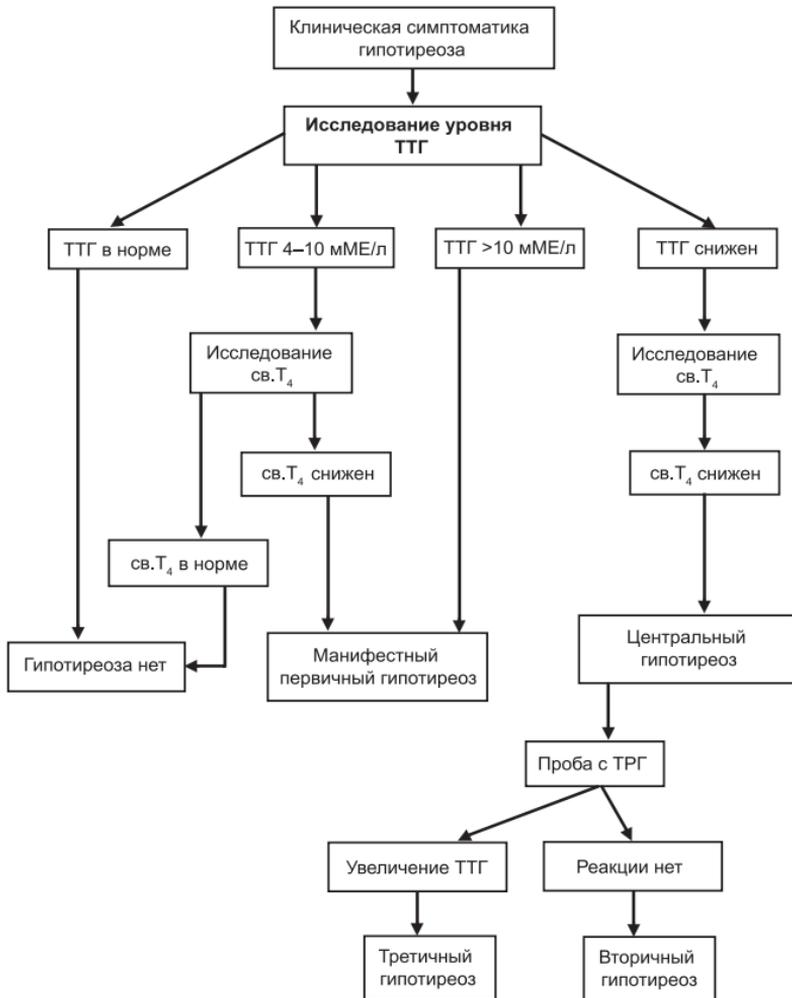


Рис. 12-1. Алгоритм диагностики гипотиреоза.

Лабораторные исследования

Гормональное исследование. При подозрении на гипотиреоз достаточно определение только концентрации ТТГ в сыворотке крови. Если этот показатель будет в пределах нормальных значений или превысит 10 мМЕ/л, дальнейшее гормональное исследование в большинстве случаев не показано. При пограничном повышении концентрации ТТГ (4–10 мМЕ/л) показано определение содержания свободного T_4 .

Исследование содержания свободного T_3 в целях диагностики гипотиреоза не показано, так как его снижение происходит только после уменьшения содержания свободного T_4 . Изолированное снижение содержания свободного T_3 на фоне нормальных концентраций ТТГ и свободного T_4 наблюдают при синдроме эутиреоидной патологии, связанном с развитием выраженных системных и органических нарушений (инфаркта миокарда, постинфарктного периода, распространенного инфекционного процесса, декомпенсированного СД), при которых нарушается периферическое дейодирование T_4 в T_3 .

Следует максимально избегать исследований функции ЩЖ в условиях отделений интенсивной терапии в связи с параллельным назначением большого количества препаратов, которые могут вмешиваться в обмен тиреоидных гормонов и изменять результаты анализов, воздействуя непосредственно на уровне тест-систем (например, гепарин).

При вторичном (центральном) гипотиреозе наблюдают одновременное снижение концентраций свободного T_4 и ТТГ.

Тестом, который можно использовать для диагностики вторичного гипотиреоза, является проба с тиролиберином.

Клинический анализ крови. Нормо- или гипохромная анемия, в ряде случаев B_{12} -дефицитная анемия.

Биохимический анализ крови. Повышение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов (чаще гиперлипидемия IIa или IIb по Фридериксену), увеличение уровня креатинина, гипонатриемия, гипоосмолярность, снижение клубочковой фильтрации, повышение содержания в крови ферментов (креатининфосфокиназы, аспартат-трансаминазы, лактатдегидрогеназы).

Инструментальные исследования

ЭКГ: уменьшение числа сердечных сокращений, низкий вольтаж зубцов, сглаженный или отрицательный зубец T , отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервалов $P-R$, $Q-T$, расширение комплекса QRS .

При продолжительном течении недиагностированного первичного гипотиреоза возможно развитие вторичной аденомы гипофиза (тиротропиномы) в результате компенсаторной гипертрофии и гиперплазии тиреотрофов аденогипофиза, что проявляется стойким сохранением повышенной концентрации ТТГ на фоне адекватной заместительной терапии тиреоидными гормонами.

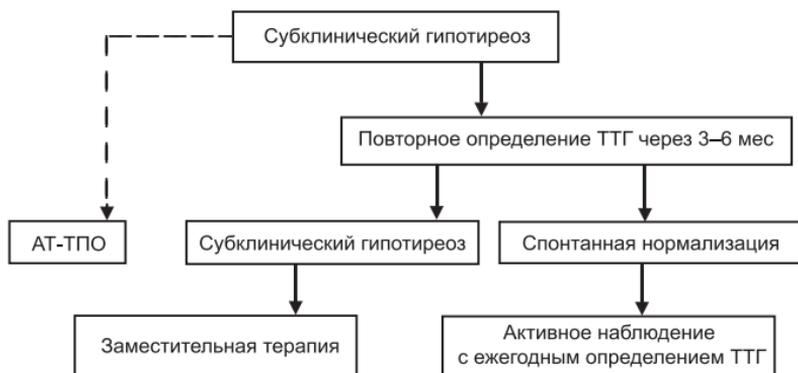


Рис. 12-2. Алгоритм наблюдения пациентов при впервые выявленном субклиническом гипотиреозе.

Лечение

Для заместительной терапии гипотиреоза предпочтительны препараты левотироксина натрия (см. главу 4), например эутирокс¹.

Лечение первичного гипотиреоза

Цель терапии первичного гипотиреоза — поддержание уровня ТТГ в пределах 0,5–1,5 мМЕ/л.

Лечение вторичного гипотиреоза

Цель терапии центрального гипотиреоза — поддержание концентрации свободного левотироксина (T_4) крови на уровне, соответствующем верхней трети нормальных значений для этого показателя.

Лечение субклинического гипотиреоза

Назначение заместительной терапии сразу после выявления повышения уровня ТТГ в пределах 4,0–10,0 мМЕ/л не рекомендуют. Следует повторить исследование уровня ТТГ и свободного T_4 через 3–6 мес (рис. 12-2). Лечение назначают лишь после выявления стойкого повышения уровня ТТГ или при обнаружении антител к тиреоидной пероксидазе.

Исключение составляют беременные, которым назначение заместительной терапии L-тироксинам показано сразу после выявления повышенного уровня ТТГ.

Исходная необходимая доза L-тироксина при субклиническом гипотиреозе — 1 мкг/кг.

СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Обычно термины «тиреотоксикоз» и «гипертиреоз» используют как синонимы. Однако гипертиреоз, то есть повышение

¹ Эутирокс® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки 25, 50, 75, 100, 125, 150 мкг № 100.

активности ЩЖ, имеет место не при всех заболеваниях, сопровождающихся тиреотоксикозом (например, медикаментозном тиреотоксикозе, подостром тиреоидите и др.).

Тиреотоксикоз — клинический синдром, обусловленный негативным влиянием стойкого избытка тиреоидных гормонов на организм.

Классификация

Формы тиреотоксикоза по патогенетическим признакам.

- Гиперпродукция тиреоидных гормонов (гипертиреоз) — ЩЖ в избытке продуцирует тиреоидные гормоны (при болезни Грейвса–Базедова, многоузловом токсическом зобе).
- Деструктивный (тиреолитический) тиреотоксикоз — в результате разрушения фолликулов ЩЖ и выхода избытка тиреоидных гормонов, содержащихся в коллоиде и тироцитах, в кровяное русло [при подостром (тиреоидит де Кервена), послеродовом, безболевым («молчащем») и цитокининдуцированных тиреоидитах].
- Медикаментозный (экзогенный) тиреотоксикоз — при передозировке препаратов тиреоидных гормонов.

По особенностям поглощения ^{131}I выделяют:

- заболевания, протекающие с увеличением поглощения ^{131}I :
 - ✦ болезнь Грейвса–Базедова;
 - ✦ многоузловой токсический зоб;
 - ✦ ТТГ-секретирующую аденому гипофиза;
 - ✦ трофобластическую болезнь;
- заболевания, сопровождающиеся снижением поглощения ^{131}I :
 - ✦ подострый тиреоидит;
 - ✦ экзогенный прием тиреоидных гормонов;
 - ✦ амиодарониндуцированный тиреоидит.

Таблица 12-3. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений и гормональных нарушений

Тиреотоксикоз	Клиническая картина
Субклинический (легкого течения)	Клиническая картина отсутствует или стертая. Содержание ТТГ снижено, содержание свободных T_4 и T_3 в пределах референтных значений
Манифестный (средней тяжести)	Развернутая клиническая картина. Содержание ТТГ существенно снижено, концентрации свободных T_4 и T_3 повышены
Осложненный (тяжелого течения)	Выраженные проявления тиреотоксикоза и его осложнения: мерцательная аритмия, сердечная недостаточность, относительная НН, дистрофические изменения паренхиматозных органов, психоз, резкий дефицит массы тела. Содержание ТТГ существенно снижено, концентрации свободных T_4 и T_3 повышены

Клиническая картина

Внешние проявления: пациенты выглядят встревоженными, беспокойными, суетливыми.

Сердечно-сосудистая система

- Постоянная (реже пароксизмальная) синусовая тахикардия (характерны: отсутствие ее связи с физической нагрузкой, укорочение диастолы);
- экстрасистолия;
- пароксизмальная (реже постоянная) мерцательная аритмия;
- увеличение величины пульсового давления (повышение минутного объема и укорочение диастолы);
- преимущественно систолическая АГ;
- миокардиодистрофия;
- недостаточность кровообращения по правожелудочковому типу на фоне сохранения ускоренного кровотока и повышенного сердечного индекса.

ЦНС

- Быстрая утомляемость и общая слабость;
- повышенная возбудимость, внутреннее беспокойство, плаксивость;
- суетливость;
- расстройства сна;
- увеличение скорости прохождения рефлексов;
- тиреотоксический психоз (в тяжелых случаях).

Поражения ЖКТ

- Неустойчивый стул;
- боли в животе;
- тиреотоксический гепатоз.

Катаболический синдром

- Потеря массы тела;
- повышенный аппетит;
- субфебрилитет;
- горячая кожа;
- потливость;
- мышечная слабость.

Эктодермальные нарушения

- Пальмарная эритема;
- депигментированные очаги (витилиго) на отдельных участках кожи;
- меланодермия в области век (симптом Еллинека);
- волосы тонкие и ломкие, выпадают;
- ногти мягкие, исчерченные и ломкие, часто онихолизис (ноготь Пламмера), особенно выраженный на безымянном пальце;
- претибиальная микседема.

Поражение желез внутренней секреции:

- Относительная НН;
- дисфункция яичников вплоть до аменореи;
- НТГ.

Глазные симптомы тиреотоксикоза (связаны с нарушением вегетативной иннервации глаза).

- Грефе — отставание верхнего века от края роговицы при движении глазного яблока вниз.
- Кохера — отставание движения глазного яблока от такового верхнего века при взгляде вверх, в связи с чем обнаруживается участок склеры между верхним веком и радужкой.
- Краузе — усиленный блеск глаз.
- Дальримпля — широкое раскрытие глазных щелей — «удивленный взгляд».
- Розенбаха — мелкое и быстрое дрожание опущенных или слегка сомкнутых век.
- Штельвага — редкие и неполные мигательные движения в сочетании с ретракцией верхнего века.
- Мебиуса — нарушение конвергенции.

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение песка в глазах, отечность век.

Опорно-двигательный аппарат (причина — гипокалиемия и уменьшение тканевых запасов АТФ, снижение содержания миоглобина):

- нарастающая слабость;
- проксимальная мышечная атрофия;
- тремор пальцев вытянутых рук (симптом Мари), иногда всего тела (симптом телеграфного столба);
- периодические транзиторные параличи и парезы.

Этиология

Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов вследствие избыточной активности ЩЖ:

- болезнь Грейвса–Базедова;
- функциональная автономия ЩЖ:
 - ◇ унифокальная функциональная автономия (в том числе тиреотоксическая аденома);
 - ◇ мультифокальная функциональная автономия (в том числе многоузловой токсической зоб);
 - ◇ диссеминированная функциональная автономия;
- йодиндуцированный тиреотоксикоз;
- АИТ в тиреотоксической фазе;
- ТТГ-индуцированный тиреотоксикоз:
 - ◇ ТТГ-продуцирующая аденома гипофиза;
 - ◇ синдром неадекватной секреции ТТГ (резистентность к тиреоидным гормонам);
- трофобластический тиреотоксикоз (тиреотоксикоз при пузырном заносе);
- гестационный транзиторный тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ:

- *struma ovarii*;
- метастазы РЩЖ, продуцирующие тиреоидные гормоны.

Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией T_3 и T_4 :

- ятрогенный и искусственный тиреотоксикоз;
- тиреотоксическая фаза подострого тиреоидита, послеродовой тиреоидит.

Патогенез

Развитие синдрома тиреотоксикоза чаще всего обусловлено болезнью Грейвса–Базедова и функциональной автономией ЩЖ (тиреотоксическая аденома, многоузловой токсический зоб).

Патогенез болезни Грейвса–Базедова описан ниже в соответствующем разделе.

Функциональная автономия ЩЖ — исход длительного, продолжающегося многие десятилетия морфогенеза йоддефицитного зоба (см. «Диффузный эутиреоидный зоб»). На III этапе формирования узлов в отдельных активно делящихся тироцитах репаративные процессы начинают запаздывать, вследствие чего накапливаются мутации. Наибольшее значение приобретают так называемые активирующие мутации, под влиянием которых дочерние клетки приобретают способность продуцировать тиреоидные гормоны автономно, то есть вне регулирующих эффектов ТТГ. Конечный этап естественного морфогенеза йоддефицитного зоба — узловой и многоузловой токсический зоб (этап IV). Этот процесс занимает многие десятилетия, и, как следствие, узловой и многоузловой токсический зоб наиболее часто встречаются у лиц пожилого возраста.

Йодиндуцированный тиреотоксикоз составляет 0,2–10% всех случаев тиреотоксикоза. Заболевание развивается на фоне приема препаратов йода как у пациентов с уже имеющимися тиреоидными нарушениями (узловой/многоузловой зоб, латентно протекающая БГБ), так и у лиц без тиреоидной патологии. Йодиндуцированный тиреотоксикоз часто возникает в результате приема амиодарона (см. раздел «Амиодарониндуцированные тиреопатии»).

В некоторых случаях тиреотоксикоз развивается на фоне повышения содержания ХГЧ, имеющего структурное сходство с ТТГ и обладающего сродством к его рецепторам. У 2–3% беременных в I триместре на фоне высоких концентраций ХГЧ развивается так называемый гестационный тиреотоксикоз (ГТТ). При пузырном заносе и хорионкарциноме, особенно при повышении концентрации ХГЧ более 300 000 ЕД/л, возможно развитие трофобластического тиреотоксикоза.

Диагностика

Таблица 12-4. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса–Базедова и функциональной автономии щитовидной железы

Болезнь Грейвса–Базедова	Функциональная автономия щитовидной железы
Аутоиммунное заболевание	Йоддефицитное заболевание
Чаще диффузное увеличение ЩЖ, в 10% случаев зоб отсутствует	Чаще многоузловой зоб

Молодой возраст (20–40 лет)	Возрастная группа старше 45–50 лет
Короткий анамнез	Длительный анамнез зутиреоидного зоба
Клинически явная ЭОП в 50% случаев	Не бывает ЭОП, хотя могут отмечаться глазные симптомы тиреотоксикоза
Часто манифестная клиническая картина	Часто олиго- и моносимптомное течение
В большинстве случаев выделяются антитела к ткани ЩЖ (наиболее чувствительные и специфичные антитела к рецептору ТТГ)	Антитела к ткани ЩЖ, как правило, отсутствуют
Диффузное усиление захвата ^{99m}Tc при скintiграфии ЩЖ	«Горячие» узлы или чередование зон повышенного или пониженного накопления ^{99m}Tc
Стойкая ремиссия после консервативной терапии у 30–40% пациентов	Тиреостатическая терапия только купирует тиреотоксикоз на время приема препаратов, бесперспективна для стойкой ремиссии

Анамнез

У пожилых пациентов симптомы тиреотоксикоза выражены слабо. Наиболее частые клинические проявления: снижение массы тела, учащенное сердцебиение и слабость. У 20% больных тиреотоксикоз манифестирует впервые возникшим пароксизмом мерцательной аритмии.

Симптомы, характерные для подострого тиреоидита, возникают через 5–6 нед после перенесенной инфекции. Наблюдают отчетливую сезонность заболевания (осень–зима).

Необходимо уточнить, принимал ли пациент препараты йода в любом виде (йодсодержащие витамины, пищевые добавки, раствор Люголя, йодсодержащие антиаритмические препараты, рентгенографические исследования с введением йодсодержащих контрастных веществ и т.д.).

Физикальное обследование

Пальпация щитовидной железы

При болезни Грейвса–Базедова ЩЖ, как правило, диффузно увеличена, умеренной плотности, безболезненная, подвижная. При наложении на нее фонендоскопа может прослушиваться систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа.

При функциональной автономии ЩЖ при пальпации выявляют узловое образование.

Для подострого тиреоидита характерна плотная, резко болезненная ЩЖ. В зависимости от распространения воспалительного процесса болезненность может быть локальной или диффузной.

Лабораторные исследования

Гормональное исследование:

- повышение концентрации свободных T_4 , T_3 ;
- подавление продукции ТТГ (кроме ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза).

Повышенное содержание антител к тиреопероксидазе, рецептору ТТГ (болезнь Грейвса–Базедова).

Клинический анализ крови:

- нормоцитарная или железодефицитная анемия при длительно текущем тиреотоксикозе — БГБ;
- увеличение СОЭ (>50 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и неизменной лейкоцитарной формуле — подострый тиреоидит;
- нормохромная нормоцитарная анемия — гипотиреоз.

Биохимический анализ крови:

- снижение концентрации холестерина и триглицеридов;
- повышение активности печеночных трансаминаз, ЩФ;
- гипергликемия;
- гиперкальциемия.

Определение концентрации ХГЧ — при подозрении на *struma ovarii*, трофобластический тиреотоксикоз.

Инструментальные исследования

УЗИ щитовидной железы:

- при болезни Грейвса–Базедова — диффузное увеличение ЩЖ, структура гипозоногенна, значительное усиление кровотока в ткани;
- при функциональной автономии ЩЖ — одно или несколько узловых образований;
- при подостром тиреоидите — увеличение ЩЖ, облаковидные зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях, возможна миграция этих зон.

Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc :

- при болезни Грейвса–Базедова — диффузное усиление захвата изотопа железой (^{131}I и ^{99m}Tc);
- при функциональной автономии ЩЖ — «горячие» узлы или чередование зон повышенного или пониженного накопления ^{99m}Tc в случае диссеминированной функциональной автономии;
- при деструктивном тиреотоксикозе — снижение захвата ^{99m}Tc .

Пункционная биопсия ЩЖ — при узловых образованиях более 1 см в диаметре показана ТАБ под контролем УЗИ для исключения РЩЖ.

ЭКГ — отмечают учащение сердечных сокращений, наблюдают высокие заостренные зубцы *P* и *T*, в осложненных случаях — мерцание предсердий, экстрасистолию, депрессию сегмента *ST*, отрицательный зубец *T*. У $1/3$ больных выявляют признаки гипертрофии левого желудочка функционального характера, исчезающие после устранения тиреотоксикоза.

Рентгенография загрудинного пространства с контрастированным пищеводом — при наличии у пациента узла больших размеров, вызывающего симптомы компрессии трахеи и пищевода.

УЗИ органов малого таза — при подозрении на *struma ovarii*, трофобластический тиреотоксикоз.

МРТ гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием — при подозрении на ТТГ-секретирующую аденому гипофиза.

Лечение

Лечение болезни Грейвса–Базедова подробно рассмотрено в одноименном разделе.

Лечение функциональной автономии (многоузловой и узловой токсический зоб) подразумевает хирургическое удаление ЩЖ или ее деструкцию с помощью радиоактивного ^{131}I .

Операция показана:

- при функциональной автономии с объемом автономной ткани более 3 см в диаметре;
- больших размерах зоба, обструкции дыхательных путей или сдавлении других органов;
- сочетании «горячих» и «холодных» узлов по данным скинтиграфии.

В остальных случаях, а также при противопоказаниях к операции рекомендуют терапию радиоактивным ^{131}I .

Лечение деструктивного тиреотоксикоза (подострый, послеродовой тиреоидит, цитокининдуцированные тиреопатии), как правило, не требует применения тионамидов, так как это состояние не сопровождается гиперпродукцией тиреоидных гормонов. Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают β -адреноблокаторы (пропранолол по 20–40 мг 3–4 раза в сутки).

Лечение подострого тиреоидита см. в разделе «Подострый тиреоидит».

При пузырьрном заносе или хорионкарциноме применяют оперативное лечение первого и химиотерапию второй, тиреостатики не используют.

Лучший метод лечения ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза — транссфеноидальная операция с последующей лучевой терапией или без нее.

Struma ovarii требует хирургического лечения яичников.

Для лечения ятрогенного тиреотоксикоза с острой передозировкой левотироксина натрия применяют лаваж желудка с древесным углем и секвестрантами жирных кислот, препятствующими всасыванию тиреоидных гормонов. В тяжелых случаях проводят плазмаферез или диализ.

Беременность и синдром тиреотоксикоза

При физиологическом течении беременности на ранних сроках у трети пациенток отмечают снижение концентрации ТТГ, иногда ниже нормативных значений, при этом концентрация свободного T_4 сохраняется в норме.

В случае, когда синдром тиреотоксикоза выявлен у беременной, необходимо проводить дифференциальную диагностику между дебютом БГБ и гестационным тиреотоксикозом.

При постановке диагноза БГБ основываются на снижении уровня ТТГ, повышении свободных фракций T_3 и T_4 , повыше-

нии содержания классических и неклассических антител к ЩЖ. Для лечения БГБ во время беременности применяют небольшие дозы пропилтиоурацила (до 200 мг/сут). Используют только схему «блокируй» (назначение тиреостатиков без подключения левотироксина натрия); целевой критерий лечения — достижение и поддержание концентрации свободного T_4 на верхней границе нормальных значений.

Вследствие действия беременности как фактора иммуносупрессии возможна ремиссия диффузного токсического зоба ко II–III триместру, что позволяет иногда временно отменить тиреостатическую терапию, однако после родов развивается БГБ.

Тиреотоксикоз плода можно заподозрить на сроке более 22 нед беременности, когда частота сердечных сокращений плода превышает 160 в минуту.

Лечение радиоактивным йодом во время беременности противопоказано, а хирургическое вмешательство выполняют в исключительных случаях при невозможности медикаментозной терапии, тяжелой лекарственной аллергии, очень большом зобе, сочетании с РЩЖ или необходимости использования больших доз тионамидов для поддержания эутиреоза. Наиболее безопасный срок для субтотальной резекции ЩЖ — II триместр беременности.

Гестационный тиреотоксикоз чаще развивается при многоплодной беременности, клинически сопровождается выраженным токсикозом первой половины беременности (тошнотой, иногда неукротимой рвотой — *hyperemesis gravidarum*). На ранних сроках беременности отмечают снижение содержания ТТГ в сочетании с повышением концентрации свободного T_4 , содержание ХГЧ обычно более 100 000 ЕД/л, проявления ЭОП и антитела к рецептору ТТГ отсутствуют. Признаки ГТТ спонтанно регрессируют в течение 2 мес, лечения тиреостатиками не требуется; прогноз беременности не ухудшается, и в послеродовом периоде БГБ не развивается.

СИНДРОМ УЗЛОВОГО ЗОБА

Узловой (многоузловой) зоб — собирательное клиническое понятие, включающее все очаговые образования ЩЖ, имеющие капсулу, определяемые при пальпации или с помощью любого метода визуализации, характеризующиеся различными морфологическими признаками.

Классификация

Клиническое понятие «узловой зоб» объединяет следующие нозологические формы.

- Узловой коллоидный зоб.
- Фолликулярная аденома.
- Гипертрофическая форма АИТ с образованием ложных узлов.

- Солитарная киста.
- Рак щитовидной железы.

В зависимости от количества очаговых образований и их взаимоотношений с окружающими тканями выделяют следующие понятия.

- Солитарный узел — единственное инкапсулированное образование в ЩЖ.
- Многоузловой зоб — множественные инкапсулированные узловые образования в ЩЖ, не спаянные между собой.
- Конгломератный узловой зоб — несколько инкапсулированных образований в ЩЖ, спаянных друг с другом и формирующих конгломерат.
- Диффузно-узловой (смешанный) зоб — узлы (узел) на фоне диффузного увеличения ЩЖ.

Классификация на основании пальпаторных данных (ВОЗ, 2001 г.).

- Степень 0 — зоба нет (объем каждой доли железы не превышает размеров дистальной фаланги большого пальца руки обследуемого).
- Степень I — зоб можно пропальпировать, но его не видно при нормальном положении шеи. К данной категории зоба относят узловые образования, не приводящие к увеличению ЩЖ.
- Степень II — зоб четко виден при нормальном положении шеи.

Клиническая картина

Пациенты, как правило, не предъявляют жалоб или их могут беспокоить проявления компрессионного синдрома при сдавлении трахеи и пищевода в случаях расположения узлового зоба за грудиной и при узлах значительных размеров: нарушения дыхания, глотания, развитие пареза голосовых связок. При подъеме рук над головой появляются цианоз, отек лица, головокружение, а иногда обморок (симптом Пембертона).

Спонтанное развитие болевого синдрома нередко связано с кровоизлиянием в узловое образование.

Этиология

Основной причиной узлового коллоидного зоба считают дефицит йода.

Киста ЩЖ — полостное образование в ткани железы, заполненное кистозной жидкостью. Выделяют ложные и истинные кисты. Истинная киста отличается от ложной наличием выстилки из фолликулярного эпителия. Кисты ЩЖ образуются в результате мелких кровоизлияний, дистрофии коллоидных узлов, гиперплазии единичных фолликулов.

Этиологию РЩЖ см. в разделе «Рак щитовидной железы».

Этиологию АИТ, при гипертрофической форме которого возможно формирование ложных узлов, см. в разделе «Хронический аутоиммунный тиреоидит».

Фолликулярная аденома — доброкачественная опухоль ЩЖ из фолликулярного эпителия (преимущественно из А-клеток щитовидной железы). Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую), гюртле-клеточную аденому.

Патогенез

В условиях йодного дефицита ЩЖ подвержена воздействию комплекса стимулирующих факторов, обеспечивающих продукцию адекватного количества тиреоидных гормонов в условиях дефицита основного субстрата для их синтеза. В результате у наиболее предрасположенных лиц ЩЖ увеличивается — формируется диффузный эутиреоидный зоб (этап I). Отдельные клетки ЩЖ оказываются более чувствительными к указанным стимулирующим влияниям, благодаря чему получают преимущественный рост. Так формируется узловой и многоузловой эутиреоидный зоб (этап II).

Опухоли ЩЖ (доброкачественные и РЩЖ) не являются стадиями единого процесса, их возникновение может быть связано с наличием клеток с высоким ростовым потенциалом, которые формируют локально-доминантные очаги. В развитии опухолей ЩЖ принимают участие эндогенные ростовые факторы (ТТГ, ИФР-1), мутации *ras*-онкогенов (*H-ras*, *K-ras*, *N-ras*), *PTC/RET* (Rearranged during transfection) онкогена.

Патогенез РЩЖ см. в разделе «Рак щитовидной железы».

Диагностика

Диагностический алгоритм представлен на рис. 12-3.

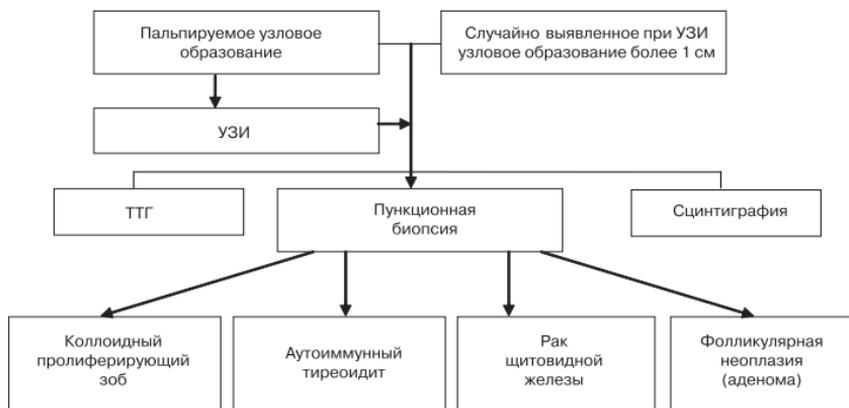


Рис. 12-3. Диагностический алгоритм при узловом зобе.

Анамнез

При сборе анамнеза следует уточнить следующую информацию: проживание в регионе йодного дефицита, наличие заболеваний ЩЖ у родственников (особенно медуллярного рака), длительность существования зоба и динамика его роста, предшествующее воздействие ионизирующего излучения. Следует обратить внимание на изменение голоса, поперхивание при приеме пищи и жидкости, симптомы тиреотоксикоза.

Физикальное обследование

При осмотре шея пациента может быть не изменена, однако узловое образование в ЩЖ может быть видно при запрокинутой назад голове.

При пальпации не всегда можно различить диффузный, узловый и многоузловой зоб, однако можно охарактеризовать консистенцию ЩЖ, ее размер, подвижность при глотании, болезненность. При обнаружении одиночного узлового образования либо нескольких узлов оценивают их болезненность, консистенцию, смещаемость по отношению к окружающим тканям, распространение зоба за грудину (достижимость нижнего полюса при глотании). При узлах больших размеров (>5 см в диаметре) может возникнуть деформация шеи, набухание шейных вен (бывает редко, только при очень значительных размерах узлов). Признаки сдавления в случае крупного загрудинного зоба появляются обычно при поднятии рук выше головы (симптом Пембертона), при этом развиваются гиперемия лица, головокружение или обморок.

Обязательно проводят пальпацию шейных лимфатических узлов, оценивают смещение трахеи.

Лабораторные исследования

- Определяют концентрацию ТТГ в крови.
- При снижении концентрации ТТГ в крови необходимо определить содержание свободных T_4 и T_3 в крови, а при повышении — свободного T_4 .
- Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению узлового зоба, определение концентрации тиреоглобулина в крови, а также антител к ЩЖ при диагностике узлового зоба нецелесообразно.
- Определение уровня кальцитонина показано, если по результатам ТАБ или у родственников предполагается медуллярный РЩЖ.
- Гистохимические маркеры: в последнее время стали использовать молекулярные маркеры (НВМЕ-1, галектин-3) для уточнения подозрительных (неопределенных) результатов ТАБ.

Инструментальные исследования

- **УЗИ.** Показание — подозрение на любую патологию ЩЖ, появившееся на основании жалоб пациента, результатов пальпации и/или лабораторных исследований.

- **Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc .**
 - ✧ Наиболее чувствительный метод диагностики функциональной автономии органа и различных патогенетических вариантов тиреотоксикоза (истинный, деструктивный, искусственный).
 - ✧ Основные показания для сцинтиграфии ЩЖ у пациентов с узловым зобом.
 - Снижение концентрации ТТГ в крови (для дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом).
 - Подозрение на функциональную автономию ЩЖ.
 - Загрудинное распространение зоба.
 - Выявление эктопированной ткани ЩЖ и метастазов высокодифференцированного РЩЖ.
 - ✧ Для диагностики компенсированной функциональной автономии ЩЖ используют супрессивную сцинтиграфию (на фоне супрессии секреции ТТГ препаратами тиреоидных гормонов). Левотироксин назначают в дозе 200 мкг/сут в течение 10 сут. Если через 10 мин после введения радиофармпрепарата его захват превышает 3%, то это свидетельствует о функциональной автономности ЩЖ и риске развития тиреотоксикоза. Супрессивная сцинтиграфия противопоказана при ИБС.
- **ТАБ** — метод прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе, с помощью которого можно провести дифференциальную диагностику заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и исключить злокачественную патологию. Показания:
 - ✧ пальпируемые узловые образования в ЩЖ любого размера или выявленный на УЗИ диаметром 1 см и более;
 - ✧ подозрение на РЩЖ по данным УЗИ при образованиях любого размера (при технической возможности выполнения пункции под контролем УЗИ);
 - ✧ клинически значимое увеличение (>5 мм при динамическом наблюдении) ранее выявленного узлового образования.
- **Рентгенологическое исследование** грудной клетки с контрастированием пищевода показано при наличии у пациента узлового (многоузлового) зоба больших размеров и/или сопровождающегося симптомами компрессии трахеи и пищевода.
- **МРТ и КТ** органов шеи. Показания — случаи загрудинного зоба и распространенные формы РЩЖ.

Лечение

- Алгоритм лечения представлен на рис. 12-4.

Лечение узлового (многоузлового) эутиреоидного зоба зависит от его вида.



Рис. 12-4. Алгоритм лечения узлового/многоузлового эутиреоидного зоба.

- Коллоидный пролиферирующий зоб (рис. 12-5).
 - ✧ Наблюдение.
 - ✧ Терапия препаратами йода.
 - ✧ Хирургическое лечение.
 - ✧ Лучевая терапия радиоактивным изотопом йода.
- АИТ.
 - ✧ Наблюдение.
 - ✧ Заместительная терапия при гипотиреозе.

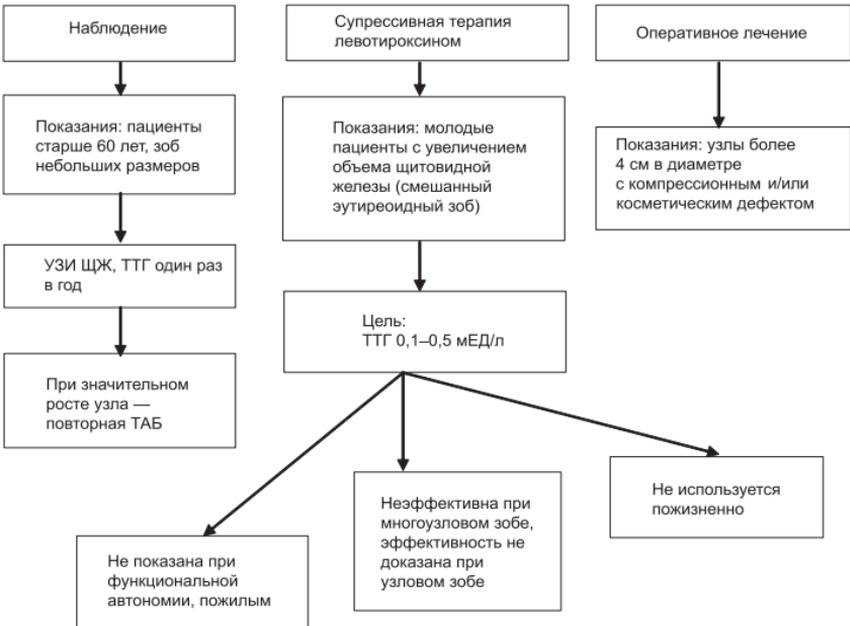


Рис. 12-5. Лечение узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба.

- РЩЖ: тиреоидэктомия в сочетании с лучевой терапией радиоактивным изотопом йода и супрессивной терапией левотироксином.
- Фолликулярная неоплазия (аденома): хирургическое лечение с проведением срочного гистологического исследования.

Динамическое наблюдение

Динамическое наблюдение — предпочтительная тактика при узловом (многоузловом) коллоидном пролиферирующем зобе небольшого размера без нарушения функции ЩЖ. Наблюдение включает ежегодную оценку функции органа (определение концентрации ТТГ в крови) и размеров узловых образований (УЗИ). При отсутствии увеличения размера узловых образований повторные ТАБ не показаны. Постепенный медленный рост, как правило, отмечают в большинстве случаев коллоидного пролиферирующего зоба, и это не свидетельствует о злокачественности узлового образования.

Супрессивная терапия

Показана **препаратами тиреоидных гормонов** у пациентов, которым была проведена тиреоидэктомия по поводу РЩЖ. Цель — снижение значений ТТГ до значений менее 0,5 МЕ/л [дозы левотироксина — 2–4 мкг/(кг×сут)].

Йодтерапия. При синдроме узлового зоба отсутствуют убедительные доказательства эффективности калия йодида, однако он эффективен при диффузном коллоидном зобе.

Хирургическое лечение

Показания к оперативному лечению при узловом (многоузловом) эутиреоидном коллоидном пролиферирующем зобе.

- Признаки компрессии окружающих органов и/или косметический дефект.
- Декомпенсированная функциональная автономия ЩЖ (токсический зоб) или высокий риск ее декомпенсации.

Лучевая терапия (радиойодтерапия)

Показания к терапии радиоактивным изотопом йода те же, что и для хирургического лечения. Однократное назначение адекватной дозы радиоактивного изотопа йода приводит к уменьшению зоба на 30–80% его исходного объема. Терапию радиоактивным изотопом йода считают методом выбора при компенсированной и декомпенсированной функциональной автономии ЩЖ.

Другие методы лечения

Этаноловая абляция (введение этанола в ткань узла) и другие виды малоинвазивной деструкции узловых образований ЩЖ еще не были оценены в многолетних проспективных исследованиях.

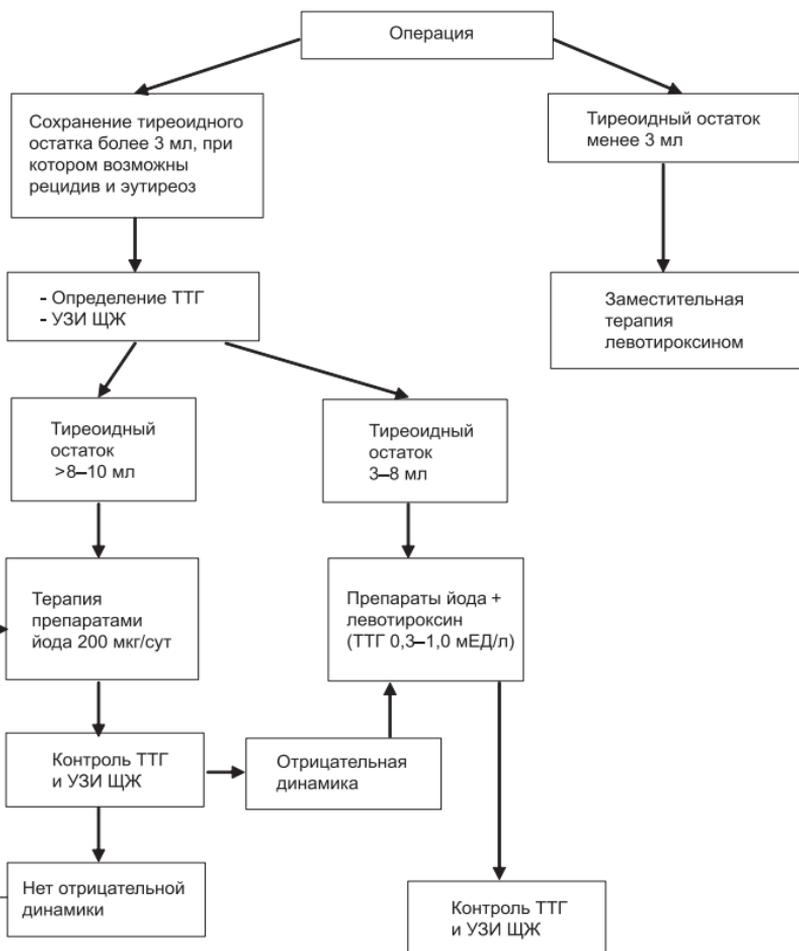


Рис. 12-6. Алгоритм послеоперационной профилактики рецидива узлового коллоидного зоба.

АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Амиодарониндуцированные тиреопатии — различные нарушения функции ЩЖ (гипотиреоз, тиреотоксикоз) на фоне приема амиодарона.

Коды МКБ-10

E05.8. Другие формы тиреотоксикоза.

E03.2. Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами (E03.8 — другие уточненные гипотиреозы).

Скрининг

Исследуют содержание ТТГ каждые 6 мес на фоне терапии амиодароном.

Классификация

Амиодарониндуцированные тиреопатии:

- гипотиреоз;
- тиреотоксикоз: тип I или тип II.

Этиология

Амиодарон — антиаритмический препарат III класса с высоким содержанием йода: 200 мг (одна таблетка) препарата содержит 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 7 мг йода в сутки. Его применяют для лечения жизненно опасных желудочковых аритмий, пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, фибрилляции и трепетания предсердий. Амиодарон способен активно накапливаться некоторыми тканями организма (жировой, печенью, легкими, в меньшей степени скелетной мускулатурой, почками, сердцем, мозгом), а период его полужизни составляет 22–100 дней. Таким образом, амиодарон и йодированные продукты его метаболизма могут сохраняться в организме долгое время после отмены препарата.

Патогенез

Возникновение гипотиреоза объясняют эффектом Вольфа–Чайкова (амиодарон блокирует органификацию йода и нарушает синтез тиреоидных гормонов в ЩЖ), воздействием амиодарона на содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови, влиянием на течение предшествующих аутоиммунных процессов в ЩЖ, возможно, запуском апоптоза.

С другой стороны, амиодарон может приводить к развитию тиреотоксикоза в результате специфического тиреоидита или развития «йод-базедова», а также замедляет клиренс T_4 , подавляет 5'-дейодирование T_4 и реверсивного T_3 , стимулирует секрецию ТТГ.

Известны два типа амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

- Тип I возникает у пациентов, уже имеющих тиреоидную патологию (узловой зоб, латентную болезнь Грейвса–Базедова). Дополнительная йодная нагрузка активизирует процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов.
- Тип II возникает в результате деструкции ранее неизменной ткани ЩЖ под влиянием избыточного поступления в организм йода и выхода в кровь большого количества тиреоидных гормонов.

Клиническая картина

При амиодарониндуцированном гипотиреозе отмечают классические признаки: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отечный синдром, брадиаритмии и другие (см. «Синдром гипотиреоза»).

Клинические проявления амиодарониндуцированного тиреотоксикоза не отличаются от проявлений тиреотоксикоза, вызванного другими причинами: снижение массы тела, тремор, мышечная слабость, субфебрилитет.

Признаки развития тиреотоксикоза у пациентов, получающих амиодарон: рефрактерность тахикардии к проводимой терапии и ухудшение гемодинамики на этом фоне (прогрессирование ХСН).

Диагностика

Анамнез

Амиодарониндуцированный гипотиреоз может развиваться вскоре после начала приема амиодарона, раньше, чем амиодарониндуцированный тиреотоксикоз.

Следует уточнить наличие в анамнезе заболеваний ЩЖ (узлового/многоузлового эутиреоидного зоба, функциональной автономии, болезни Грейвса–Базедова).

Для амиодарониндуцированного тиреотоксикоза характерно развитие симптомов в любое время от начала терапии амиодароном и даже в течение 18 мес после ее отмены.

Физикальное обследование

При амиодарониндуцированном тиреотоксикозе I типа возможны зоб (определяемый пальпаторно).

При амиодарониндуцированном тиреотоксикозе II типа железа мягкоэластичная, не увеличена.

Лабораторные исследования

Для амиодарониндуцированного гипотиреоза характерно повышение уровня ТТГ (как правило, >20 МЕ/л), снижение свободного T_4 .

Для амиодарониндуцированного тиреотоксикоза характерно значительное снижение уровня ТТГ, повышение свободных T_4 , T_3 .

Инструментальные исследования

УЗИ. При амиодарониндуцированном тиреотоксикозе I типа наблюдают увеличение объема ЩЖ, наличие одного или нескольких узловых образований, нормальную или повышенную скорость кровотока в ЩЖ.

При амиодарониндуцированном тиреотоксикозе II типа узловые образования не визуализируются, скорость кровотока низкая.

Сцинтиграфия. В качестве дифференциально-диагностического теста двух типов амиодарониндуцированного тиреотоксикоза в нашей стране используют сцинтиграфию ЩЖ с ^{99m}Tc . Низкий захват фармпрепарата ЩЖ в большинстве случаев подтверждает амиодарониндуцированный тиреотоксикоз II типа. Неравномерное распределение фармпрепарата в ЩЖ с очагами высокого захвата в местах узловых образований подтверждает амиодарониндуцированный тиреотоксикоз I типа.

Дифференциальная диагностика

Проводят между двумя типами амиодарониндуцированного тиреотоксикоза, а также другими заболеваниями ЩЖ, сопровождающимися тиреотоксикозом (табл. 12-5).

Таблица 12-5. Дифференциальная диагностика амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I и II типа

	Тип I		Тип II
	Многоузловой токсический зоб	Латентная болезнь Грейвса–Базедова	
Тиреоидная патология	Многоузловой токсический зоб	Латентная болезнь Грейвса–Базедова	Нет
Патогенез	Избыточный синтез тиреоидных гормонов за счет увеличения захвата йода		Избыточное высвобождение тиреоидных гормонов в результате деструктивного тиреоидита
Внешние проявления	Многоузловой зоб	Диффузный зоб, возможно отсутствие зоба	ЩЖ не увеличена
Захват пертехнетата ЩЖ	Низкий, нормальный или повышенный		Низкий
УЗИ	Одно или несколько узловых образований	Диффузное увеличение объема	Нормальная картина
Цветное доплеровское картирование	Кровоток нормальный или повышенный		Кровоток в ЩЖ снижен
АТ к ЩЖ	Отсутствуют	Присутствуют	Как правило, отсутствуют
Лечение	Тионамиды и перхлорат калия		Глюкокортикоиды

Показания к консультации других специалистов

Рекомендуют консультации следующих специалистов:

- кардиолога — для решения вопроса о целесообразности продолжения приема амиодарона;
- хирурга — при неэффективности медикаментозной терапии.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Возможно восстановление эутиреоза в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

Медикаментозное лечение

Лечение гипотиреоза

При невозможности отмены амиодарона лечение продолжают, а пациентам назначают левотироксин натрия. Целевые критерии эффективности лечения левотироксином натрия: нормализация содержания ТТГ, поддержание концентрации свободного T_4 на верхней границе нормальных значений. Дозы левотироксина на-

трия могут быть выше обычных, так как амиодарон — ингибитор конверсии T_4 в T_3 . Поскольку пациенты, получающие амиодарон, — это больные с тяжелыми кардиальными заболеваниями, терапию левотироксином натрия начинают с небольших доз (12,5–25,0 мкг утром натощак) и увеличивают дозу с интервалом 4–6 нед. В дальнейшем мониторинг содержания ТТГ необходимо проводить 1 раз в 3 мес (рис. 12-7).

Лечение гипертиреоза

Первый этап в лечении амиодарониндуцированного тиреотоксикоза — решение вопроса о возможности отмены амиодарона (рис. 12-8).

Лечение амиодарониндуцированного тиреотоксикоза I типа

Для лечения тиреотоксикоза традиционно используют тионамиды в высоких дозах: тиомазол — 40–60, пропилтиоурацил — 600–800 мг/сут. Однако из-за высокого содержания йода в ЩЖ тионамиды могут быть малоэффективны, а для достижения результата требуется больший период времени по сравнению с БГБ. За рубежом при развитии тяжелого тиреотоксикоза комбинируют тионамиды и калия перхлорат (250 мг каждые 6 ч в течение 4–6 нед), препятствующий поступлению йода в ЩЖ. При назначении калия перхлората в суточной дозе менее 1 г и в течение непродолжительного времени риск развития анапластической анемии минимален*.

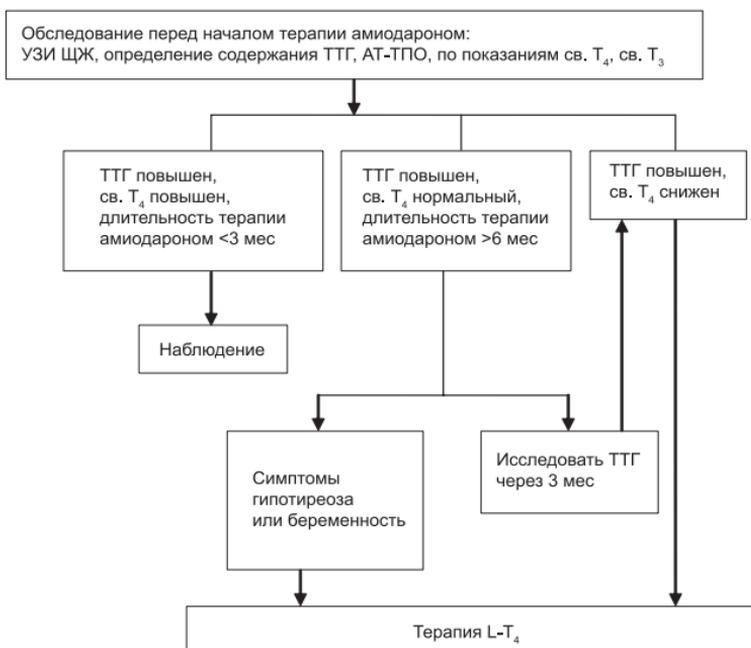


Рис. 12-7. Диагностика и лечение амиодарониндуцированного гипотиреоза.

* Препараты перхлората калия в России недоступны. (Примеч. ред.)

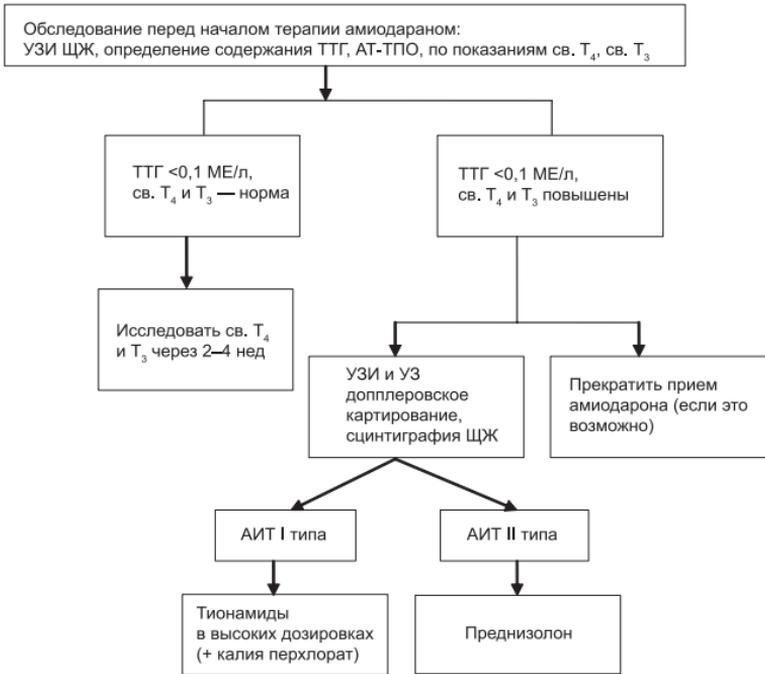


Рис. 12-8. Диагностика и лечение амиодарониндуцированного тиреотоксикоза.

После достижения эутиреоза необходимо определить дальнейшую тактику лечения (оперативное лечение или терапия радиоактивным йодом).

Лечение амиодарониндуцированного тиреотоксикоза II типа

При легком течении тиреотоксикоза возможно динамическое наблюдение, при тяжелом назначают глюкокортикоиды (20–80 мг в день) в течение 7–12 нед. Отмена глюкокортикоидов в более ранние сроки (через 2–3 нед) ведет к рецидиву тиреотоксикоза.

Плазмаферез для лечения амиодарониндуцированного тиреотоксикоза в настоящее время не используют, поскольку этот способ лечения имеет временный эффект.

При смешанных формах амиодарониндуцированного тиреотоксикоза, а также в тех случаях, когда трудно установить тип заболевания, наряду с тионамидами и калия перхлоратом рекомендуют назначать глюкокортикоиды.

Хирургическое лечение

Показания:

- отсутствие эффекта медикаментозного лечения в течение длительного времени (>5 мес);
- прогрессирование коронарной и ХСН на фоне тахисистолии, а также риск развития осложнений, опасных для жизни.

ХРОНИЧЕСКИЙ АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Аутоиммунный тиреоидит — аутоиммунное заболевание ЩЖ, наиболее частая причина гипотиреоза.

Код МКБ-10

E06.3. Аутоиммунный тиреоидит.

Скрининг

АИТ — фактор риска гипотиреоза, поэтому скрининг должен быть направлен на выявление гипотиреоза (показан лицам старше 35 лет с интервалом 5 лет).

Классификация

По морфофункциональным особенностям.

- Гипертрофический АИТ (тиреоидит Хашимото, классический вариант). Увеличение объема ЩЖ, гистологически выявляется массивная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, оксифильная трансформация тироцитов.
- Атрофический АИТ. Уменьшение объема ЩЖ, в гистологической картине доминируют признаки фиброза.

Этиология

АИТ — мультифакториальное заболевание, при котором определенная наследственная предрасположенность реализуется на фоне факторов окружающей среды.

Патогенез

При АИТ происходит постепенное разрушение функционирующей ткани ЩЖ в процессе ее иммунного воспаления. Определенное значение в развитии атрофического варианта АИТ придают блокирующим антителам к рецептору ТТГ.

Клиническая картина

АИТ не имеет клинических проявлений при эутиреозе. Можно наблюдать лишь увеличение ЩЖ.

При развитии гипотиреоза клиническая картина характеризуется симптомами данного состояния (см. «Синдром гипотиреоза»).

Довольно редко АИТ может манифестировать транзиторной тиреотоксической фазой (хаши-токсикоз). В отличие от тиреотоксикоза при болезни Грейвса, хаши-токсикоз в подавляющем большинстве случаев не выходит за рамки субклинического состояния (подавленная концентрация ТТГ при нормальном содержании T_4 и T_3 , нет развернутой картины тиреотоксикоза).

Диагностика

Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике АИТ (2002 г.).

- Главные диагностические признаки АИТ: первичный гипотиреоз (манифестный или субклинический), антитела к ЩЖ, ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения ЩЖ.
- При отсутствии хотя бы одного из главных диагностических признаков диагноз носит вероятностный характер.
- Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана. Ее проводят преимущественно в рамках диагностического поиска при узловом зобе.
- После установления диагноза дальнейшего исследование динамики уровня циркулирующих аутоантител к ЩЖ в целях оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.
- У женщин, планирующих беременность, при выявлении антител к ткани ЩЖ и/или ультразвуковых признаках АИТ необходимо исследовать функцию ЩЖ (содержание ТТГ и T_4 в сыворотке крови) перед наступлением зачатия, а также в каждом триместре беременности.

Физикальное обследование

При физикальном осмотре в большинстве случаев определяются симптомы гипотиреоза (см. «Синдром гипотиреоза»).

При пальпации размер ЩЖ колеблется в различных пределах от минимальных до максимальных величин, консистенция может быть более плотная, чем у здоровых лиц, подвижность обычно не нарушена, болезненность не отмечается.

Лабораторные исследования

Биохимический анализ крови: изменения, характерные для гипотиреоза.

Гормональное исследование: определение концентрации ТТГ и T_4 . Различные варианты нарушения функции ЩЖ:

- концентрация ТТГ повышена, содержание T_4 в пределах нормальных значений (субклинический гипотиреоз);
- концентрация ТТГ повышена, содержание T_4 снижено (манифестный гипотиреоз);
- концентрация ТТГ снижена, концентрация T_4 в пределах нормальных значений (субклинический тиреотоксикоз).

Существенное повышение титра антител к тиреопероксидазе не имеет самостоятельного диагностического значения. Без гормональных изменений функции ЩЖ диагноз АИТ неправомерен!

Инструментальные исследования

УЗИ: определяют диффузное снижение эхогенности ткани.

Дифференциальная диагностика

Проводят между хаши-токсикозом и болезнью Грейвса. В пользу хаши-токсикоза свидетельствуют умеренная выражен-

ность клинической симптоматики, непродолжительный период тиреотоксикоза (менее полугода), отсутствие повышения содержания антител к рецептору ТТГ, снижение захвата РФП при скинтиграфии, а также быстрое достижение эутиреоза при назначении небольших доз тиреостатиков.

Быстрый рост зоба с появлением признаков компрессии окружающих органов и тканей, с эхографическими признаками аутоиммунного поражения подозрителен на развитие лимфомы ЩЖ, гистологическая картина которой не отличается от таковой при АИТ.

Лечение

Цели лечения:

- компенсация функции ЩЖ (поддержание концентрации ТТГ в пределах 0,5–2,5 мМЕ/л);
- коррекция нарушений, связанных с увеличением объема ЩЖ (если они есть).

Показания к госпитализации

- Тяжелое течение гипотиреоза (подозрение на микседематозную кому).
- Необходимость оперативного лечения в связи со значительным увеличением ЩЖ и компрессионным синдромом.

Медикаментозное лечение

При отсутствии нарушений функции ЩЖ применение левотироксина натрия, а также глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов, плазмафереза/гемосорбции, лазерной терапии в целях коррекции содержания антитиреоидных антител признано неэффективным и нецелесообразным.

Медикаментозное лечение тиреоидными препаратами назначают больным с гипотиреозом (см. «Синдром гипотиреоза»).

Дальнейшее ведение

Пациентам, получающим подобранную дозу L-T₄, рекомендуют исследовать содержание ТТГ в сыворотке крови 1 раз в 12 мес и/или при ухудшении состояния.

Исследование динамики содержания циркулирующих антител к ЩЖ в целях оценки развития и прогрессирования АИТ не проводят, так как это не имеет диагностического и прогностического значения.

БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА–БАЗЕДОВА

Диффузный токсический зоб, болезнь Пари, Болезнь Грейвса–Базедова (БГБ) — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рецептору ТТГ, клинически проявляющееся диффузным поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза.

Код МКБ-10

E05.0. Тиреотоксикоз с диффузным зобом.

Классификация

Классификация тиреотоксикоза приведена в табл. 12-3.

Этиология

Болезнь Грейвса–Базедова относят к мультифакторным заболеваниям, при которых генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды (в том числе психические стрессы, курение). Обсуждается значение инфекционных и стрессорных факторов, в частности, некоторые ученые выдвигают теорию молекулярной мимикрии между антигенами ЩЖ, ретробульбарной клетчаткой и рядом стресс-протеинов и антигенов бактерий (*Yersinia enterocolitica*).

Патогенез

В патогенезе болезни Грейвса основное значение придают образованию стимулирующих антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ). Эти антитела связываются с рецептором ТТГ, приводя его в активное состояние и запуская внутриклеточные системы (каскады цАМФ и фосфоинозитолов), которые стимулируют захват клетками ЩЖ йода, синтез и высвобождение тиреоидных гормонов, а также пролиферацию тироцитов.

В результате развивается синдром тиреотоксикоза, доминирующий в клинической картине болезни Грейвса.

Клиническая картина

Клиническая картина болезни Грейвса–Базедова определяется синдромом тиреотоксикоза (см. раздел «Синдром тиреотоксикоза»). Классическая триада — зоб, тахикардия, пучеглазие.

О степени тяжести тиреотоксикоза см. в разделе «Синдром тиреотоксикоза».

Эндокринная офтальмопатия. В ряде случаев при болезни Грейвса–Базедова на первое место могут выходить проявления ЭОП: выраженный экзофтальм, нередко имеющий несимметричный характер, диплопия при взгляде в одну из сторон или вверх, слезотечение, ощущение «песка в глазах», отечность век. Наличие у пациента выраженной ЭОП позволяет практически безошибочно установить этиологический диагноз уже по клинической картине, потому что среди заболеваний, протекающих с тиреотоксикозом, указанный синдром сочетается только с описываемым заболеванием. О степени тяжести ЭОП см. в разделе «Эндокринная офтальмопатия».

Дермопатия встречается редко, локализуется, как правило, в местах травматизации (голень) и практически всегда сочетается с тяжелой ЭОП.

Диагностика

См. табл. 12-6.

Таблица 12-6. Диагностика болезни Грейвса

	Симптомы
Жалобы	Раздражительность, психическая лабильность Потливость, плохая переносимость высоких температур Тремор, слабость, утомляемость Диарея, полиурия Олиго-, аменорея, снижение либидо
Объективное исследование	Синусовая тахикардия, мерцание предсердий (чаще у лиц старше 50 лет) Мелкий тремор, горячая влажная кожа Пальмарная эритема, онихолизис, зуд, крапивница Диффузная алопеция Мышечная слабость, проксимальная миопатия Глазные симптомы тиреотоксикоза Гинекомастия Редко — хорея, периодический паралич (у мужчин монголоидной расы), психоз
Специфические признаки	Диффузный зоб ЭОП Дермопатия Повышенная заболеваемость другими аутоиммунными заболеваниями Лимфоаденопатия, спленомегалия, увеличение тимуса

Анамнез

Как правило, короткий: симптомы развиваются и прогрессируют быстро, и в большинстве случаев пациент обращается к врачу через 6–12 мес от начала заболевания.

Лабораторные исследования

При обнаружении пониженного содержания ТТГ у пациента определяют концентрацию свободных T_4 и T_3 . Если концентрация хотя бы одного из них повышена, то имеет место манифестный тиреотоксикоз, если содержание свободных фракций тиреоидных гормонов в пределах референтных значений — субклинический.

Определение титра антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) наиболее информативно для диагностики болезни Грейвса–Базедова. Кроме того, является предиктором исхода консервативной терапии (чем выше титр, тем меньше вероятность стойкой ремиссии при консервативной терапии).

Повышение титра классических антител к ЩЖ (антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину) наблюдают в 90 и 50% случаев соответственно. Однако данные антитела не патогномоничны для болезни Грейвса–Базедова.

Клинический анализ крови: иногда признаки нормоцитарной или железodefицитной анемии.

Биохимический анализ крови: снижение уровня холестерина и триглицеридов, повышение печеночных трансаминаз, ЩФ, гипергликемия, гиперкальциемия.

Инструментальные исследования

УЗИ: диффузное увеличение объема ЩЖ, гипоехогенность ее ткани, характерно значительное усиление кровотока.

Сцинтиграфия с ^{131}I или $^{99\text{m}}\text{Tc}$: диффузное усиление захвата изотопа. Кормящим (при дифференциальной диагностике болезни Грейвса–Базедова и послеродового тиреоидита) исследование проводят с изотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$; после введения обычной дозы технеция кормление грудью безопасно для ребенка уже через 12 ч.

Сцинтиграфия необходима в диагностически неясных случаях, а также при наличии в ЩЖ пальпируемых либо превышающих в диаметре 1 см узловых образований.

ЭКГ: учащение сердечных сокращений; высокие заостренные зубцы *P* и *T*; в осложненных случаях — мерцание предсердий, экстрасистолия, депрессия сегмента *ST*, отрицательный зубец *T*; у $1/3$ больных наблюдают признаки гипертрофии левого желудочка, которые носят функциональный характер и исчезают после устранения тиреотоксикоза.

Тонкоигольную биопсию ЩЖ проводят при узловых образованиях, подозрительных на опухоль.

Дифференциальная диагностика

Следует проводить с другими заболеваниями, сопровождающимися синдромом тиреотоксикоза (табл. 12-7).

Таблица 12-7. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса–Базедова

Заболевания и состояния	Отличительные признаки
Функциональная автономия ЩЖ [многоузловой (узловой) токсический зоб]	Обнаружение узлового образования в ЩЖ у пациента с тиреотоксикозом не исключает болезни Грейвса–Базедова. В ряде случаев имеет место диффузная функциональная автономия ЩЖ без образования узлов. Ведущую роль в дифференциальной диагностике имеет сцинтиграфия (при функциональной автономии обнаруживают «горячие» узлы и/или неравномерное усиление захвата изотопа). Она встречается в старшей возрастной группе пациентов, при ней отсутствует ЭОП, нет антител к ЩЖ
Подострый тиреоидит	Острое начало, боли в области шеи, отдающие в затылок и уши, выраженная болезненность ЩЖ, субфебрилитет, повышение СОЭ, лимфоцитоз, снижение захвата изотопа при сцинтиграфии, быстрый эффект от терапии глюкокортикоидами
Безболевого («молчаливый») тиреоидит	Клинические симптомы тиреотоксикоза наблюдают редко, при гормональном исследовании диагностируют субклинический тиреотоксикоз. По данным сцинтиграфии, снижен захват изотопа
Беременность	Нормальная беременность часто сопровождается снижением уровня ТТГ в I и II триместре. Содержание свободных фракций тиреоидных гормонов в пределах физиологических значений, содержание общих фракций закономерно повышено. Молодым женщинам перед назначением тиреостатиков необходимо обязательно исключить беременность
Послеродовой тиреоидит	Вариант безболевого тиреоидита, который возникает в первые 6 мес после родов. Наиболее частая причина тиреопатий в послеродовом периоде

Лечение

Методы терапии (табл. 12-8, рис. 12-9):

- консервативное лечение;
- хирургическое лечение;
- терапия радиоактивным йодом (^{131}I).

Таблица 12-8. Преимущества и недостатки основных методов лечения болезни Грейвса–Базедова

Препараты Эффекты	Тиреостатики	Терапия радиоактивным йодом (^{131}I)	Оперативное лечение
Эффективность в качестве лечения первой линии, %	30–40	80–95	>95
Достижение эутиреоза	2–4 нед	4–8 нед	Необходима предоперационная подготовка тиреостатиками
Гипотиреоз	15% спустя 15 лет	В зависимости от дозы (10–20% в первый год, далее дополнительно 5% в год)	100%, планируемый исход
Побочные эффекты			
Распространенность, %	5 — малые, менее 1 — тяжелые	Менее 1	1–2
У беременных	Режим титрации дозы, препарат выбора — пропилтиоурацил	Противопоказано	Возможно во II триместре
При большом зобе	Высокий риск рецидива	Необходимость введения большой дозы препарата	Быстрый эффект
Влияние на тяжесть ЗОП	Нет эффекта	Возможно утяжеление, особенно у курильщиков	Оперативное лечение не оказывает эффекта на течение ЗОП, однако быстрая ликвидация тиреотоксикоза способствует его регрессу

Немедикаментозное лечение

Следует ограничить поступление йодсодержащих препаратов (контрастных веществ, витаминов), исключить кофеин, курение, физические нагрузки.

Медикаментозное лечение

У пациентов с небольшим увеличением ЩЖ (<30 мл) при отсутствии в ней клинически значимых узловых образований возможна длительная (12–18 мес) консервативная терапия,

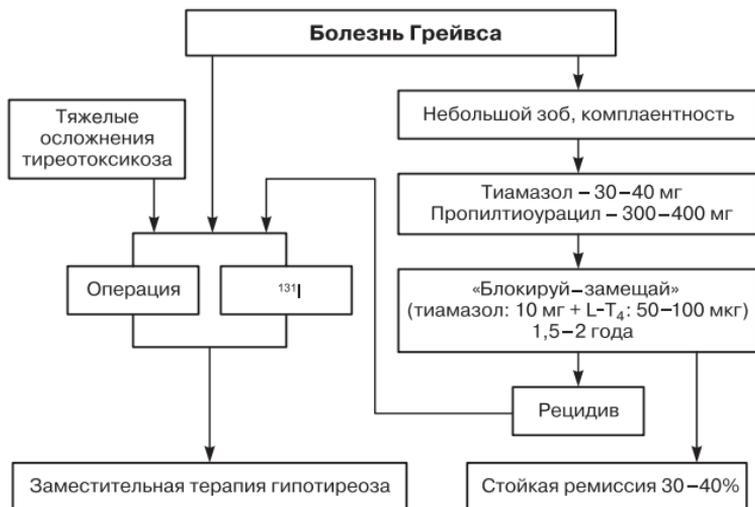


Рис. 12-9. Алгоритм лечения болезни Грейвса–Базедова.

которая в 30–40% случаев приводит к стойкой ремиссии заболевания.

В случае развития рецидива после одного курса тиреостатической терапии назначение второго курса бесперспективно.

В качестве основных тиреостатиков используют препараты из группы **тионамидов**: тиамазол¹ и пропилтиоурацил.

Эти препараты (в начале лечения) назначают в относительно больших дозах: 30–40 мг тиамазола (в 2 приема) или 300 мг пропилтиоурацила (в 3–4 приема). На фоне такой терапии спустя 4–6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первый признак которого – нормализация содержания свободного T₄. Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным. В период, когда эутиреоз не достигнут (зачастую и на более длительный срок), большинству пациентов целесообразно назначить β-адреноблокаторы (пропранолол 120 мг в сутки, разделенный на 3–4 приема, или длительно действующие препараты, например, атенолол 100 мг в сутки однократно).

После нормализации содержания свободного T₄ пациенту начинают снижать дозу тиреостатиков и примерно через 2–3 нед переходят на поддерживающую дозу (10–15 мг в день).

Параллельно, начиная с момента нормализации концентрации T₄ или несколько позже, пациенту назначают левотироксин натрия в дозе 50–100 мкг в день. Такая схема получила название «блокируй–замещай» (рис. 12-10): один препарат блокирует железу, другой замещает формирующийся дефицит тиреоидных гормонов.

¹ Тирозол® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки 5 и 10 мг № 50.

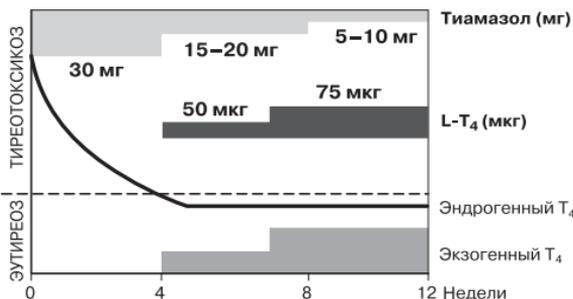


Рис. 12-10. Лечение болезни Грейвса-Базедова по схеме «блокируй-замещай».

Критерий адекватности терапии — стойкое поддержание нормального уровня T_4 и ТТГ (последний может нормализоваться на протяжении нескольких месяцев от начала лечения).

Поддерживающую терапию по данной схеме (10–15 мг тиамазола и 50–100 мкг левотироксина) необходимо проводить от 12 до 24 мес.

Сами по себе тиамазол и пропилтиоурацил не обладают так называемым зобогенным эффектом. Увеличение размера ЩЖ на фоне их приема возникает лишь при развитии медикаментозного гипотиреоза, которого можно легко избежать, назначив левотироксин натрия в рамках схемы «блокируй-замещай».

Увеличение объема ЩЖ на фоне проводимой терапии (это происходит при медикаментозном гипотиреозе или, наоборот, при недостаточной ее блокаде) существенно снижает шансы на успех лечения (даже при условии стойкого поддержания эутиреоза).

Возможно использование и монотерапии тиреостатическими препаратами. Отдаленные результаты лечения обоими методами в плане вероятности развития стойкой ремиссии одинаковы. Монотерапию тиреостатиками проводят относительно небольшими дозами (5–10 мг тиамазола в день), и она требует постоянного контроля содержания тиреоидных гормонов в крови.

На протяжении всего лечения необходимо проводить определение уровня лейкоцитов и тромбоцитов не реже чем 1 раз в месяц.

При наступлении **беременности** на фоне болезни Грейвса-Базедова следует проводить монотерапию, тиреостатические препараты назначать в минимальной дозе, необходимой для поддержания концентрации T_4 в области верхней границы нормы или несколько выше. Препарат выбора — пропилтиоурацил, который хуже проникает через плаценту.

Перед назначением тиреостатиков необходимо провести общий анализ крови и определить активность γ -ГТП и АЛТ. Первое контрольное исследование функции ЩЖ после назначения тионамидов и до достижения эутиреоидного состояния проводят

каждые 2 нед, а в дальнейшем — каждые 6–12 нед вплоть до окончания тиреостатической терапии.

Контрольное исследование включает следующие анализы:

- определение активности свободных T_3 и T_4 , в дальнейшем — активности ТТГ;
- общий анализ крови (содержание лейкоцитов и тромбоцитов).

Проводят УЗИ при данных, свидетельствующих об увеличении ЩЖ, но не чаще чем 1 раз в год.

Измерение уровня антител к рецепторам ТТГ следует проводить перед отменой тиреостатических препаратов, поскольку значительное повышение содержания антител к рецепторам ТТГ свидетельствует о высоком риске рецидива тиреотоксикоза.

Терапия радиоактивным йодом

Метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, не требует подготовки, лишен значимых осложнений (см. «Радиойод-терапия»).

Метод выбора при послеоперационном рецидиве тиреотоксикоза.

Противопоказания: беременность, грудное вскармливание.

Метод менее предпочтителен при значительном увеличении ЩЖ (>60 мл).

Хирургическое лечение

Рекомендуют предельно субтотальную резекцию ЩЖ с оставлением тиреоидного остатка не более 2–3 мл. Меньший объем операции несет риск сохранения тиреотоксикоза или отдаленного его рецидива.

Проводят на фоне эутиреоза, достигнутого тиреостатиками. Крайне нежелательно при послеоперационном рецидиве тиреотоксикоза.

Предпочтительно при зобе большого размера (>60 мл).

Дальнейшее ведение

После консервативной терапии: клинический осмотр и лабораторные исследования функций ЩЖ следует проводить первые полгода 1 раз в 3 мес, каждые 6 мес в течение первых 2 лет, затем раз в год.

После терапии радиоактивным йодом и хирургического лечения: контроль функций ЩЖ необходимо выполнять через 3; 6 мес, затем ежегодно.

ДИФFUЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб — общее диффузное увеличение ЩЖ без нарушения ее функции.

Код МКБ-10

E04.0. Нетоксический диффузный зоб.

Профилактика

Нормализация потребления йода (90 мкг в сутки в возрасте 0–5 лет, 120 мкг в сутки в возрасте 6–12 лет, 150 мкг в сутки для подростков и взрослых, 250 мкг в сутки для беременных и кормящих).

Классификация

По этиологии:

- эндемический зоб (встречается в йоддефицитных регионах);
- спорадический зоб (не связан с недостатком йода в среде, а обусловлен врожденными или приобретенными дефектами биосинтеза T_3 и T_4).
- Классификация зоба по степени выраженности, рекомендованная ВОЗ (2001), представлена в табл. 12-9.

Таблица 12-9. Классификация зоба по степени выраженности, рекомендованная ВОЗ (2001)

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

Этиология и патогенез

Наиболее частая причина — йодный дефицит.

Формирование эндемического зоба — компенсаторная реакция, направленная на поддержание постоянной концентрации тиреоидных гормонов в организме в условиях йодного дефицита. Повышению пролиферативной активности тиреоцитов способствуют ТТГ, а также локальные ростовые факторы (ИФР-1, эпидермальный ростовой фактор, фактор роста фибробластов, трансформирующий ростовой фактор- β).

Клиническая картина

Симптомы зависят от степени увеличения ЩЖ: могут либо отсутствовать, либо проявляться косметическим дефектом, синдромом сдавления трахеи, пищевода.

Диагностика

Анамнез

Следует выяснить регион проживания, количество беременностей, отношение к курению.

Физикальное обследование

Пальпация: определяют увеличение ЩЖ. При увеличении или при узловых образованиях показано УЗИ.

Лабораторные исследования

Определяют содержание ТТГ в крови.

Инструментальные исследования

УЗИ позволяет охарактеризовать размеры и форму ЩЖ, ее топографо-анатомическое соотношение с другими органами шеи, эхогенность и эхо-структуру, прицельно исследовать узловые образования.

Сцинтиграфию проводят для диагностики загрудинного зоба.

Рентгенологическое исследование грудной клетки с контрастированием пищевода барием рекомендуют при зобе больших размеров, сопровождающемся симптомами компрессии трахеи и пищевода.

Дифференциальная диагностика

Алгоритм обследования пациентов с диффузным увеличением ЩЖ представлен на рис. 12-11.

Проводят с хроническим АИТ.

Лечение

Медикаментозное лечение

Консервативная терапия:

- монотерапия препаратами йода;
- супрессивная терапия левотироксином натрия;



Рис. 12-11. Алгоритм обследования пациентов с диффузным увеличением щитовидной железы.

- комбинированная терапия йодом и левотироксином натрия.

На первом этапе лечения подавляющему большинству детей, подростков и взрослых людей до 45–50 лет показано назначение **йода**¹ в дозе 100–200 мкг в день, что приводит к достаточно быстрому подавлению увеличения размеров тироцитов. Преимущества: этиотропный характер, безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и проведении частых гормональных исследований. Назначение физиологических доз йода (100–200 мкг в сутки) при гипертрофической форме АИТ не несет для пациента никакой опасности. При динамическом наблюдении не будет уменьшения объема ЩЖ.

Цель терапии **левотироксином натрия** при диффузном эутиреоидном зобе — поддержание ТТГ в пределах 0,1–0,4 мМЕ/л, что у взрослых, как правило, требует назначения не менее 100–150 мкг левотироксина натрия. Недостатки: высокая вероятность рецидива зоба после отмены препарата, риск осложнения медикаментозного тиреотоксикоза, необходимость подбора дозы, что требует частых гормональных исследований. Супрессивную терапию не считают лечением выбора при диффузном эутиреоидном зобе.

Комбинированная терапия² (200 мкг йода и 100–150 мкг левотироксина натрия). Основное преимущество — быстрое уменьшение объема ЩЖ за счет левотироксина натрия и отсутствие феномена отмены левотироксина (рецидива зоба) за счет йода, который предотвращает снижение интратиреоидного содержания йода, возникающего при монотерапии левотироксином натрия. Возможно и последовательное назначение: вначале левотироксина натрия, а затем йода.

Особенности наблюдения пожилых пациентов: у лиц старше 60 лет при зобе небольшого размера с узловыми изменениями или без них наиболее оправдано активное наблюдение, подразумевающее УЗИ и определение уровня ТТГ с интервалом 1–2 года.

Хирургическое лечение

Показано лишь при гигантском размере зоба и/или при компрессии окружающих органов.

Лечение во время беременности

Всем беременным, проживающим в йоддефицитном регионе, наряду с йодированной солью целесообразно назначение 250 мкг йода. При беременности лечение выбора — монотерапия йодом, реже — комбинированная терапия йодом и левотироксином натрия. И в том и в другом случае необходим контроль функции

¹ Йодбаланс® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки 100, 200 мкг № 100.

² Йодтирокс® (Мерк КГаА для Никомед, Германия). Таблетки (100 мкг левотироксина + 100 мкг йода) № 50.

ЩЖ (ТТГ и свободный T_4). Во время беременности не стоит добиваться значительного уменьшения объема ЩЖ, поскольку за небольшой срок беременности существенного уменьшения железы не происходит и при достаточном потреблении йода размер ЩЖ закономерно несколько увеличивается.

Дальнейшее ведение

Для профилактики рецидива заболевания рекомендуют постоянное употребление йодированной соли с пищей.

Алгоритм ведения пациентов с диффузным эутиреоидным зобом, а также схема консервативного лечения диффузного эутиреоидного зоба представлены на рис. 12-12 и 12-13 соответственно.

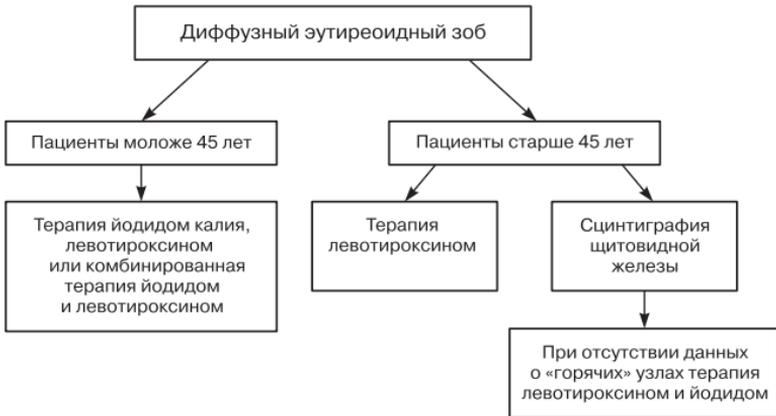


Рис. 12-12. Алгоритм ведения пациентов с диффузным эутиреоидным зобом.

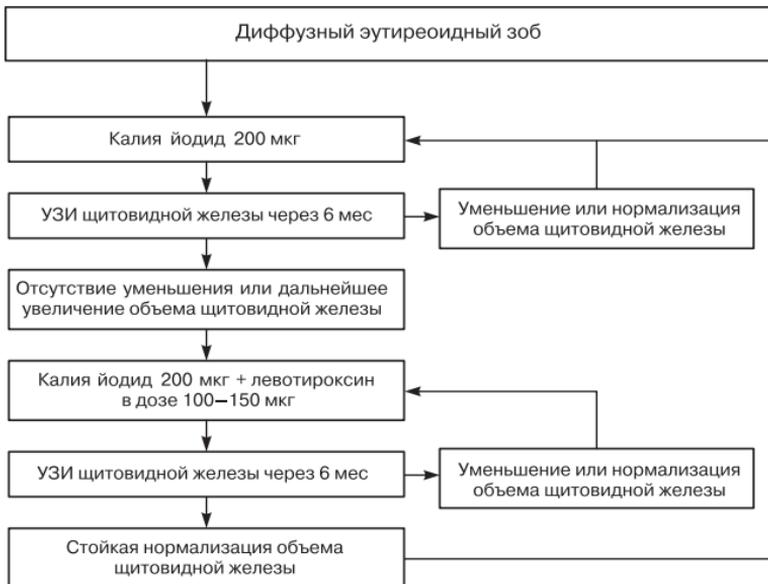


Рис. 12-13. Схема консервативного лечения диффузного эутиреоидного зоба.

КОЛЛОИДНЫЙ УЗЛОВОЙ ЗОБ

Коллоидный узловой зоб — неопухоловое заболевание ЩЖ, патогенетически связанное с хроническим дефицитом йода в организме; постановка данного диагноза возможна лишь на основании данных ТАБ узла.

Коды МКБ-10

- E04.1. Нетоксический одноузловой зоб.
- E04.2. Нетоксический многоузловой зоб.

Профилактика

Нормализация потребления йода (для детей в возрасте 0–5 лет — 90 мкг/сут, в возрасте 6–12 лет — 120 мкг/сут, для подростков и взрослых — 150 мкг/сут, для беременных и кормящих — 250 мкг/сут).

Классификация

Классификации зоба, рекомендованные ВОЗ (2001), по степени увеличения и количеству узловых образований см. в разделе «Синдром узлового зоба».

Патогенез и клиническая картина

См. «Синдром узлового зоба».

Диагностика

Анамнез

Следует учитывать наличие узлового зоба, медуллярного рака у родственников, предшествующее облучение головы и шеи, проживание в регионе йодного дефицита. Большое значение имеет факт быстрого роста/появления узла, которые может отмечать сам пациент. Изменение голоса, поперхивание при приеме пищи, питье, изменение голоса, длительность анамнеза по выявленному многоузловому зобу — симптомы тиреотоксикоза.

Физикальное обследование

См. «Синдром узлового зоба».

Лабораторные исследования

- Оценка содержания ТТГ.
- При обнаружении измененного содержания ТТГ:
 - ✦ при снижении проводят определение концентраций свободных T_4 и T_3 ;
 - ✦ при повышении определяют концентрацию свободного T_4 .

Инструментальные исследования

См. «Синдром узлового зоба».

Лечение

Тактику лечения см. в разделе «Синдром узлового зоба».

Подходы к лечению коллоидного узлового зоба:

- динамическое наблюдение;
- супрессивная терапия левотироксином;
- оперативное лечение;
- терапия радиоактивным йодом.

Динамическое наблюдение

Предпочтительная тактика при узловом коллоидном зобе небольшого размера. Под динамическим наблюдением подразумевают оценку функции ЩЖ (определение содержания ТТГ) и размеров узловых образований (УЗИ) один раз в год.

Медикаментозное лечение

Проведение супрессивной терапии левотироксином натрия возможно в исключительных случаях — небольшой узел у молодых людей. Данная терапия неэффективна при многоузловом зобе. При принятии решения о назначении супрессивной терапии тиреоидными гормонами следует учитывать, что:

- она эффективна лишь при назначении таких доз левотироксина натрия, при которых достигается концентрация ТТГ 0,1–0,5 мкМЕ/мл;
- ее невозможно применять пожизненно;
- она противопоказана при сопутствующей кардиальной патологии, остеопорозе, функциональной автономии ЩЖ, концентрации ТТГ менее 1 мкМЕ/мл.

Длительность терапии не должна превышать 12 мес.

При узловом эутиреоидном зобе отсутствуют убедительные доказательства эффективности калия йодида.

Оперативное лечение

Показано при узловом (многоузловом) зобе с признаками компрессии окружающих органов и/или косметическим дефектом, обнаруженной функциональной автономии.

Операция выбора — тиреоидэктомия (предельно субтотальная резекция).

Алгоритм послеоперационной профилактики рецидива узлового коллоидного зоба см. в разделе «Синдром узлового зоба».

Дальнейшее ведение

Рекомендуют исследование концентрации ТТГ и УЗИ железы один раз в год.

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Гранулематозный тиреоидит; тиреоидит де Кервена; вирусный тиреоидит; гигантоклеточный тиреоидит; подострый тиреоидит — воспалительное заболевание ЩЖ вирусной этиологии.

Код МКБ-10

E06.1. Подострый тиреоидит.

Классификация

Стадии развития заболевания:

- I – тиреотоксическая (4–10 нед);
- II – эутиреоидная (1–3 нед);
- III – гипотиреоидная (2–6 мес);
- IV – выздоровление.

Этиология

Причиной считают вирусную инфекцию: вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа и вирус Эпштейна–Барр. Существует генетическая предрасположенность к подострому тиреоидиту, заболеваемость выше у лиц с HLA-BW35.

Патогенез

Внедрение вируса в тироцит ведет к разрушению клетки. Все содержимое поврежденного фолликула железы попадает в кровеносное русло (тиреотоксикоз без гиперфункции ЩЖ). Тканевая реакция на внедрение вируса гистологически представлена фокальной гранулематозной инфильтрацией гистиоцитами и гигантскими клетками.

Клиническая картина

Жалобы

Типична внезапная боль на одной стороне передней поверхности шеи, иррадиирующая в ухо или нижнюю челюсть с той же стороны. При прогрессировании заболевания боль распространяется и на другую сторону шеи. Причины болевого синдрома – отечность ЩЖ и растяжение ее капсулы.

Также наблюдают резкую астенизацию, снижение работоспособности, боли в мышцах и суставах.

Диагностика

Анамнез

Симптомы, характерные для подострого тиреоидита, возникают через 5–6 нед после перенесенной инфекции. Наблюдается отчетливая сезонность в течении заболевания (осень–зима).

Физикальное обследование

Тиреотоксическую стадию отличают следующие признаки:

- раздражительность;
- похудание;
- потливость;
- субфебрильная температура;
- тахикардия;
- увеличение пульсового давления.

При пальпации ЩЖ плотная, резко болезненная. В зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс болезненность может быть локальной или диффузной.

Лабораторные исследования

- увеличение СОЭ (>50 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и нормальной лейкоцитарной формуле;
- нормохромная нормоцитарная анемия;
- снижение уровня ТТГ и повышение связанных T_4 и T_3 ;
- антитела к тиреоглобулину в сыворотке (можно обнаружить в течение нескольких недель после появления симптоматики). Через несколько месяцев антитела исчезают.

Инструментальные исследования

УЗИ: обнаруживают увеличение ЩЖ, облаковидные зоны повышенной эхогенности в одной или обеих долях, описана миграция этих зон.

Данные **сцинтиграфии** указывают на снижение захвата РФП (табл. 12-10).

Таблица 12-10. Диагностика подострого тиреоидита

Клиническая картина	Симптомы тиреотоксикоза Боль в области ЩЖ Субфебрилитет Симптомы острого инфекционно-воспалительного процесса
Лабораторные исследования	Тиреотоксикоз (не всегда) Высокая СОЭ Отсутствие лейкоцитоза, часто лимфоцитоз
Инструментальные исследования	Снижение или отсутствие захвата РФП (деструктивный тиреотоксикоз) Нечетко ограниченные гипозоногенные ареалы при УЗИ
Тест Крайля (терапия <i>ex juvantibus</i>)	Через 12–48 ч после назначения 30 мг преднизолона болевой синдром купируется и самочувствие значительно улучшается

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с острым тиреоидитом;
- болезнью Грейвса–Базедова;
- недифференцированным РЩЖ;
- кровоизлиянием в кисту ЩЖ;
- фарингитом;
- эзофагитом;
- средним отитом;
- десневым или пародонтальным абсцессом;
- флегмоной шеи.

Для подтверждения диагноза подострого тиреоидита проводят тест Крайля с назначением 20–40 мг/сут преднизолона. При подостром тиреоидите через 24–72 ч после приема преднизолона наблюдают уменьшение болезненности в области шеи и постепенное снижение СОЭ.

Лечение

Показания к госпитализации

Выраженный болевой синдром, тяжелый тиреотоксикоз.

Медикаментозное лечение

При легких формах можно назначить НПВС в максимальных терапевтических дозах (нежелательно применение ацетилсалициловой кислоты, так как она, по некоторым данным, способна вытеснять T_4 из связи с белками плазмы крови). При исчезновении болевого синдрома, снижении температуры тела, нормализации СОЭ дозу постепенно снижают вплоть до отмены.

В большинстве случаев рекомендуют применение глюкокортикоидов: по 30–40 мг преднизолона в течение 1–3 нед с последующим уменьшением дозы на 5 мг в неделю. Общая продолжительность лечения — 2–3 мес. При быстром снижении дозы глюкокортикоидов болевой синдром усиливается.

Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают β -адреноблокаторы: по 20–40 мг пропранолола 3–4 раза в сутки.

После многократных тяжелых рецидивов может развиваться первичный гипотиреоз. В таком случае показана заместительная терапия левотироксином (см. «Синдром гипотиреоза»).

Антитиреоидные препараты для лечения подострого тиреоидита не показаны.

Дальнейшее ведение

У пациентов с подострым тиреоидитом в анамнезе перед назначением йодсодержащих препаратов следует проверить функцию ЩЖ (вследствие риска повышенной чувствительности клеток ЩЖ таких больных к ингибирующему действию йодсодержащих ЛС).

РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Рак щитовидной железы (РЩЖ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из железистых клеток. РЩЖ представлен пятью гистологическими типами: папиллярным, фолликулярным, низкодифференцированным, медулярным и анапластическим. Первые три гистологических типа происходят из А- или В-клеток фолликулярного эпителия и составляют 90–95% всех случаев. Медулярный рак возникает из парафолликулярных клеток (С-клеток) и встречается примерно в 5% случаев. Анапластический (недифференцированный) РЩЖ встречается значительно реже (0,2% случаев) и может возникать из любых клеток ЩЖ или в результате потери дифференцировки других гистологических типов РЩЖ.

Код МКБ-10

C73. Злокачественное новообразование щитовидной железы.

Скрининг

Необходимо проводить в рамках диспансеризации молодого населения, проживающего на радиационно загрязненных территориях. Повышенный риск развития РЩЖ имеют лица, ранее получившие лучевую терапию на область шеи (например, при лечении лимфогранулематоза). Семейный генетический скрининг необходимо проводить среди кровных родственников больного, у которого установлен наследственный медуллярный рак, в целях выявления носителей аналогичной мутации в протоонкогене *RET*.

Классификация

Общепринята классификация Международного противоракового союза (UICC) в редакции 2002 г. В данной классификации РЩЖ стадируют с учетом гистологического типа карциномы, возраста больного, размера опухоли, экстра tireоидной инвазии, многофокусности карциномы, наличия и уровней поражения метастазов в регионарных лимфатических узлах, а также отдаленных метастазов.

Гистологические типы рака щитовидной железы

Международная гистологическая классификация ВОЗ (2004).

- Папиллярная карцинома (гистопатологические варианты).
 - ◇ Классический.
 - ◇ Фолликулярный.
 - ◇ Макрофолликулярный.
 - ◇ Онкоцитарный (гюртлеклеточный).
 - ◇ Светлоклеточный.
 - ◇ Диффузный склерозирующий.
 - ◇ Высококлеточный.
 - ◇ Столбчатоклеточный.
 - ◇ Солидный.
 - ◇ Криброзный.
 - ◇ Вариант с фасциитоподобной стромой.
 - ◇ Вариант с фокальным инсулярным компонентом.
 - ◇ Вариант с веретено- и гигантоклеточной карциномой.
 - ◇ Вариант с плоскоклеточной, или мукоэпидермоидной, карциномой.
 - ◇ Смешанный папиллярно-медуллярный.
 - ◇ Папиллярная микрокарцинома.
- Фолликулярная карцинома (гистопатологические варианты).
 - ◇ Классический.
 - ◇ Гюртлеклеточный (онкоцитарный, оксифильный).
 - ◇ Светлоклеточный.
- Медуллярная карцинома.
- Низкодифференцированная карцинома.
- Анапластическая (недифференцированная) карцинома.
- Другие редко встречающиеся злокачественные опухоли ЩЖ.

Клиническая классификация TNM (UICC, 2002, 6-е изд.)

- Первичная опухоль:
 - ✦ T_0 — первичная опухоль ЩЖ не обнаружена;
 - ✦ T_1 — опухоль 2 см или менее в пределах ЩЖ;
 - ✦ T_2 — опухоль более 2, но менее 4 см в пределах ЩЖ;
 - ✦ T_3 — опухоль более 4 см в пределах ЩЖ или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы железы;
 - ✦ T_{4a} — опухоль, распространяющаяся за капсулу ЩЖ и проникающая в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;
 - ✦ T_{4b} — опухоль, проникающая в предпозвоночную фасцию шеи, медиастинальные сосуды или общую сонную артерию.

N.V. Все анапластические карциномы ЩЖ классифицируют как стадию T_4 .

- Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи:
 - ✦ N_x — регионарные метастазы невозможно оценить;
 - ✦ N_0 — отсутствие регионарных метастазов;
 - ✦ N_{1a} — метастазы на уровне VI [пре- и паратрахеальные, включая предгортанные (Дельфийские*)];
 - ✦ N_{1b} — метастазы в латеральные шейные лимфатические узлы (II–V) на стороне поражения ЩЖ и/или с противоположной или в верхние медиастинальные лимфатические узлы (уровень VII).
- Отдаленные метастазы:
 - ✦ M_x — отдаленные метастазы невозможно оценить;
 - ✦ M_0 — отсутствие отдаленных метастазов;
 - ✦ M_1 — наличие отдаленных метастазов.

Этиология

Все еще остается неясной. Ионизирующее лучевое воздействие на ЩЖ повышает риск развития папиллярного РЩЖ спустя несколько лет после облучения. Миссенс-мутации в протоонкогене *RET* вызывают развитие медулярного РЩЖ в самостоятельном варианте или в составе МЭН.

Клиническая картина

Неспецифические симптомы: объемное образование на шее, дискомфорт при глотании, потеря голоса. Подозрителен на РЩЖ одиночный, плотный, фиксированный узел ЩЖ, а также асимметричное безболезненное увеличение лимфатических узлов шеи при отсутствии причин лимфаденопатии воспалительного генеза. Настораживающим симптомом служит внезапно возникшая осиплость голоса и гомолатеральный (на стороне узла ЩЖ) паралич гортани.

* Подобно оракулу из Дельф предсказывают опухоль. (Примеч ред.)

Диагностика

Анамнез

Повышенный риск развития РЩЖ имеют лица с отягощенным семейным и радиационным анамнезом, особенно в детском и подростковом возрасте. Неблагоприятный анамнестический фактор — работа в условиях контакта с ионизирующим излучением.

Физикальное обследование

При пальпации шеи необходимо оценить локализацию, плотность, болезненность и смещаемость опухолевых узлов в проекции ЩЖ, а также лимфатического коллектора шеи. Злокачественная опухоль чаще всего плотная и безболезненная, увеличение лимфатических узлов шеи на стороне опухоли должно настораживать.

Лабораторные исследования

При подозрении на медулярный РЩЖ необходимо исследовать содержание кальцитонина в крови. У всех больных медулярным РЩЖ проводят молекулярно-биологический анализ гена *RET* на предмет герминальной онкомутации. При обнаружении таковой целесообразно провести семейный генетический скрининг среди кровных родственников больного, в первую очередь среди детей.

Инструментальные исследования

УЗИ. Если узел имеет нечеткие контуры, неправильную форму, кальцинаты, деформирована капсула железы, то это должно насторожить в плане возможной злокачественной природы новообразования.

Оценивают также состояние зон регионарного лимфооттока в плане возможной метастатической диссеминации: центральной (VI) (преларингеальной, пре- и паратрахеальной), боковой (II–IV) (параюгулярных лимфоузлов). При подозрении на увеличение в размерах и/или изменение эхо-структуры лимфатических узлов шеи при наличии на одноименной стороне узла в ЩЖ необходимо назначить ТАБ под контролем УЗИ.

ТАБ с последующим цитологическим исследованием — основной метод дифференциальной диагностики РЩЖ и регионарного метастатического поражения.

Сцинтиграфия шеи с радиоiodом или технецием-пертехнетатом дает информацию только о функциональных особенностях, а не о природе опухоли. Для дифференциальной диагностики метастатической лимфаденопатии шеи рекомендуют применять сцинтиграфию с технетрилом (MIBI).

Рентгенологические методы исследования и **МРТ** используют для оценки загрудинной распространенности опухоли и выявления отдаленных метастазов.

Необходимо выполнить УЗИ и КТ надпочечников в целях исключения феохромоцитомы (нередко сочетается с медулярным РЩЖ).

Дифференциальная диагностика

Проводят с доброкачественным опухолевым (аденомой) и псевдоопухолевыми (узловым зобом, узловой формой тиреоидита) процессами.

Лечение**Цели**

Радикальное хирургическое удаление местнораспространенных случаев заболевания и комбинированное лечение потенциально диссеминированных форм РЩЖ.

Хирургическое лечение

Критерием для определения объема операции служат гистологический тип, размер первичной опухоли и степень ее инкапсулированности, а также наличие и обширность регионарных метастазов, отдаленной диссеминации опухоли.

До операции у пациентов с подозрением на медуллярный РЩЖ необходимо провести обследование, направленное на исключение феохромоцитомы. При диагностике сопутствующей феохромоцитомы на первом этапе выполняют ее удаление, а на втором — хирургическое лечение медуллярного РЩЖ.

Хирургическое вмешательство при дифференцированных типах РЩЖ часто дополняют терапией радиоактивным йодом.

Лучевая терапия

РЙТ ^{131}I — составная часть комбинированной схемы лечения, показанная при папиллярном, фолликулярном и низкодифференцированном РЩЖ.

Цели лучевой терапии ^{131}I :

- выключение (абляция) оставшейся после тиреоидэктомии ткани ЩЖ;
- удаление опухолевой ткани и метастазов, способных накапливать радиоактивный йод.

Последовательность подготовки и проведения.

- Тиреоидэктомия (\pm лимфодиссекция).
- Первый курс РЙТ — так называемая радиойодабляция (через 3–6 нед после операции). Зачастую перед радиойодабляцией проводят радиойодтест с небольшой активностью радиоактивного йода. Если на скинтиграммах накопление препарата в проекции шеи через 24 ч превышает 20%, рекомендуют повторную операцию на ЩЖ.
- Контроль уровня ТТГ, тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину через 3–6 мес.
- Отмена левотироксина натрия (за месяц) или лиотиронина (за 12 дней).
- Повторный курс РЙТ или контрольная радиойоддиагностика (по показаниям).

Медикаментозное лечение

После хирургического или комбинированного лечения папиллярного, фолликулярного и низкодифференцированного РЩЖ

обязательно назначают гормональную терапию левотироксина натрия в дозе, вызывающей подавление (супрессию) секреции ТТГ гипофизом. Дозу считают адекватно подобранной, если при эутиреоидном клиническом состоянии больного концентрация ТТГ в сыворотке крови ниже нижней границы нормы ($<0,2-0,5$ мЕД/л), а содержание T_4 — на верхней границе нормы.

Длительность супрессивной терапии тиреоидными гормонами:

- 5 лет — при $T_1N_{0-1a}M_0$;
- 10 лет — при $T_{2-3}N_{0-1}M_0$;
- пожизненно — при $T_4N_1M_0$ или $T_{1-4}N_{0-1}M_1$.

Дальнейшее ведение

Прооперированные по поводу РЩЖ подлежат обязательному диспансерному наблюдению онкологом и эндокринологом. Периодичность контрольных обследований — не реже 1 раза в полгода. Спустя 5 лет безрецидивного наблюдения — не реже 1 раза в год.

Контрольные обследования:

- УЗИ шеи (по показаниям ТАБ);
- определение тиреоглобулина и антител к нему;
- определение ТТГ;
- рентгенография легких (раз в год);
- определение в крови уровней кальция и фосфора, кальцитонина, РЭА, ПТГ (по показаниям).

После тиреоидэктомии и радиойодабляции концентрация тиреоглобулина в сыворотке крови не должна превышать 2 нг/мл. При выявлении подъема содержания тиреоглобулина пациент должен быть подвергнут тщательному клинико-инструментальному обследованию с обязательной скинтиграфией всего тела с радиоактивным йодом (2–10 мКи).

При выявлении рецидива заболевания решают вопрос о повторном хирургическом вмешательстве и/или РИТ.

У больных с оставленной тиреоидной тканью диагностическая специфичность тиреоглобулина как маркера рецидива существенно ниже, подозрительными значениями тиреоглобулина считают концентрацию более 10 нг/мл.

У больных медулярным РЩЖ в послеоперационном периоде определяют содержание тиреокальцитонина и ракового эмбрионального антигена. Данные показатели являются критериями радикальности проведенного хирургического лечения и маркерами рецидива заболевания. У всех больных медулярным РЩЖ проводят забор крови для определения герминальной мутации в гене *RET*. При обнаружении герминальной *RET*-мутации (а также отягощенном семейном анамнезе) верифицируют наследственную форму медулярного РЩЖ (синдром МЭН 2) и проводят обследование, направленное на выявление других эндокринных неоплазий (гиперпаратиреоза и опухолей надпочечников). При выявлении наследственного медулярного РЩЖ необходимо

клинически и генетически обследовать кровных родственников больного в целях выявления здоровых носителей мутации в *RET*-протоонкогене.

ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Эндокринная офтальмопатия (офтальмопатия Грейвса; тиреотоксический, эндокринный экзофтальм; инфильтративная, тиреоидная, эутиреоидная, дистиреоидная, аутоиммунная) — аутоиммунное заболевание тканей и мышц глазницы, приводящее к развитию экзофтальма и комплексу глазных симптомов.

Код МКБ-10

H06.2. Экзофтальм при нарушении функции щитовидной железы.

Профилактика

Первичная профилактика направлена на предупреждение развития заболевания путем воздействия на факторы риска, а вторичная — на раннее выявление заболевания, так как это будет способствовать улучшению результатов лечения.

Классификация

См. табл. 12-11.

Таблица 12-11. Классификация NOSPECS (1977) эндокринной офтальмопатии

Класс	Стадия	Клинические проявления
0 (N)	Отсутствие патологических изменений со стороны глаз	
1 (O)	Ретракция верхнего века	
	a	Незначительно выражена
	b	Умеренно выражена
	c	Резко выражена
2 (S)	Изменения мягких тканей орбиты (отек, инъекция конъюнктивы)	
	a	Незначительно выражены
	b	Умеренно выражены
	c	Резко выражены
3 (P)	Экзофтальм (выпячивание глазных яблок)	
	a	Незначительно выражен (на 3–4 мм больше нормы)
	b	Умеренно выражен (на 5–7 мм больше нормы)
	c	Резко выражен (равен 8 мм)
4 (E)	Поражение мышц орбиты	
	a	Диплопия без ограничения движений глазных яблок
	b	Ограничение движений глазных яблок
	c	Фиксированное глазное яблоко (одно или оба)

Окончание табл. 12-11

5 (С)	Поражение роговицы	
	a	Сухость
	b	Изъязвления
	c	Помутнение, некроз, перфорация
6 (S)	Поражение зрительного нерва	
	a	Незначительно выражено (острота зрения — 1,0–0,3)
	b	Умеренно выражено (острота зрения — 0,3–0,1)
	c	Резко выражено (острота зрения — <0,1)

В отечественной практике используют классификацию А.Ф. Бровкиной и соавт. (1985), где выделены три формы ЭОП:

- тиреотоксический экзофтальм;
- отечный экзофтальм;
- эндокринная миопатия.

Этиология

Среди пусковых факторов заболевания рассматривают вирусную (ретровирусы) или бактериальную (*Yersinia enterocolitica*) инфекции, токсины, курение, радиацию, стрессы.

В основе патологического процесса ЭОП лежит поражение мягких тканей глазницы на фоне нарушенной функции ЩЖ, характер и степень поражения которой могут быть различными.

Патогенез

Первая теория. Перекрестное реагирование антител к ЩЖ с тканями глазницы, наиболее часто встречающееся при диффузном токсическом зобе.

Вторая теория. ЭОП рассматривают как самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей.

Увеличение объема глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки приводит к повышению ретробульбарного давления в замкнутой костной полости и развитию характерной клинической картины.

Клиническая картина

Тиреотоксический экзофтальм может не сопровождаться морфологическими изменениями ретробульбарных тканей, а быть одним из симптомов тиреотоксикоза (см. «Глазные симптомы тиреотоксикоза» в разделе «Синдром тиреотоксикоза»).

Глазная щель расширена (хотя экзофтальма при этом нет или он не превышает 2 мм) за счет ретракции верхнего века. Больные редко мигают, характерен пристальный взгляд. Можно обнаружить и другие проявления: симптом Грефе (при взгляде книзу обнажается полоска склеры над верхним лимбом); нежный тремор век при их смыкании, но они смыкаются полностью. Объем дви-

жений экстраокулярных мышц не нарушен, глазное дно остается нормальным, функции глаза не страдают, репозиция глаза не затруднена. Описанные симптомы исчезают на фоне восстановления эутиреоидного состояния.

Отечный экзофтальм, как правило, двусторонний, но поражение глаз чаще происходит в разное время, интервал иногда составляет несколько месяцев.

- **Компенсированная стадия.** Начало патологического процесса знаменуется частичным интермиттирующим птозом: верхнее веко по утрам несколько опускается, к вечеру оно занимает нормальное положение, но при этом сохраняется тремор закрытых век. Глазная щель на этой стадии закрывается полностью. В дальнейшем частичный птоз быстро переходит в стойкую ретракцию верхнего века. В механизме ретракции принимают участие три фактора:
 - ✦ спазм мышцы Мюллера (на первом этапе), который может быть кратковременным, а затем становится постоянным;
 - ✦ постоянный спазм мышцы Мюллера приводит к повышению тонуса верхней прямой мышцы и леватора;
 - ✦ длительный повышенный мышечный тонус вызывает возникновение контрактуры в мюллеровской и верхней прямой мышцах (в этот период развивается стационарный экзофтальм); иногда появлению экзофтальма предшествует мучительная диплопия, обычно с вертикальным компонентом, так как первоначально страдает нижняя прямая мышца.
- **Стадия субкомпенсации.** Появление белого хемоза у наружного угла глазной щели и вдоль нижнего века, а также возникновение невоспалительного отека периорбитальных тканей и внутриглазной гипертензии характеризуют стадию субкомпенсации. Морфологически в этот период находят резкий отек клетчатки глазницы, интерстициальный отек и клеточную инфильтрацию наружных глазных мышц (лимфоцитами, плазмоцитами, тучными клетками, макрофагами и большим количеством мукополисахаридов). Экзофтальм нарастает достаточно быстро, репозиция глаза становится невозможной, глазная щель не закрывается полностью. В месте прикрепления наружных глазных мышц к склере появляются застойно полнокровные, расширенные и извитые эписклеральные сосуды, которые формируют фигуру креста. Симптом креста — патогномичный признак отечного экзофтальма. Внутриглазное давление остается нормальным только при прямом положении глаза. При взгляде вверх оно повышается за счет сдавления глаза увеличенными плотными верхней и нижней прямыми мышцами.
- **Стадия декомпенсации.** Характерно агрессивное нарастание симптомов: экзофтальм достигает большой степени,

появляется несмыкание глазной щели за счет резкого отека периорбитальных тканей и век, глаз неподвижен, возникает оптическая нейропатия, которая может достаточно быстро перейти в атрофию ЗН. В результате сдавления ресничных нервов могут развиваться тяжелая кератопатия или язва роговицы.

Без лечения отечный экзофтальм завершается фиброзом тканей глазницы, полной неподвижностью глаза и резким снижением зрения из-за бельма роговицы или атрофии ЗН.

Эндокринная миопатия. Процесс носит двусторонний характер, возникает чаще у мужчин на фоне гипотиреоза или эутиреоидного состояния. Заболевание начинается с диплопии, интенсивность которой нарастает постепенно, что обусловлено резкой ротацией глаза в сторону, ограничением его подвижности. Постепенно развивается экзофтальм с затрудненной репозицией. Другие симптомы, присущие отечному экзофтальму, отсутствуют. Морфологически у таких больных не находят резкого отека орбитальной клетчатки, но отмечают значительное утолщение одной или двух наружных глазных мышц, плотность которых резко повышена. Стадия клеточной инфильтрации очень короткая, и через несколько месяцев развивается фиброз.

Диагностика

Анамнез

В большинстве случаев ЭОП развивается одновременно с манифестацией диффузного токсического зоба, но может появиться через несколько лет после его начала или предшествовать развитию тиреотоксикоза (так называемая эутиреоидная болезнь Грейвса).

Физикальное обследование

Выявляют изменение мягких тканей орбиты, наличие и степень экзофтальма (в миллиметрах по экзофтальмометру Гертля), периорбитальные отеки, внутриглазную гипертензию, нарушение функции глазодвигательных мышц, поражение роговицы, нарушения зрения.

Лабораторные исследования

Для определения функциональной активности ЩЖ исследуют уровень ТТГ, свободные T_4 , T_3 в сыворотке крови. В активной фазе ЭОП повышается содержание глюкозаминогликанов в моче. Определение их уровня в суточной моче позволяет диагностировать активность ЭОП и контролировать эффективность лечения.

Инструментальные исследования

УЗИ. При отечном экзофтальме — расширение ретробульбарной зоны. Суммарная толщина прямых мышц глаза у больных ЭОП может достигать 22,6 мм (у здоровых — 16,8 мм). Канал ЗН также увеличивается в среднем на 22% по сравнению с нормой. По мере развития фиброза мягких тканей орбиты ширина ретро-

бульбарной зоны сокращается, толщина экстраокулярных мышц сохраняется, но становится неравномерной. УЗИ позволяет визуализировать только $2/3$ орбиты, в то время как ее вершина остается «немой» зоной.

КТ глазницы. Отечный экзофтальм сопровождается повышением плотности ретробульбарной жировой клетчатки в результате ее отека в среднем до -64 НУ (при норме -120 НУ). При декомпенсации заболевания утолщенные экстраокулярные мышцы сдавливают ЗН в задней трети орбиты, диаметр ЗН уменьшается на 1–2 мм в результате резкого растяжения. Кроме того, отмечают отек периорбитальных тканей, увеличение слезных желез с нечеткостью их контуров, нечеткость контуров ЗН, утолщение верхней глазничной вены.

Дифференциальная диагностика

Проводят с экзофтальмом опухолевого генеза, кровоизлиянием или воспалительным процессом в орбите, увеличением размеров самого глазного яблока при глаукоме и высокой близорукости, поражением соседних пазух носа.

Лечение

Комплексное, его необходимо проводить совместно с офтальмологом и эндокринологом с учетом степени тяжести заболевания и нарушения функции ЩЖ.

Цели

Увлажнение конъюнктивы, предупреждение развития кератопатии, снижение внутриглазного и ретробульбарного давления, подавление деструктивных процессов в тканях орбиты, восстановление зрения. Непременное условие успешного лечения — достижение эутиреоидного состояния.

Показания к госпитализации

Тяжелое течение ЭОП, прогрессирующий экзофтальм, лагофтальм, поражение роговицы, резкое ограничение подвижности глазных яблок, диплопия, хемоз, подозрение на оптическую нейропатию.

Немедикаментозное лечение

В активную фазу ЭОП проводят рентгенотерапию на область орбит в суммарной дозе 16 или 20 Гр на курс. Эффективность лечения зависит от длительности течения ЭОП. Наиболее эффективна рентгенотерапия в первые 6 мес манифестации заболевания.

Медикаментозное лечение

При гипотиреозе проводят лечение левотироксином под контролем уровня ТТГ.

При тиреотоксикозе показано лечение тиреостатиками для поддержания стойкого эутиреоза.

При неэффективности тиреостатической терапии предпочтительна тотальная тиреоидэктомия, так как у больных после не-

полного удаления ЩЖ отмечают стойкое повышение антител к рецептору ТТГ, что может приводить к прогрессированию ЭОП.

Терапию глюкокортикоидами назначают при субкомпенсации и декомпенсации процесса. Суточная доза глюкокортикоидов зависит от степени выраженности глазных симптомов и составляет от 40 до 80 мг/сут в пересчете на преднизолон. Такую дозу преднизолона дают 10–14 дней до эффекта, затем постепенно снижают в течение 3–4 мес. Малые дозы преднизолона неэффективны.

Широко используется внутривенное введение глюкокортикоидов в высоких дозах (пульс-терапия). Метилпреднизолон вводят от 1 до 8 нед начиная с дозы 1000 мг 3 дня подряд, затем ее уменьшают в 2 раза. После окончания курса пульс-терапии назначают преднизолон внутрь ежедневно с постепенным снижением дозы.

Для купирования симптомов ЭОП с различной эффективностью используют препараты, подавляющие Т-клеточную активность (циклоsporин), блокаторы цитокинов (пентоксифиллин), моноклональные антитела (ритуксимаб), аналоги соматостатина (сандостатин LAR).

При стероидрезистентных формах ЭОП проводят плазмаферез или гемосорбцию.

Симптоматическое лечение ЭОП заключается в назначении антибактериальных капель, искусственной слезы, солнцезащитных очков и обязательно глазной мази на ночь.

Хирургическое лечение

Показания

- Эндокринная миопатия. Оперативное лечение выполняют в целях улучшения функции экстраокулярных мышц (при резкой ретракции верхнего века для восстановления его нормального положения).
- Диплопия. Практически во всех случаях диплопия при ЭОП связана с укорочением мышц, а оперативное вмешательство направлено на восстановление их нормальной длины.
- Изменения со стороны век (ретракция, лагофтальм, птоз, отек и пролапс слезной железы), которые требуют хирургического вмешательства.
- Экспансия ретробульбарной клетчатки, которая приводит к выраженному проптозу с изъязвлением роговицы, подвывиху глазного яблока из глазницы, формированию выраженного косметического дефекта или при развитии компрессионной нейропатии ЗН. Для коррекции перечисленных нарушений можно выполнить декомпрессию глазницы по любой из четырех стенок, но наиболее эффективно удаление стенки соседнего синуса, в которую выходит часть клетчатки.

Дальнейшее ведение

Систематический контроль функции ЩЖ. Офтальмологический контроль через 3–6 мес. Диспансерное наблюдение 1 раз в год при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Тиреотоксический криз — редкий, но опасный для жизни синдром, проявляющийся резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза у больных диффузным или диффузно-узловым токсическим зобом.

Этиология

Строгой зависимости между тяжестью тиреотоксикоза и опасностью кризовой реакции нет. Предвидеть криз трудно, критерии его прогнозирования отсутствуют.

Наиболее часто криз возникает после струмэктомии или терапии радиоактивным йодом. Предположительно криз — результат выброса гормонов под влиянием хирургических манипуляций в сочетании с другими эффектами операционного стресса. Прием лечебной дозы радиоактивного йода чаще провоцирует криз в том случае, если данное мероприятие было проведено без предварительного устранения тиреотоксикоза.

Тиреотоксический криз могут спровоцировать:

- психическая травма и эмоциональный стресс;
- травма, оперативное вмешательство по поводу сопутствующего заболевания (в том числе и у пациентов с недиагностированным тиреотоксикозом);
- присоединение инфекционного процесса;
- диабетический кетоацидоз и гипогликемия;
- внезапное необоснованное прекращение тиреостатической терапии;
- лучевая терапия;
- массивная нагрузка йодом (например, внутривенное введение контрастных веществ при рентгенологическом исследовании);
- грубая пальпация ЩЖ;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- ОНМК.

Патогенез

Выделяют три звена патогенеза.

- Гипертиреозидизм, который может быть связан с различными факторами.
 - ✦ Гипертироксинемия как основной фактор развития тиреотоксического криза.
 - ✦ Относительное и абсолютное повышение уровня свободного T_4 вследствие снижения связывающей способности белков плазмы.
- Относительная НН.
 - ✦ На основании полученных данных о взаимовлиянии гормонов надпочечников и ЩЖ сделано предположение об антагонистических взаимоотношениях между ними и,

как следствие, возможности развития НН у больных тиреотоксикозом.

- ✧ Часто наблюдаемую НН при диффузном токсическом зобе связывают с аутоиммунными процессами.
- ✧ Функциональные возможности коры надпочечников у больных тиреотоксикозом снижены, и (даже при отсутствии НН как таковой) резерв надпочечников может быть превышен при кризе (как и при любом стрессе, в том числе операционном) вследствие гиперметаболизма и неготовности соответствовать возросшим потребностям.
- ✧ Кроме того, при тиреотоксическом кризе происходит изменение метаболизма кортизола в сторону увеличения образования менее активных в биологическом отношении кортизона и тетрагидрокортизона.
- Гиперактивность симпатoadреналовой системы.
 - ✧ Активация симпатoadреналовой системы — один из механизмов быстрой мобилизации защитных сил организма, необходимой при всяком стрессе, хирургическом вмешательстве, а также тиреотоксикозе и т.д.
 - ✧ Тиреоидные гормоны могут повышать реакцию тканей на катехоламины путем влияния на чувствительность адренорецепторов и активность аденилатциклазы.

Диагностика

Течение тиреотоксического криза.

- **Подострая фаза** — период от появления первых признаков до нарушения сознания и развития комы.
- **Острая (коматозная) фаза** развивается через 24–48 ч при неблагоприятном течении подострой фазы, а при бурном развитии тиреотоксического криза — уже через 12–24 ч. Наиболее частые причины летального исхода — острая сердечная, надпочечниковая или печеночная недостаточность.

Анамнез

Характерны острое начало и молниеносное течение, особенно если криз ассоциирован с резекцией ЩЖ, травмой, инфекцией и т.д. Кризы, обусловленные лечением радиоактивным йодом, и спонтанные кризы протекают медленнее. При лечении радиоактивным йодом тиреотоксический криз возникает чаще в конце первой–начале второй недели после приема изотопа.

Физикальное обследование

- **Повышенная потливость в совокупности с гипертермией** без признаков инфекции — ключ к диагностике криза и показание для начала интенсивной терапии.
- **Поражения ЦНС** (метаболическая энцефалопатия: лабильность настроения, чувство тревоги, замешательство вплоть до развития психоза и комы).

- **Поражения сердечно-сосудистой системы.** При синусовой тахикардии и мерцательной аритмии могут возникать признаки ХСН, в том числе у относительно молодых людей (как впервые манифестирующая сердечная патология). В начале криза у большинства пациентов наблюдают систолическую АГ с высоким пульсовым давлением. Снижение объема циркулирующей крови вследствие рвоты, диареи, повышенного потоотделения в последующем приводит к развитию постуральной гипотензии с коллапсом. Это одна из причин летального исхода у пациентов с тиреотоксическим кризом.
- **Желудочно-кишечные проявления:** разлитые боли в животе, гепатомегалия. Поражение печени связано как с застойными явлениями вследствие ХСН, так и с некротическими изменениями (острой желтой атрофией). Появление желтухи — плохой прогностический признак, требующий немедленной терапии.
- **Появление внешних признаков:** увеличение ЩЖ, экзофтальм.

Лабораторные исследования

Можно выполнять одновременно с проводимой терапией (при малейшем подозрении на тиреотоксический криз терапию необходимо начинать немедленно!).

- **Общий анализ крови.** Лейкоцитоз с умеренным сдвигом влево может присутствовать даже без инфекции. Остальные показатели — в пределах нормы.
- **Биохимический анализ крови.**
 - ✦ Умеренная гипергликемия при отсутствии СД. Причина — повышение гликогенолиза.
 - ✦ Выраженная гипохолестеринемия.
 - ✦ Значительное снижение протромбинового индекса (до 35–44%) и фибриногена.
 - ✦ Гипопротеинемия с гиперглобулинемией.
 - ✦ Умеренная гиперкальциемия в результате гемоконцентрации и повышения костной резорбции под влиянием тиреоидных гормонов (уровни других электролитов сыворотки остаются нормальными).
 - ✦ Повышение активности АЛТ и АСТ, уровня билирубина (как следствие печеночной дисфункции).
 - ✦ Увеличение активности ЩФ — следствие повышения костной резорбции и (в ответ на нее) функции остеобластов.
- **Определение тиреоидных гормонов.** Уровни свободных фракций T_3 , T_4 в сыворотке крови повышены. У части пациентов (прежде всего, с системными заболеваниями или сопутствующим диабетическим кетоацидозом) T_3 может быть в пределах нормы, что приводит к развитию синдрома низкого T_3 .

Инструментальные исследования

Характерно повышение показателя 24-часового теста поглощения радиоактивного йода.

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с сердечно-сосудистой недостаточностью и сосудистым кризом у больных тиреотоксикозом;
- пневмонией;
- гастроэнтеритом;
- острым энцефалитом;
- периодическим тиреотоксическим параличом, обусловленным гипокалиемией и потерей мышечных белков;
- эндогенным психозом;
- диабетической, уремической и печеночной комой;
- злокачественной гипертермией (метаболическим ацидозом, гипоксемией и рабдомиолизом, которые менее выражены);
- сепсисом;
- феохромоцитомой;
- острой лекарственной интоксикацией (кокаином, амфетаминами);
- центральным антихолинергическим синдромом;
- алкогольным делирием;
- нейрорептическим злокачественным синдромом.

Неотложная терапия

Проводят в условиях реанимационного отделения. Начинать лечение следует немедленно, уже при первых клинических проявлениях, не ожидая результатов лабораторных исследований.

Снижения уровня циркулирующих гормонов достигают путем подавления:

- синтеза новых гормонов;
- секреции гормонов;
- периферической конверсии тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3).

Для блокирования синтеза тиреоидных гормонов назначают пропилтиоурацил или тиамазол. Парентерально эти препараты не применяют, поэтому больным в коме их назначают через назогастральный зонд. Тиамазол и пропилтиоурацил можно применять и *per rectum*, но при диарее этот путь введения не используют. Доза пропилтиоурацила достигает 1200–1500 мг в сутки (по 200–250 мг каждые 4 ч), доза тиамазола — 120 мг (по 20 мг каждые 4 ч). Пропилтиоурацил обладает также способностью блокировать конверсию T_4 в T_3 , поэтому многие отдают предпочтение этому препарату.

Для ингибирования протеолиза коллоида и предотвращения выброса T_4 и T_3 в кровь назначают (только после назначения антитиреоидных средств!) неорганический йод или лития карбонат. Оптимально применение йода внутрь (в виде раствора Люголя

или насыщенного раствора калия йодида по 8 капель каждые 6 ч) или парентерально. Раннее назначение поддерживающей терапии внутривенной инфузией натрия йодида (0,5–1,0 г каждые 12 ч) возможно, если приготовить стерильный раствор *ex tempore*.

В качестве препаратов йода можно применять рентгеноконтрастные вещества (иподат[®]). После насыщающей дозы в 3 г иподат[®] назначают внутрь по 1 г в день в сочетании с тиреостатиками.

Если йод назначают в сочетании с полной дозой анти tireоидных препаратов, происходит быстрое снижение уровня сывороточного T_4 и нормализация его в течение 4–5 дней.

Лития карбонат — альтернативное средство для ингибирования выброса тиреоидных гормонов при аллергии на йод. Его можно применять и у пациентов с серьезными токсическими реакциями на пропилтиоурацил или тиамазол (агранулоцитоз в анамнезе). Карбонат лития назначают по 300 мг каждые 6 ч с последующей коррекцией дозы для поддержания уровня лития в плазме на уровне 1 мEq/л (1 ммоль/л).

Для снижения уровня гормонов в крови применяют перитонеальный диализ или плазмаферез.

Некоторый эффект возможен при назначении колестирамина (холестирамина[▲]).

Для уменьшения гиперактивности симпатoadrenalовой системы применяют β -адреноблокаторы. Чаще назначают пропранолол внутрь по 20–40 мг каждые 6 ч. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 80–120 мг каждые 6 ч. Внутривенное введение (начальная доза 0,5–1,0 мг) необходимо производить с большой осторожностью: медленно, с мониторингом сердечной деятельности. При необходимости через несколько часов может быть введена доза 2–3 мг в течение 10–15 мин. Пропранолол уменьшает основные эффекты катехоламинов, снижает периферическую конверсию T_4 в T_3 .

У лиц с тяжелыми органическими сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пожилых лиц с выраженным атеросклерозом применение резерпина и β -адреноблокаторов не рекомендуют. Если использование указанных препаратов у больных с опасностью развития сердечно-сосудистой недостаточности необходимо, их дозы уменьшают. Для усиления сократительной способности миокарда целесообразно сочетать их назначение с внутривенным введением сердечных гликозидов.

Купирование относительной надпочечниковой недостаточности

Назначают глюкокортикоиды, обладающие, кроме того, способностью ингибировать периферическую конверсию T_4 в T_3 . Гидрокортизон вводят внутривенно в дозе 50–100 мг каждые 6 ч, возможно применение дексаметазона по 5 мг каждые 12 ч. Длительность терапии глюкокортикоидами обычно составляет несколько дней.

Симптоматическая терапия

Цель — устранение гипоксии, гипертермии, дегидратации.

Гипертермию купируют жаропонижающими (парацетамолом, но не салицилатами, поскольку последние способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию). Полезно также наружное охлаждение (алкогольные губки, лед, охлаждающие компрессы).

Потеря жидкости вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты и поноса должна быть немедленно компенсирована для предупреждения сосудистого коллапса. У пожилых пациентов возможны заболевания, сопровождающиеся ХСН, поэтому возмещение жидкости у них необходимо проводить с осторожностью. Внутривенное введение 10% раствора декстрозы и растворов электролитов помогает восстановить истощенные запасы гликогена печени и купировать гиперкальциемию. В инфузионные растворы рекомендуют добавлять витамины.

При лечении ХСН применяют стандартные средства, включая дигоксин и диуретики. Дигоксин назначают в дозах, рекомендуемых для больных с тяжелым тиреотоксикозом, то есть несколько превышающих обычные. При артериальной гипотензии, не купируемой регидратацией, может потребоваться вазопрессорная и антиаритмическая терапия.

На фоне интенсивной комплексной терапии улучшение состояния больного наступает через 24–30 ч. Лечение продолжают до полного устранения всех симптомов и метаболических расстройств, обычно в течение 7–10 дней.

Профилактика

- Своевременная диагностика и рациональное лечение тиреотоксикоза.
- Отказ от плановых оперативных вмешательств по поводу сопутствующих заболеваний у больных с декомпенсированным тиреотоксикозом.
- Проведение радикального оперативного лечения тиреотоксикоза лишь после максимально возможной медикаментозной компенсации (в идеале — до достижения эутиреоидного состояния).
- Лечение радиоактивным йодом, как и оперативное, следует проводить на фоне компенсации тиреотоксикоза. После приема изотопа рекомендуют продолжать прием тиамазола в течение 3–4 нед для предупреждения обострения заболевания.

ГИПОТИРЕОИДНАЯ КОМА

Гипотиреоидная кома — ургентное, крайне тяжелое состояние в исходе длительного декомпенсированного гипотиреоза.

Этиология

Обычно развивается у пациентов с длительно текущим некомпенсированным гипотиреозом под влиянием провоцирующих факторов:

- переохлаждения;
- интоксикации;
- травмы;
- ИМ, ОНМК;
- наркоза, анестезии;
- хирургических вмешательств, кровотечений;
- инфекционных заболеваний;
- употребления алкоголя;
- стрессовых ситуаций.

У пациентов, получающих лечение тиреоидными гормонами, причинами могут быть:

- неадекватность дозы тиреоидных гормонов;
- резкое уменьшение суточной дозы или самостоятельное прекращение приема тиреоидных гормонов;
- невозможность приема препаратов внутрь (например, при рвоте на фоне инфекционного заболевания);
- прием лекарств с истекшим сроком годности.

Патогенез

Принципиальным фактором считают угнетение дыхательного центра, поддерживаемое гиперкапнией, приводящее к урежению дыхания. Ухудшение функции дыхательной мускулатуры и ожирение могут еще более усиливать гиповентиляцию. Дыхательная функция может быть нарушена и в результате плеврального выпота или асцита, уменьшения легочного объема, макроглоссии и отека (микседемы) носоглотки и глотки, которые снижают эффективность проводимости дыхательных путей.

Угнетение дыхательной функции приводит к альвеолярной гиповентиляции и прогрессированию гипоксемии, и, как крайнее проявление, к гиперкапническому наркозу и коме.

Артериальная гипотония может развиваться в результате снижения объема циркулирующей крови, она может быть рефрактерна к лечению вазопрессорами, если не будут назначены тиреоидные гормоны.

Клиническая картина

Длительно текущий некомпенсированный гипотиреоз часто не имеет четких клинических проявлений, развивается медленно и протекает под масками других заболеваний. Поскольку гипотиреоидная кома чаще развивается у пациентов пожилого возраста преимущественно в холодное время года, клинические симптомы заболевания воспринимают как естественные возрастные изменения организма. Кроме того, скудность субъективных данных,

нечеткие проявления гипотиреоза и полиморбидность, характерные для заболеваний пожилых людей, также не позволяют своевременно установить правильный диагноз. Крайне затруднителен диагноз гипотиреоидной комы и при отсутствии анамнестических сведений о гипотиреозе.

Развитию гипотиреоидной комы предшествует прекоматозное состояние, резко утяжеляются все симптомы гипотиреоза: выраженная сухость кожи, редкие волосы, осиплость голоса, периорбитальный и плотный отек конечностей, макроглоссия, замедление глубоких сухожильных рефлексов, гипотермия. Утяжеление клинических проявлений, как правило, происходит постепенно в течение нескольких недель или месяцев.

Специфические клинические симптомы гипотиреоидной комы — нарушение толерантности к холоду и гипотермия (ректальная температура $<36^{\circ}\text{C}$) практически у всех пациентов, часто это первый клинический симптом. При присоединении интеркуррентного инфекционного заболевания температура тела может быть субфебрильной.

Другие симптомы — нарастающая сонливость, отсутствие словесного контакта, гипорефлексия. Характерно нарастающее угнетение ЦНС от заторможенности и дезориентации до комы.

Состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется прогрессирующей брадикардией и артериальной гипотонией.

Характерный признак — гипотиреоидный полисерозит с накоплением жидкости в плевральной, перикардиальной и брюшной полостях.

Часто возникают острая задержка мочи и быстрая динамическая или механическая кишечная непроходимость, нередко желудочно-кишечные кровотечения.

Течение гипотиреоидной комы может осложняться тяжелой гипогликемией.

Без адекватного лечения происходит дальнейшее падение температуры тела и АД, урежение дыхания и уменьшение ЧСС, нарастают гиперкапния и гипоксия, прогрессирует снижение сократительной способности миокарда, может развиваться атония мочевого пузыря с острой задержкой мочи. Гипоксия мозга сопровождается нарушением функции жизненно важных центров ЦНС, возможно появление судорог. Непосредственной причиной смерти обычно является прогрессирующая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Декомпенсация тяжелого гипотиреоза сопровождается нарушениями когнитивных функций (включая внимание, концентрацию, память, ориентацию и восприятие), прогрессирующими в условиях нарастающего дефицита тиреоидных гормонов. В дальнейшем на фоне выраженной сонливости развивается спутанность сознания. Изредка возникают острые психозы, не имеющие специфических черт, имитирующие параноидный или аффективный психоз.

Описаны следующие варианты нетипичной клинической картины декомпенсированного гипотиреоза (часто такие больные вначале наблюдаются у психиатров):

- микседематозный делирий, или так называемая микседема сумасшедших, проявляющаяся острым психозом на фоне тяжелых расстройств памяти и мышления;
- гипотиреоидная кома под маской стволового инсульта;
- состояние, напоминающее нейрогенную, ротофарингеальную дисфагию;
- нарушения психики, включая расстройства мышления, изменения личности, неврозы и психозы.

Диагностика

Неотложные мероприятия по диагностике гипотиреоидной комы необходимо проводить всем пациентам в ослабленном, сонолентном или бессознательном состоянии с гипонатриемией, особенно в сочетании с гипотермией и гиповентиляцией.

Анамнез

Могут иметь место сведения о предшествующем заболевании ЩЖ, терапии радиоактивным йодом, тиреоидэктомии или терапии гормонами ЩЖ, которая была необоснованно прервана.

Физикальное обследование

Следует обратить внимание на послеоперационный рубец на шее, непальпируемую ЩЖ или зоб. Также могут быть обнаружены:

- изменения кожных покровов (выраженная сухость кожи, крайне бледный, восковой или желтушный оттенок кожи, выраженный гиперкератоз локтей и пяток, выпадение волос на голове);
- изменения дыхательной системы (уменьшение частоты дыхательных движений, сниженная экскурсия легких, застойные хрипы в легких);
- изменения сердечно-сосудистой системы (брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, увеличение размеров сердца, очень глухие тоны сердца, периорбитальный отек, плотный отек конечностей);
- общие симптомы (осиплость голоса, увеличение языка, замедление глубоких сухожильных рефлексов, гипотермия).

Лабораторные исследования

- **Гормональные исследования:** свободные фракции T_3 и T_4 существенно снижены (основание для начала неотложной терапии), содержание ТТГ в большинстве случаев значительно повышено ($>15-20$ мкМЕ/мл). Резкое повышение содержания ТТГ также может указывать на длительно существующий некомпенсированный гипотиреоз, однако в случае вторичного гипотиреоза содержание ТТГ принципиального значения не имеет.

- **Общий анализ крови:** анемия, лейкопения.
- **Биохимический анализ крови:** гипонатриемия, гипохлоремия, гипогликемия, повышение концентрации креатинина, липидов, активности креатининфосфокиназы, трансаминаз.
- Исследование кислотно-щелочного баланса: гипоксия, гиперкапния, ацидоз.

Инструментальные исследования

- **ЭКГ:** синусовая брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение и инверсия зубца *T*, депрессия сегмента *ST*.
- **ЭхоКГ:** кардиомегалия, дилатация желудочков, перикардальный выпот, сниженная сердечная сократимость, снижение ударного и минутного объема.

Дифференциальная диагностика

Результаты гормонального исследования помогают дифференцировать синдромосходные состояния.

Изолированное снижение концентрации свободного T_3 , не связанное с тиреоидной патологией, можно наблюдать при острых и хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, заболеваниях печени, почек, сердца, коматозных состояниях различной этиологии, однако в этих случаях концентрация ТТГ и свободного T_4 будет в пределах нормы.

Неотложная терапия

Ввиду потенциально высокой смертности всех пациентов следует помещать в блок интенсивной терапии (реанимационное отделение), где необходимо проводить тщательное мониторирование состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, центрального венозного и давления в легочной артерии, температуры тела (лучше ректальной), психического статуса, состояния электролитного баланса.

Введение тиреоидных гормонов. Внутривенный путь введения сопровождается быстрым повышением концентраций тиреоидных гормонов (в среднем через 3–4 ч) до субнормальных показателей, дальнейшее медленное увеличение содержания гормонов происходит в течение 5–7 дней. В первые сутки левотироксин натрия вводят внутривенно капельно в дозе 300–1000 мкг/сут, в дальнейшем применяют поддерживающие дозы — 75–100 мкг/сут.

При улучшении самочувствия больного, при появлении возможности самостоятельного приема препарата осуществляют переход на прием внутрь.

При отсутствии растворов левотироксина натрия для парентерального введения больного в бессознательном состоянии препарат вводят через желудочный зонд.

При приеме левотироксина натрия внутрь, несмотря на медленное повышение концентраций тиреоидных гормонов в крови, клиническое улучшение наблюдают уже через 24–72 ч.

В связи с некоторой отсроченностью клинических эффектов левотироксина натрия на протяжении первых суток возможно введение лиотиронина (трийодтиронина*) в малых дозах (20–40 мкг) внутривенно или через желудочный зонд (100 мкг исходно, затем по 25–50 мкг каждые 12 ч). Лиотиронин дает более быстрые метаболические эффекты и активнее воздействует на ЦНС. ИБС — противопоказание для применения лиотиронина, в этом случае назначают малые дозы левотироксина натрия (50–100 мкг/сут).

Необходимо подчеркнуть, что чем тяжелее состояние больного, тем меньшие начальные дозы тиреоидных гормонов следует использовать.

Введение глюкокортикоидов предшествует или его проводят одновременно с введением тиреоидных гормонов. Внутривенно капельно каждые 6 ч вводят 50–100 мг/сут гидрокортизона. Через 2–4 дня в зависимости от динамики клинической симптоматики дозу глюкокортикоидов постепенно уменьшают.

Противошоковые мероприятия. Вводят плазмозаменители, 5% раствор глюкозы, солевые растворы; общий объем не должен превышать 1 л в сутки во избежание перегрузки миокарда и нарастания гипонатриемии. Последняя устраняется по мере увеличения концентрации тиреоидных гормонов. При гипогликемии вводят 20–30 мл 40% раствора глюкозы внутривенно болюсно.

Согревание больного. Рекомендуют пассивное согревание (повышение комнатной температуры на один градус в час, обертывание одеялами). Активное согревание больного противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики в результате быстрой периферической вазодилатации с развитием коллапса и аритмий.

Оксигенотерапию (иногда ИВЛ) необходимо проводить всем больным в целях устранения респираторного ацидоза в течение нескольких дней.

Лечение сопутствующих заболеваний, спровоцировавших развитие гипотиреоидной комы или развившихся на ее фоне

Следует избегать назначения седативных средств даже при возбуждении больного, которое купируют тиреоидными гормонами.

Терапия только тиреоидными гормонами без коррекции прочих метаболических расстройств неадекватна.

Дальнейшее ведение

После вывода из критического состояния пациента необходимо перевести на терапию тиреоидными гормонами внутрь (см. «Лечение гипотиреоза» в разделе «Синдром гипотиреоза»).

Нейроэндокринные заболевания

ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА

Инциденталомы гипофиза (от англ. *incidental* — «случайный») — объемное образование гипофиза, случайно выявленное при МРТ или КТ, не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции (см. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза»).

СИНДРОМ ПУСТОГО ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Синдром пустого турецкого седла — комплекс нейроэндокринных, неврологических и нейроофтальмологических нарушений, развивающийся у лиц с пролабированием мозговых оболочек в полость турецкого седла и расплыванием гипофиза по его дну и стенкам.

Симптом пустого турецкого седла — диагностированное при КТ или МРТ пролабирование мозговых оболочек в полость турецкого седла, повлекшее существенное уменьшение вертикального размера гипофиза (<3 мм), но не сопровождающееся какой-либо клинической симптоматикой.

Классификация

По этиологическому признаку.

- **Первичный** — без видимых предшествующих заболеваний гипофиза.
- **Вторичный** — вследствие сокращения размеров или разрушения гиперплазированного гипофиза (или опухоли гипофиза) после операции или облучения, медикаментозного лечения агонистами дофаминовых рецепторов или аналогами соматостатина, после кровоизлияния в опухоль гипофиза или после других заболеваний.

Этиология и патогенез

Обязательное условие формирования синдрома — недостаточность диафрагмы, которая может быть не только анатомической (врожденной), но и приобретенной.

В период эндокринной перестройки в пубертатном возрасте, при беременности и других физиологических состояниях происходит транзиторная гиперплазия гипофиза и его ножки. Изменения гипофизарных структур можно наблюдать и при отсутствии адекватной ЗГТ по поводу первичной гиподисфункции периферических эндокринных желез, при длительном приеме контрацептивов и т.п. Избыточное давление на диафрагму, увеличение гипофиза и его ножки с последующей их инволюцией ведет к истончению диафрагмы и увеличению ее отверстия.

Повышенное внутричерепное давление (например, при черепно-мозговой травме, опухолях головного мозга и нейроинфекциях) также увеличивает риск расширения отверстия диафрагмы турецкого седла.

Недостаточность диафрагмы, особенно в условиях повышенного внутричерепного давления, приводит к тому, что мягкие мозговые оболочки распространяются в полость турецкого седла, вызывают уменьшение вертикального размера гипофиза и прижимают его ко дну и/или к стенкам седла. Физиологические перепады давления спинномозговой жидкости деформируют гипофиз и могут приводить к постепенному расширению турецкого седла. Формирование синдрома пустого турецкого седла может также происходить за счет расширения гипофизарной цистерны при уменьшении объема гипофиза вследствие вышеперечисленных причин.

Причина эндокринных расстройств при синдроме пустого турецкого седла — нарушение гипоталамического контроля над гипофизом в результате изменения нормальной анатомии структур головного мозга, расположенных в хиазмально-селлярной области, а не компрессия клеток гипофиза, которые продолжают функционировать даже при значительной гипоплазии.

Причина зрительных нарушений — излишнее натяжение ЗН и их перекреста вследствие нарушения анатомических взаимоотношений (при смещении ножки гипофиза хиазмы в полость турецкого седла) или недостаточность кровоснабжения хиазмы.

Клиническая картина

Вариабельна и динамична: периодические спонтанные ремиссии, сменяемость одного симптома другим.

- **Неврологические симптомы** (усугубляются на фоне острой или хронической стрессовой ситуации):
 - ✧ головная боль — самый частый симптом, не имеет четкой локализации и изменяется от легкой до выраженной, почти постоянной);
 - ✧ вегетативные нарушения (приступы озноба, скачки АД, кардиалгии, одышка и чувство нехватки воздуха, чувство страха, спастические боли в животе, в конечностях, подъемы температуры тела до субфебрильного уровня без связи с инфекционными и/или вирусными заболеваниями, могут отмечаться синкопальные состояния);

- ◇ эмоционально-личностные и мотивационные расстройства.
- **Эндокринные нарушения** (гипо- или гиперсекреция различных гормонов гипофиза):
 - ◇ гиперпролактинемия — вызывает расстройства половой функции у мужчин и женщин;
 - ◇ частичный или тотальный гипопитуитаризм (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма»);
 - ◇ синдромы гиперсекреции гипофизарных гормонов (при болезни Иценко–Кушинга и акромегалии);
 - ◇ симптомы несахарного диабета и метаболических нарушений (см. «Ожирение и метаболический синдром»).
- **Зрительные нарушения** (зависят от ликвороциркуляции в арахноидальных пространствах и кровоснабжения хиазмально-зрительного пути):
 - ◇ ретробульбарные боли, сопровождаемые слезотечением, диплопией, фотопсиями, затуманиванием;
 - ◇ снижение остроты зрения;
 - ◇ изменения полей зрения (битемпоральные гемианопсии, центральные и парацентральные скотомы, реже квадрантные и биназальные гемианопсии);
 - ◇ отек и гиперемия диска ЗН.

Иногда наблюдают сочетание синдрома пустого турецкого седла с микроаденомами гипофиза (пролактиномами, соматотропиномами, кортикотропиномами). В таких случаях клиническая картина соответствует гипофизарным нарушениям, связанным с гормональной активностью опухоли гипофиза.

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

Первичный синдром можно заподозрить, если были черепно-мозговые травмы, у женщин — длительный прием пероральных контрацептивов, больше трех беременностей.

Вторичный синдром — после перенесенного нейрохирургического и/или лучевого лечения по поводу опухоли гипофиза, кровоизлияния в гипофиз.

Лабораторные исследования

Гормональный анализ крови. При отсутствии жалоб и симптомов, указывающих на эндокринное заболевание, достаточно определить содержание свободного T_4 . При выраженной клинической картине (гипопитуитаризме, несахарном диабете и т.д.) проводят более детальное обследование.

Инструментальные исследования

МРТ и КТ головного мозга: спинномозговая жидкость определяется в полости седла; гипофиз обычно сдвинут к задней или нижней стенке седла, его вертикальный размер менее 3 мм.

МРТ позволяет выявить косвенные признаки внутричерепной гипертензии — расширение желудочков и ликворосодержащих пространств.

Проводят рентгенографию черепа (прицельно области турецкого седла).

Дифференциальная диагностика

Эндокринные, зрительные и неврологические нарушения для постановки диагноза требуют уточнения состояния хиазмально-селлярной области, с этой целью проводят МРТ головного мозга.

Лечение

Цель

Коррекция эндокринных, зрительных, неврологических нарушений.

Медикаментозное лечение

- Соответствующее медикаментозное лечение эндокринных нарушений.
- Обезболивающая терапия, симптоматическое лечение вегетативных расстройств при неврологической симптоматике (по согласованию с невропатологом).
- Медикаментозная коррекция внутричерепной гипертензии нецелесообразна.

Хирургическое лечение

Показания:

- провисание зрительного перекреста в отверстие диафрагмы турецкого седла со сдавлением зрительных нервов;
- ликворея — просачивание спинномозговой жидкости через истонченное дно турецкого седла.

Операция — трансфеноидальная фиксация хиазмы (хиазмолексия), тампонада турецкого седла.

СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Синдром гиперпролактинемии — избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. В большинстве случаев сопровождается нарушением функции репродуктивной системы у мужчин и женщин.

Классификация

По И.И. Дедову, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцовой (2001).

- Гиперпролактинемический гипогонадизм.
 - ◇ Прولاктиномы.
 - Макроаденомы.
 - Микроаденомы.
 - ◇ Идиопатическая гиперпролактинемия.
- Гиперпролактинемия в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями.

- ◇ Гормонально-активные аденомы гипофиза.
- ◇ Гормонально-неактивные опухоли и псевдоопухоли sellarной и parasellarной областей.
- ◇ Синдром пустого турецкого седла.
- ◇ Системные заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис, туберкулез и др.).
- ◇ Патология сосудов головного мозга.
- ◇ Лучевые, хирургические и другие травмирующие воздействия.
- ◇ Лимфоцитарный гипофизит.
- Симптоматическая гиперпролактинемия.
 - ◇ Поражение периферических эндокринных желез.
 - ◇ Медикаментозная гиперпролактинемия.
 - ◇ Нервно-рефлекторная гиперпролактинемия.
 - ◇ Почечная, печеночная недостаточность.
 - ◇ Наследственные заболевания.
 - ◇ Алкогольная гиперпролактинемия.
 - ◇ Психогенная гиперпролактинемия.
 - ◇ Гиперпролактинемия профессиональных спортсменов.
- Внегипофизарная продукция пролактина.
- Бессимптомная гиперпролактинемия (макропролактинемия).
- Сочетанные формы.

Этиология

- Заболевания гипоталамуса:
 - ◇ опухоли (краниофарингиома, герминома, гамартома, глиома, опухоль III желудочка мозга, метастазы);
 - ◇ инфильтративные заболевания (гистиоцитоз X, саркоидоз, туберкулез);
 - ◇ псевдоопухоль мозга;
 - ◇ артериовенозные пороки;
 - ◇ облучение гипоталамической зоны;
 - ◇ повреждение ножки гипофиза.
- Заболевания гипофиза:
 - ◇ пролактинома;
 - ◇ смешанная аденома (СТГ-, пролактинсекретирующая);
 - ◇ аденомы гипофиза (СТГ-, или ТТГ-, или гонадотропинсекретирующие, гормонально-неактивные аденомы);
 - ◇ синдром пустого турецкого седла;
 - ◇ аневризма внутренней сонной артерии;
 - ◇ хроническая внутричерепная гипертензия;
 - ◇ краниофарингиома;
 - ◇ интраселлярная киста;
 - ◇ киста кармана Ратке;
 - ◇ интраселлярная герминома;
 - ◇ интраселлярная менингиома.

- Другие заболевания:
 - ✧ первичный гипотиреоз;
 - ✧ СПКЯ;
 - ✧ хронический простатит;
 - ✧ ХПН;
 - ✧ хроническая печеночная недостаточность;
 - ✧ ВДКН;
 - ✧ эстрогенпродуцирующие опухоли;
 - ✧ фенилкетонурия;
 - ✧ вирус *Herpes zoster*;
 - ✧ некоторые формы шизофрении, эпилепсия, панические расстройства.
- Применение различных фармакологических препаратов (табл. 13-1).

Таблица 13-1. Фармакологические препараты, повышающие секрецию пролактина

Показание к назначению препарата	Степень воздействия	Основная характеристика	Механизм действия
<i>Шизофрения</i>			
Галоперидол	Активный стимулятор длительного действия	Нейролептик	Блокатор D ₂ -рецепторов дофамина
Перфеназин	Умеренный стимулятор	Нейролептик	Блокатор D ₂ -рецепторов дофамина
Рisperидон	Активный стимулятор	Атипичный нейролептик	Антагонист H ₂ -рецепторов гистамина и D ₂ -рецепторов дофамина
<i>Депрессия</i>			
Моклобемид	Стимулятор короткого действия	Ингибитор моноаминоксидазы	Стимулятор продукции серотонина
Дезимипрамин	Стимулятор короткого действия	Антидепрессант	Ингибитор обратного захвата серотонина
Пароксетин	Стимулятор отсроченного действия	Антидепрессант	Ингибитор обратного захвата серотонина
<i>Хроническая боль</i>			
Морфин	Стимулятор короткого действия	Альгетик	Агонист μ-опиоидных рецепторов
Спирадолин	Умеренный стимулятор	Антиноцицептивный препарат	Агонист μ-опиоидных рецепторов
<i>Сердечно-сосудистая патология</i>			
Верапамил	Стимулятор постоянного действия	Блокатор кальциевых каналов	Супрессор продукции дофамина
Метилдопа	Стимулятор короткого действия	Гипотензивный препарат	Ингибитор ДОФА-декарбоксилазы

Окончание табл. 13-1

Резерпин	Умеренный стимулятор постоянного действия	Гипотензивный препарат	Истощает запасы дофамина в ЦНС
<i>Патология ЖКТ</i>			
Метоклопрамид	Активный стимулятор быстрого действия	Противорвотный препарат	Антагонист D ₂ -рецепторов дофамина
Домперидон	Умеренный стимулятор	Прокинетик	Антагонист D ₂ -рецепторов дофамина
<i>Контрацепция</i>			
Эстроген-содержащие препараты	Активные стимуляторы	Контрацептивы	Активаторы экспрессии гена пролактина, истощают запасы дофамина в ЦНС

Диагностика

Клиническая картина

Основные проявления:

- нарушение репродуктивной функции;
- неврологическая симптоматика (при макроаденомах);
- психоэмоциональные расстройства;
- эндокринно-обменные изменения (нарушения жирового и углеводного обмена, патология метаболизма костной ткани).

Нарушение репродуктивной функции представлено симптомами гипогонадизма.

У женщин:

- аменорея (первичная, вторичная);
- опсоменорея;
- олигоменорея;
- ановуляция;
- укорочение лютеиновой фазы.

Время наступления менархе у многих пациенток несколько запаздывает, и в дальнейшем менструации могут быть нерегулярными. Дебют нарушений менструального цикла нередко совпадает с началом половой жизни, отменой пероральных контрацептивов, прерыванием беременности, родами, окончанием грудного вскармливания, введением внутриматочных контрацептивов или оперативным вмешательством.

Бесплодие — одна из основных причин обращения к врачу. При гинекологическом осмотре, как правило, отмечают гипоплазию матки.

Галакторея (выделение молокоподобной жидкости из молочных желез) — первый симптом заболевания только у 20% больных, у еще меньшего количества — основная жалоба. Степень галактореи колеблется от обильных спонтанных выделений до единичных капель при сильном надавливании на железу. Выраженность галактореи оценивают по следующей шкале:

- (+) — единичные капли при сильном надавливании;
- (++) — обильные капли при сильном надавливании;
- (+++) — спонтанное отделение молока.

Галакторея может отсутствовать даже при значительном повышении содержания пролактина.

Нередко наблюдают инволютивные изменения молочных желез и фиброзно-кистозную мастопатию. Возникновение этих патологий обусловлено как эстрогенной недостаточностью, так и дефицитом прогестерона.

Наиболее полная клиническая форма заболевания — сочетание аменореи, бесплодия и молокоподобных выделений из молочных желез — чаще встречается у пациенток с пролактиномами. При ином генезе отмечают нарушения менструального цикла (чаще по типу опсоменореи) либо неполноценность лютеиновой фазы; обращает на себя внимание обилие жалоб вегетативного характера.

У мужчин:

- бесплодие;
- снижение либидо и потенции;
- гинекомастия и галакторея (редко).

Неврологическая симптоматика возникает преимущественно при опухолевом генезе заболевания. Пациенты жалуются на головные боли, как правило, постоянного характера (вследствие давления опухоли на диафрагму турецкого седла, иннервируемую тройничным нервом; распространения опухоли в кавернозные синусы, где проходят I и II ветвь тройничного нерва; в результате синусита). При супраселлярном росте аденомы гипофиза типичны нарушения зрения по типу битемпоральной гемианопсии. Битемпоральные скотомы диагностируют преимущественно при быстро растущих опухолях и переднем положении перекреста ЗН.

Паралич III, IV, V, VI пары черепных нервов возможен при латеральном распространении опухоли и прорастании ее в кавернозные синусы. Клинические проявления этого осложнения: офтальмоплегия, диплопия и птоз. Аденомы с инфраселлярным ростом вызывают ликворею и воспалительный процесс в клиновидной пазухе, хотя иногда при таком типе инвазии неврологическая симптоматика отсутствует.

Апоплексия гипофиза (острый геморрагический инфаркт гипофиза) в ряде случаев бывает первым клиническим проявлением пролактиномы. Приступ сопровождается внезапной острой головной болью, тошнотой, рвотой, офтальмоплегией, острой гипофизарной недостаточностью и помрачением сознания, а также менингеальными симптомами.

Психоэмоциональные расстройства при гиперпролактинемии:

- астения;
- частые изменения настроения с тенденцией к гипотимии;
- сужение круга интересов;
- психонегативные нарушения;

- замедление ассоциативного процесса;
- нарушения внимания и памяти.

В ряде случаев развивается специфический психоэндокринный синдром: повышенная раздражительность, тревожность; склонность к депрессивным и психовегетативным реакциям; эмоциональная лабильность; стеничность при выполнении узконаправленной деятельности; пониженная толерантность и аутизм; психосоциальная дезадаптация.

Типичное проявление заболевания — инсулинорезистентность. Часто отмечают увеличение массы тела. Возможны изменения липидного состава крови (повышение содержания атерогенных фракций липидов).

У больных репродуктивного возраста при длительной некорригируемой гиперпролактинемии снижается МПКТ и развивается остеопения либо остеопороз (потери МПКТ могут достигать 3,8% в год).

Диагностический алгоритм

Лабораторно-инструментальное обследование:

- подтверждение гиперпролактинемии;
- ◇ определение функционального состояния ЩЖ;
- исключение симптоматических форм заболевания:
 - ◇ СПКЯ;
 - ◇ печеночной и почечной недостаточности;
 - ◇ нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний и т.д.;
 - ◇ физиологической гиперпролактинемии (беременности, грудного вскармливания и др.);
 - визуализация гипоталамо-гипофизарной области;
 - уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (изучение состояния углеводного и жирового обмена, костной ткани и т.д.).

Лабораторные исследования

У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке не превышает 20 нг/мл (600 мкЕД/мл), у мужчин — 15 нг/мл (450 мкЕД/мл). При оценке показателей гормона в случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕД/мл) целесообразны повторные (дву- и трехкратные) исследования во избежание ошибочных заключений, поскольку уже сама манипуляция по забору крови как стресс-фактор становится причиной умеренной гиперпролактинемии.

Учитывая суточные колебания уровня гормона, забор крови рекомендуют проводить в 9–11 ч утра, поскольку в более ранние часы может сохраняться обусловленный сном повышенный уровень пролактина.

Вероятность опухолевого генеза гиперпролактинемии увеличивается при значениях пролактина более 2000–3000 мкЕД/мл.

У больных с явными клиническими проявлениями заболевания основная форма гормона — пролактин с молекулярной массой 23 кДа. Одной из причин несоответствия между выраженностью

клинической картины заболевания и содержанием пролактина в крови (например, стойкая бессимптомная гиперпролактинемия) может быть феномен макропролактинемии (конгломераты молекул пролактина гормонально-неактивны).

Для определения причины гиперпролактинемии функциональные пробы (с метоклопрамидом и тиролиберинем) в настоящее время не используют, так как доказана их низкая информативность.

Инструментальные исследования

Основной метод — **МРТ головного мозга**. КТ используют в случае невозможности проведения МРТ.

Для уточнения состояния матки и яичников проводят **УЗИ малого таза**.

Критерий постановки диагноза идиопатической гиперпролактинемии — стойкое повышение содержания пролактина в крови при отсутствии явной патологии гипофиза.

Лечение

При первичном гиперпролактинемическом гипогонадизме метод выбора — медикаментозная терапия агонистами дофамина. Реже при пролактиномах возникает необходимость оперативного вмешательства либо лучевой терапии (см. «Пролактинома»). Хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозную терапию проводят длительно, иногда пожизненно. Дофаминомиметики не только помогают достичь нормопролактинемии, но и обладают антимитотическим эффектом.

При ином генезе повышения продукции пролактина используют патогенетическую терапию основного заболевания.

При феномене макропролактинемии лечение не требуется.

В период определения оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина измеряют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 6 мес.

При идиопатической форме гиперпролактинемии, когда существует возможность ремиссии, целесообразно ежегодно отменять препараты (на 1–2 мес), контролируя при этом уровень пролактина в крови и отслеживая симптоматику. При опухолевом генезе заболевания плановая отмена препаратов возможна 1 раз в 2 года.

При пролактиномах необходимо ежегодно проводить МРТ головного мозга.

В случае наступления беременности агонисты дофамина отменяют.

При отсутствии опухоли тактика наблюдения за беременностью и ведение родов обычные, грудное вскармливание разрешено. Вопрос о необходимости возобновления терапии решают после завершения периода кормления.

Критерии эффективности лечения:

- нормализация концентрации пролактина;
- восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста;
- отсутствие роста пролактином при ежегодной МРТ головного мозга.

СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА (У ВЗРОСЛЫХ)

Гипофизарная недостаточность, гипоталамо-гипофизарная недостаточность, гипопитуитаризм — заболевание, обусловленное частичным или полным нарушением секреции тропных гормонов в аденогипофизе и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы.

Код МКБ-10

E23.0. Гипопитуитаризм.

Профилактика

Заключается в адекватном своевременном лечении состояний, в результате которых может развиваться гипопитуитаризм.

В том числе быстрое восстановление объема циркулирующей крови в случае массивного послеродового кровотечения в целях профилактики послеродового ишемического некроза гипофиза (синдром Шиена).

Скрининг

Проводят исследование функций гипоталамо-гипофизарной системы у лиц с анатомическими нарушениями гипофиза и/или гипоталамуса, а также после воздействий, которые могли бы вызвать повреждение этих функций.

- Пациенты с гипоталамо-гипофизарными новообразованиями.
- Пациенты с инфильтративными заболеваниями головного мозга или гипофиза.
- Лица, перенесшие лучевую терапию по поводу негипофизарных новообразований с облучением головы (гипофиза).
- Пациенты после тяжелой травмы головного мозга.
- Больные после нейрохирургического вмешательства по поводу макроаденомы или других новообразований гипофиза.
- Пациенты с апоплексией гипофиза в анамнезе.
- Пациенты с массивной кровопотерей в родах и послеродовой артериальной гипотензией.

Классификация

- По этиологии.
 - ◇ Первичный — вследствие непосредственного разрушения/удаления клеток аденогипофиза.

- ◇ Вторичный — в результате анатомических и функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарных взаимоотношений и ослабления регулирующего влияния гипоталамуса на функции гипофиза.
- По клиническим проявлениям.
 - ◇ Изолированный — нарушение только одной тропной функции гипофиза.
 - ◇ Частичный (парциальный) — выпадение двух и более тропных функций гипофиза, но не всех.
 - ◇ Пангипопитуитаризм — поражение всех тропных функций гипофиза.

Этиология и патогенез

Первичный гипопитуитаризм развивается вследствие повреждения самих гипофизарных клеток после лучевого, аутоиммунного или иного воздействия. Патогенетическим фактором развития гипопитуитаризма служит также повышение внутричерепного давления непосредственно в полости турецкого седла.

Клинические проявления недостаточности тропных гормонов гипофиза возникают, если повреждено не менее 70–75% клеток аденогипофиза. Признаки пангипопитуитаризма развиваются в тех случаях, когда разрушено не менее 90% клеток.

Вторичный гипопитуитаризм обусловлен ослаблением гипоталамического контроля над функциями гипофиза. Рилизинг-гормоны контролируют не только функциональную, но и пролиферативную активность клеток аденогипофиза, и при нарушении гипоталамической регуляции постепенно развивается атрофия клеток аденогипофиза.

Выпадение функций различных тропных гормонов гипофиза, наблюдающееся в результате хронического патологического процесса (например, при росте макроаденомы гипофиза) или после облучения, происходит в большинстве случаев в определенной последовательности. Вначале отмечают нарушения секреции СТГ, затем гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ), далее ТТГ и в последнюю очередь АКТГ. Таким образом, при парциальном гипопитуитаризме чаще выявляют нарушение сомато- и гонадотропной функций гипофиза.

Клиническая картина

Симптомы гипопитуитаризма могут развиваться остро в течение нескольких часов или суток (например, после нейрохирургического вмешательства по поводу опухоли гипофиза значительных размеров или после обширного кровоизлияния в гипофиз) или на протяжении гораздо более длительного времени (например, в результате медленного роста гормонально-неактивной макроаденомы гипофиза). Заболевание может прогрессировать медленно. Вначале больных могут беспокоить неспецифические жалобы (быстрая утомляемость, общая слабость, снижение толерантно-

сти к физическим нагрузкам), и с момента их появления до установления диагноза может пройти значительный период времени (до нескольких лет).

Клинические проявления зависят от выраженности недостаточности каждого из гормонов гипофиза.

- Дефицит гормона роста.
 - ✧ Повышение доли жировой ткани в организме вследствие увеличения количества висцерального жира и снижения относительного содержания мышечной массы.
 - ✧ Снижение МПКТ и повышение риска переломов.
 - ✧ Уменьшение мышечной силы и выносливости к физическим нагрузкам.
 - ✧ Снижение сократительной способности миокарда.
 - ✧ Увеличение содержания холестерина с повышением риска развития атеросклероза.
 - ✧ Снижение интенсивности основного обмена.
 - ✧ Истончение и сухость кожных покровов, уменьшение потоотделения.
 - ✧ Нарушения сна.
 - ✧ Психологические нарушения: склонность к апатии, депрессии, неадекватно заниженная самооценка, снижение способности к социальной адаптации.
- Гонадотропная недостаточность (вторичный гипогонадизм).
 - ✧ **У женщин.**
 - Аменорея или нарушение регулярности менструального цикла по типу олиго-/опсоменореи, бесплодие.
 - Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища.
 - Урогенитальные расстройства (нарушения мочеиспускания вплоть до недержания мочи).
 - Уменьшение или исчезновение полового оволосения.
 - Атрофия молочных желез.
 - Снижение или отсутствие полового влечения.
 - Нарушение памяти и интеллектуальной активности.
 - ✧ **У мужчин.**
 - Снижение или отсутствие полового влечения, урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций.
 - Ослабление или утрата оргазма, отсутствие семяизвержения.
 - Уменьшение оволосения на теле и лице.
 - Истончение волос на голове, бледность кожных покровов, уменьшение пигментации и складчатости мошонки.
 - Снижение эластичности и плотности яичек.
 - ✧ Кроме того, длительный (>12 мес) дефицит половых гормонов приводит у представителей обоих полов к развитию остеопороза, нарушению липидного обмена и раннему развитию атеросклероза.

- Тиреотропная недостаточность (вторичный гипотиреоз).
 - ✧ Сонливость, вялость, снижение умственной и физической активности.
 - ✧ Сухость и бледность кожных покровов, выпадение волос на голове.
 - ✧ Брадикардия, снижение АД.
 - ✧ Умеренное увеличение массы тела.
 - ✧ Атония ЖКТ, запоры.
- Недостаточность АКТГ (вторичный гипокортицизм).
 - ✧ Общая слабость, утомляемость.
 - ✧ Снижение массы тела.
 - ✧ Склонность к гипогликемии.
 - ✧ Ортостатическая артериальная гипотензия, снижение АД.
 - ✧ Тошнота, рвота, особенно по утрам.
 - ✧ Нарушение аппетита.
 - ✧ Боли в животе.

Диагностика

Анамнез

Необходимо уточнить, были ли травмы головного мозга, воздействие ионизирующего излучения на область головы или весь организм, нейрохирургические вмешательства на гипоталамо-гипофизарной области, случаи гемосидероза в семье. У женщин следует уточнить наличие родов с массивной кровопотерей в раннем послеродовом периоде в анамнезе. Эпизод сильной резкой головной боли с выраженным нарушением самочувствия может указывать на перенесенную апоплексию гипофиза. Прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения бывают признаками новообразования гипофиза.

Необходимо уточнить общее состояние пациента (слабость, повышенная утомляемость), наличие сонливости, нарушения памяти и снижения аппетита, тошноты и рвоты (особенно по утрам или при повышенных нагрузках), непереносимости холодных температур, уменьшения мышечной силы, снижения либидо, бесплодия, у женщин — нарушений менструального цикла, у мужчин эректильной дисфункции, снижения потенции.

Лабораторные исследования

Диагностика недостаточности каждого тропного гормона аденгогипофиза.

- Недостаточность гормона роста.
 - ✧ Концентрация гормона роста при стимуляционных пробах (тест с гипогликемией, вызванной введением инсулина, клонидином, аргинином, глюкагоном, соматолиберинном) (табл. 13-2).
 - При гипопитуитаризме с дефицитом двух и более гормонов достаточно провести один стимуляционный тест (инсулинотолерантный тест).

Таблица 13-2. Стимуляционные пробы, проводимые при диагностике дефицита гормона роста

Препарат	Метод и доза введения	Время забора крови	Ожидаемый пик выброса	Побочные эффекты
Инсулин	Внутривенно по 0,1–0,15 ЕД/кг массы тела	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30–60 мин	Гипогликемия
Клонидин	Внутрь в дозе 0,15 мг/м ²	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 60, 90, 120 и 150 мин после введения	90–120 мин	Артериальная гипотензия, сонливость
Аргинин (10% раствор)	Внутривенно медленно по 0,5 мг/кг массы тела, но не более 30 мг	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30–60 мин	Покраснение лица, гипергликемия
Глюкагон	Внутримышечно по 100 мкг/м ² , но не более 1 мг	В момент введения и через 60, 90, 120, 150 и 180 мин после введения	120–180 мин	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия
Соматоллин-берин	Внутривенно по 1 мкг/кг массы тела	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30–60 мин	

- У пациентов с подозрением на недостаточность СТГ или имеющих дефицит 1–2 гипофизарных гормонов следует делать два стимуляционных теста.
- По степени повышения концентрации СТГ в ходе тестов можно судить о секреции гормона роста:
 - выше 10 нг/мл — сохранный соматотропная функция;
 - в пределах 3–10 нг/мл — частичная недостаточность СТГ;
 - менее 3 нг/мл — выраженная недостаточность СТГ.
- ✧ Определение концентрации ИФР-1 в крови имеет вспомогательное значение: при низкой концентрации ИФР-1 в крови можно предполагать дефицит соматотропного гормона, однако при нормальной концентрации ИФР-1 нельзя исключить недостаточность гормона роста.
- Исследование базальных концентраций ЛГ и ФСГ, концентрации эстрадиола (у женщин) или свободного тестостерона (у мужчин) в крови (уменьшение содержания периферических гормонов на фоне сниженных или нормальных концентраций тропных гормонов свидетельствует о нарушении функций гипофиза).

- Исследуют содержание ТТГ и свободного T_4 в крови.
- При подозрении на недостаточность АКТГ показано исследование содержания кортизола в ходе стимуляционных проб (с гипогликемией, вызванной введением инсулина, метирапоном, тетракозактидом) (табл. 13-3).

Таблица 13-3. Стимуляционные тесты, проводимые при диагностике недостаточности адренокортикотропного гормона

Тест	Условия выполнения теста	Интерпретация результатов
Низкодозированный тест с 1–24 АКТГ	Вводят внутривенно 1–24 АКТГ в дозе 1 мкг. Определение содержания кортизола в крови проводят в момент введения и через 30 и 60 мин после введения. Побочные эффекты не отмечены	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей должно превышать 750 нмоль/л
Тест с гипогликемией, вызванной введением инсулина	Внутривенно вводят инсулин в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг массы тела до достижения гликемии менее 2,2 ммоль/л. Забор крови осуществляют в момент введения инсулина, через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инфузии. Побочные эффекты: выраженная гипогликемия, судорожный синдром	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей после гипогликемии должно превышать 500–550 нмоль/л
Метопириновый (метирапоновый) тест	Метирапон вводят в дозе 30 мг/кг массы тела в полночь. Концентрацию 11-дезоксикортизола, кортизола и АКТГ в крови определяют в 8 ч утра до приема метирапона и в 8 ч следующего утра после приема. Побочный эффект — тошнота	У здоровых лиц содержание 11-дезоксикортизола повышается более 200 нмоль/л, АКТГ — более 150 пг/мл, а концентрация кортизола составляет не более 140 нмоль/л

Инструментальные исследования

- **МРТ головного мозга** (для исключения органического повреждения головного мозга).
- **Остеоденситометрия** (при длительности заболевания >12 мес).

Дифференциальная диагностика

Неврогенная анорексия — состояние, характеризующееся неправильным (неадекватным) отношением к пище и своему внешнему виду и проявляющееся выраженным истощением вплоть до кахексии. На фоне значительного снижения массы тела прекращаются менструации вследствие снижения выработки гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и ФСГ, развивается гипоплазия матки и яичников, но при этом сохраняются вторичные половые признаки. Содержание других гипофизарных и периферических гормонов находится в пределах физиологических зна-

чений, и даже могут быть незначительно повышены базальные концентрации гормона роста и кортизола.

При алкогольном поражении печени, а также при гемохроматозе у мужчин наряду с общим истощением выявляют атрофию тестикул. Однако в большинстве случаев при лабораторных исследованиях удается установить характер основного заболевания и исключить гипопитуитаризм.

Для дистрофической миотонии характерны прогрессирующая мышечная слабость, алопеция и катаракта. Гормональных нарушений нет.

Лечение

Цели

- Восполнение недостатка гормонов эндокринных желез, регулируемых аденогипофизом (надпочечников, ЩЖ и половых желез).
- Купирование симптомов дефицита тропных гормонов гипофиза (компенсация недостаточности СТГ).
- Устранение причин гипопитуитаризма.

Показания к госпитализации

- Адреналовый криз.
- Необходимость комплексного обследования.

Немедикаментозное лечение

Всем пациентам показаны лечебная физкультура и рациональное питание, обогащенное витаминами и белками. Целесообразно уменьшить содержание животных жиров в рационе. Отдельным пациентам необходимо рекомендовать дополнительный прием препаратов кальция и определенные физические нагрузки для профилактики и лечения остеопении.

Медикаментозное лечение

- **Замещение недостатка кортизола.** Применяют препараты натурального гидрокортизона, кортизона (предшественника гидрокортизона, который метаболизируется в печени) и их полусинтетических производных (преднизолона). Главным критерием эффективности лечения считают клиническую картину (отсутствие симптомов недостаточности и/или избытка глюкокортикоидов). В утренние часы (с 8 до 12 ч) обычно принимают 65%, остальное — во второй половине дня (после 16 ч). В дебюте заболевания обычно назначают небольшую дозу глюкокортикоидов утром в один прием. При необходимости дозу увеличивают и распределяют на 2–3 приема. Исследование содержания кортизола и/или АКТГ на фоне приема препаратов не проводят. Поскольку активация синтеза и секреции альдостерона зависит в основном от активности ренина, а не АКТГ, минералокортикоиды при вторичном гипокортицизме чаще не назнача-

ют. В стрессовых ситуациях необходимо увеличивать дозу глюкокортикоидов в 1,5–2 раза или вводить их парентерально.

- При условии компенсации или исключения гипокортицизма показано **замещение недостатка тироксина**. Применяют препараты левотироксина. Главный критерий эффективности лечения – нормализация концентрации свободного T_4 в крови. Концентрацию ТТГ при этом не определяют, поскольку она не имеет диагностического значения.
- **Заместительная терапия половыми гормонами** (см. Главу 4) у мужчин и женщин показана в большинстве случаев.

✧ Принципы лечения гипогонадизма у женщин.

- Предпочтительно применять аналоги натуральных эстрогенов (эстрадиол) и прогестерона (прогестерон, дидрогестерон). В возрасте до 45 лет доза эстрогенов составляет 2–3 мг/сут (в расчете на эстрадиол). Предпочтительнее принимать эстрогены и гестагены в секвенциальном (циклическом) режиме. Рекомендуют назначать препараты для 28-дневного приема (не имеющие 7-дневного перерыва). После 45–50 лет доза эстрогенов должна быть равна 1–2 мг/сут (в расчете на эстрадиол) и предпочтительнее монофазный режим приема ЛС. Длительность терапии эстроген-гестагенными препаратами – до 55–65 лет. Препараты для лечения гипогонадотропного гипогонадизма у женщин приведены в табл. 13-4 и 13-5.

Таблица 13-4. Препараты для комбинированной секвенциальной терапии гипогонадотропного гипогонадизма у женщин

Препараты	Доза препарата для имитации первой фазы менструального цикла (14 сут приема)	Дозы препаратов для имитации второй фазы менструального цикла (14 сут приема)
Фемостон 2/10*	2 мг эстрадиола	2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона
Прогинова*, Эстрофем*	2 мг эстрадиола	2 мг эстрадиола
Дюфастон*		10 мг дидрогестерона
Прогинова*, Эстрофем*	2 мг эстрадиола	2 мг эстрадиола
Утрожестан*		200 мг микронизированного прогестерона
Трансдермальные гели Дивигель*, Эстрожель*	1,5–3,0 мг эстрадиола	1,5–3,0 мг эстрадиола

Таблица 13-5. Препараты для терапии гипогонадотропного гипогонадизма у женщин в монофазном режиме

Препараты	Дозы
<i>При наличии матки</i>	
Дивигель [▲] , Эстрожель [▲]	0,5–1,5 мг эстрадиола
Утрожестан [▲]	100–200 мг прогестерона
Фемостон 1/5 [▲]	1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона
Дюфастон [▲]	5–10 мг дидрогестерона
<i>При удаленной матке</i>	
Дивигель [▲] , Эстрожель [▲]	0,5–1,5 мг эстрадиола

- Если у женщины отсутствует матка (например, удалена вследствие послеродового массивного кровотечения), показано назначение препаратов, содержащих только эстрогены (желательно в виде трансдермального геля).
- Противопоказания для назначения половых гормонов у женщин:
 - злокачественные опухоли матки, яичников и РМЖ;
 - острые тромботические заболевания;
 - декомпенсация функций печени и почек;
 - отсутствие клинико-биохимической ремиссии опухоли гипофиза.
- Лечение гипогонадизма у мужчин см. в разделе «Синдром гипогонадизма у мужчин».
- ◇ Контроль эффективности лечения половыми гормонами включает:
 - восстановление сексуальных функций;
 - регрессию остеопороза (остеопении);
 - улучшение липидного спектра крови;
 - восстановление мочеполовых функций.
- Заместительная терапия гормоном роста.
 - ◇ Назначают после компенсации других видов гипогонадотропной недостаточности. Показаниями являются клиническая симптоматика недостаточности данного гормона и снижение концентрации ИФР-1 в крови. Применяют аналоги человеческого гормона роста. Начальная доза для взрослых составляет 0,03–0,09 МЕ/кг массы тела в неделю (0,5–0,8 МЕ/сут). Инъекции выполняют в 20–22 ч с помощью шприц-ручки подкожно в живот или бедро. Поддерживающую дозу подбирают индивидуально. Главный критерий эффективности лечения — соответствие концентрации ИФР-1 (определяют через 1 мес после каждого увеличения дозы препарата) физиологическим колебаниям, характерным для пола и возраста больного. При необходимости дозу гормона роста увеличивают ежемесячно на 0,2–0,5 МЕ. Средняя ежедневная доза

гормона роста у взрослых соответствует приблизительно 0,125–0,25 МЕ/кг массы тела в неделю (приблизительно 0,8–2,4 МЕ/сут).

- ✧ Уменьшение жировой, увеличение мышечной массы и улучшение психологического статуса обычно происходит через 3–6 мес лечения.

Хирургическое лечение

Может потребоваться для устранения причины гипопитуитаризма (объемного образования в области зрительного перекреста и турецкого седла).

Дальнейшее ведение

Проводят периодические обследования для коррекции доз препаратов ЗГТ и оценки состояния первичного заболевания, вызвавшего гипопитуитаризм.

- Клиническое обследование (жалобы, измерение массы тела, оценка АД и ЧСС, состояние кожи и волосяного покрова, зрения, соотношение жировой/мышечной массы) необходимо проводить каждые 6–12 мес. У мужчин дополнительно оценивают наличие гинекомастии и исследуют состояние простаты.
- Лабораторные исследования — ежегодное определение концентрации пролактина, свободного T_4 , ГСПГ и тестостерона (у мужчин), ежемесячное изучение содержания ИФР-1 при подборе дозы гормона роста, а после ее определения — каждые 6–12 мес.
- У женщин на фоне приема препаратов половых гормонов показаны УЗИ органов малого таза каждые 6–12 мес, в возрасте до 45 лет — УЗИ молочных желез каждые 12 мес, а после 45 лет — маммография каждые 12–24 мес.
- При опухоли гипофиза или объемном образовании гипоталамо-гипофизарной области иной природы показана МРТ головного мозга один раз в 6–18 мес в целях исключения роста данного образования. В случае развития гипопитуитаризма на фоне первично пустого турецкого седла после облучения гипоталамо-гипофизарной области (по поводу внегипофизарных заболеваний), травмы головного мозга, инфаркта гипофиза, лимфоцитарного гипофизита повторно МРТ головного мозга не проводят.

СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Синдром неадекватной секреции вазопрессина, синдром Пархона, несахарный антидиабет, гиперпексический синдром, синдром неадекватной секреции АДГ — заболевание, характеризующееся постоянной избыточной секрецией АДГ (вазопрессина), не соот-

ветствующей изменению осмоляльности крови, что приводит к чрезмерной задержке воды и развитию гипонатриемии.

Клиническая картина

Увеличение массы тела и образование отеков, обусловленные задержкой воды вследствие олигурии, обычно выражены незначительно. Ведущие проявления болезни — симптомы нарушения сознания, выраженность которых напрямую зависит от степени гипонатриемии.

- При концентрации натрия в крови менее 120 ммоль/л (при норме 120–150 ммоль/л) пациентов беспокоят головная боль, увеличение массы тела, анорексия, тошнота, рвота, депрессия, мышечная слабость, сонливость, спазмы мышц, судороги.
- При содержании натрия в крови менее 110 ммоль/л отмечают спутанность сознания, снижение сухожильных рефлексов вплоть до арефлексии, психозы, дезориентацию, спазмы мышц вплоть до общих судорог, снижение температуры тела, псевдобульбарный паралич.
- При дальнейшем снижении концентрации натрия в крови развивается кома и наступает смерть.

Этиология

- Заболевания ЦНС: опухоли, воспалительные заболевания, черепно-мозговая травма, оперативные вмешательства на головном мозге.
- Болезни легких: туберкулез, аспергиллез, пневмонии, эмпиема, саркоидоз, бронхиальная астма, бронхолит, абсцесс легкого.
- Эктопическая секреция АДГ: овсяно- и мелкоклеточный РЛ, мезотелиома, лимфосаркома, тимома, рак ПЖ, простаты, мочеочника.
- ЛС: карбамазепин, винкристин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, нейролептики, фенотиазины, хлорпропамид, тиазидовые диуретики, лизиноприл, циклофосфамид.
- Активирующая мутация в гене рецептора вазопрессина II типа (нефрогенный вариант синдрома неадекватной секреции АДГ).

Патогенез

Повышение секреции АДГ центрального или эктопического генеза, так же как и активирующая мутация рецептора вазопрессина II типа, приводит к его практически постоянной активации независимо от осмоляльности крови и физиологических потребностей организма. При этом происходит избыточная реабсорбция воды в почках, что приводит к водной интоксикации и гипонатриемии, степень выраженности которых зависит от интенсивности синтеза АДГ и объема потребляемой пациентом жидкости.

Диагностика

Диагностические критерии.

- Гипонатриемия, сопровождающаяся соответствующим снижением осмоляльности крови.
- Осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы крови.
- Почечная экскреция натрия составляет более 20 ммоль/л.
- Отсутствие артериальной гипотензии, гиповолемии и выраженного отеочного синдрома.
- Нормальные функции почек, надпочечников, ЩЖ.

Анамнез

Следует выяснить, какие ЛС пациент принимает (мочегонные, психотропные, слабительные и др.). Необходимо уточнить, соблюдает ли он низкосолевою диету, ее эффективность.

Лабораторные исследования

Исследуют концентрацию натрия в крови, осмоляльность крови и мочи и почечную экскрецию натрия.

Дифференциальная диагностика

Нормоволемическую гипонатриею при синдроме неадекватной секреции АДГ следует дифференцировать от других видов гипонатриемии: псевдогипонатриемии (гиперпротеинемии, гиперлипидемии), гипонатриемии перераспределения (при СД), гиповолемической гипонатриемии (потери жидкости через ЖКТ и ожоговые поверхности, НН), гиперволемической гипонатриемии (ХСН, избыточного парентерального введения жидкостей, нефротического синдрома, цирроза печени).

Для этого назначают пробу с водной нагрузкой, которую проводят утром натощак. Положение больного при пробе должно быть лежачим или полужающим. Противопоказаниями к проведению пробы являются: нарушение выделительной функции почек, гипонатриемия, выраженные отеки, тяжелое соматическое состояние пациента. В начале пробы определяют осмоляльность мочи и крови, содержание натрия в крови, АД, массу тела, отмечают отсутствие или выраженность отеков, общее самочувствие пациента. Далее в течение 15–20 мин больной должен выпить жидкость (негазированную столовую воду) из расчета 20 мл/кг массы тела, но не более 1,5 л, или данный объем жидкости вводят внутривенно в виде 0,9% раствора хлорида натрия. В течение последующих пяти часов каждый час измеряют объем и осмоляльность выделенной мочи, АД, массу тела, отеки и самочувствие. На пятом часу пробы дополнительно исследуют осмоляльность крови и концентрацию натрия в ней.

Критерии синдрома неадекватной секреции АДГ.

- Отсутствие снижения осмоляльности мочи менее 100 мОсм/кг через 2 ч после введения жидкости.
- Выделение менее 65% выпитой жидкости через 4 ч после ее введения.

- Выделение менее 80% выпитой жидкости через 5 ч после ее введения.
- Развитие гипонатриемии и снижение осмоляльности крови ниже нормы через 5 ч после введения жидкости.

Инструментальные исследования

МРТ головного мозга, КТ грудной клетки и брюшной полости, УЗИ внутренних органов для исключения опухолевого генеза синдрома неадекватной секреции АДГ, а также динамические тесты состояния функций почек.

Лечение

Цели — нормализация осмоляльности и концентрации натрия в крови, устранение гипергидратации.

При острой выраженной гипонатриемии назначают гипертонический раствор хлорида натрия (3%) в сочетании с фуросемидом. Рекомендуют повышать концентрацию натрия со скоростью 0,5–1,0 ммоль/л в час до достижения концентрации 125 ммоль/л. Быстрое повышение содержания натрия в крови до уровня, превышающего 125 ммоль/л, опасно, поскольку возможно развитие повреждения ЦНС (например, центральный pontинный миелолиз).

Самый эффективный способ лечения легкой хронической гипонатриемии — ограничение потребления жидкости до 800–1000 мл/сут. Если больному трудно выдерживать такой режим, можно назначить демеклоциклин в дозе 0,6–1,2 г/сут внутрь в несколько приемов или препараты лития, которые вызывают обратимую или частично обратимую форму нефрогенного несахарного диабета с максимальным развитием эффекта через 2–3 нед.

СИНДРОМ ВЫСОКОРОСЛОСТИ

Гигантизм, избыточная длина тела, высокорослость — длина тела выше 97-й перцентили (+2SD от среднего значения) для данного возраста и пола.

Клиническая картина

Зависит от причины развития высокорослости.

Для конституциональной (идиопатической) высокорослости характерен высокий рост родителей и сибсов, высокий окончательный рост, отсутствие стигм дисэмбриогенеза, нормальное интеллектуальное развитие, пропорциональное телосложение, своевременное половое развитие, соответствие костного возраста паспортному, нормальные показатели гормона роста и ИФР-1 в крови, уровень гормона роста крови на фоне ОГТТ менее 2 нг/мл.

Для гипофизарного гигантизма, вызванного соматотропиновой гипофизой, характерны грубые черты лица, потливость, отставание костного возраста от паспортного, повышение уровня

гормона роста и ИФР-1, уровень гормона роста на фоне ОГТТ более 2 нг/мл, МРТ- или КТ-признаки аденомы гипофиза.

Для новорожденных с синдромом Сотоса (церебральным гигантизмом) характерны увеличение массы и длины тела, выпуклый лоб, долихоцефалия, макроцефалия, высокое готическое нёбо, гипертелоризм с антимонголоидным расположением глазных щелей, прогнатия. У таких детей наблюдают задержку умственного развития, нарушение координации движений. Кожа и мягкие ткани несколько утолщены. С возрастом рост тела увеличивается, однако пубертатный период обычно наступает раньше, вследствие этого происходит закрытие эпифизов трубчатых костей. Именно поэтому большинство пациентов с синдромом Сотоса в зрелом возрасте имеют нормальный рост.

Клиническую картину синдрома Бекуита–Видемана хорошо отражает другое принятое название синдрома — EMG-синдром (омфалоцеле, макроглоссия, гигантизм — от англ. *Exomphalos, Macroglossia, Gigantism*). Действительно, новорожденный с синдромом Бекуита–Видемана имеет крупные размеры, омфалоцеле, макроглоссию, гиперплазию медуллярного слоя почек, гиперплазию островковых клеток ПЖ, нередко становящуюся причиной развития гипогликемии.

Характерен вид пациентов с синдромом Марфана или марфано-подобными синдромами (гомоцистинурией, синдромом МЭН 2б, врожденной контрактурной арахнодактилией), в первую очередь, вследствие уменьшения верхнего сегмента тела (рост сидя) по отношению к нижнему, превышения размаха рук длины тела и арахнодактилии.

Клиническую картину синдрома МЭН 2б см. в разделе «Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа».

Клиническая картина синдрома Клайнфелтера см. в разделе «Синдром задержки полового развития».

Кроме того, высокий рост связан с повышенным риском развития некоторых заболеваний и нарушений: идиопатического сколиоза и других нарушений осанки, варикоцеле, спонтанного пневмоторакса, депрессии, остеопороза и др.

Этиология

- Конституциональная высокорослость.
- Эндокринные заболевания.
- ГСД или декомпенсированный СД у матери во время беременности.
- Соматотропинома гипофиза (гипофизарный гигантизм) и другие причины гиперсекреции гормона роста.
- Синдром ППС.
- Синдром тиреотоксикоза.
- Экзогенно-конституциональное ожирение.
- Синдром гипогонадизма.

Наследственные синдромы, включающие соматотропному гипофиза.

- Синдром МЭН 1 (синдром Вермера).
- Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта.
- Синдром Карни.
- Семейная акромегалия.

Наследственные синдромы, для которых характерна высокорослость.

- Синдром Сотоса (церебральный гигантизм).
- Синдром Вивера–Смита.
- Синдром Бекуита–Видемана.
- Синдром Симпсона–Голаби–Бемеля.
- Синдром Марфана.
- Синдром МЭН 2б.
- Гомоцистинурия.
- Врожденная контрактурная арахнодактилия (синдром Билса).
- Синдром ломкой X-хромосомы (синдром Мартина–Белла).
- Синдромы резистентности к АКТГ.
- Семейная глюкокортикоидная недостаточность 1-го типа.
- Синдром «3А» (*Allgrove syndrome*).
- Синдромы резистентности к андрогенам/эстрогенам и дефицита ароматазы (синдром тестикулярной феминизации и др.).
- Врожденная генерализованная липодистрофия (липоатрофический диабет, синдром Сейпа–Лоуренса, *Berardinelli-Seip syndrome*).
- Нейрофиброматоз I типа (болезнь Реклингхаузена).
- Синдром Клайнфелтера.
- ХУУ-синдром (синдром «тюремной баскетбольной команды»).

Диагностика

При избыточной длине тела у новорожденного следует в первую очередь искать СД у матери. При отсутствии диабета у матери необходимо исключить врожденные заболевания, в первую очередь синдромы Сотоса и Бекуита–Видемана.

Диагностический алгоритм

В детском возрасте диагностику высокорослости проводят по алгоритму, представленному на рис. 13-1.

Анамнез

Обязательно выясняют: рост родителей и сибсов; рост и массу тела при рождении; скорость роста в течение жизни.

Физикальное обследование

При физикальном осмотре проводят:

- измерение роста, скорости роста, массы тела;
- оценку наличия стигм дисэмбриогенеза (врожденных особенностей челюстно-лицевой области, ушных раковин и т.д.);
- интеллектуального развития;

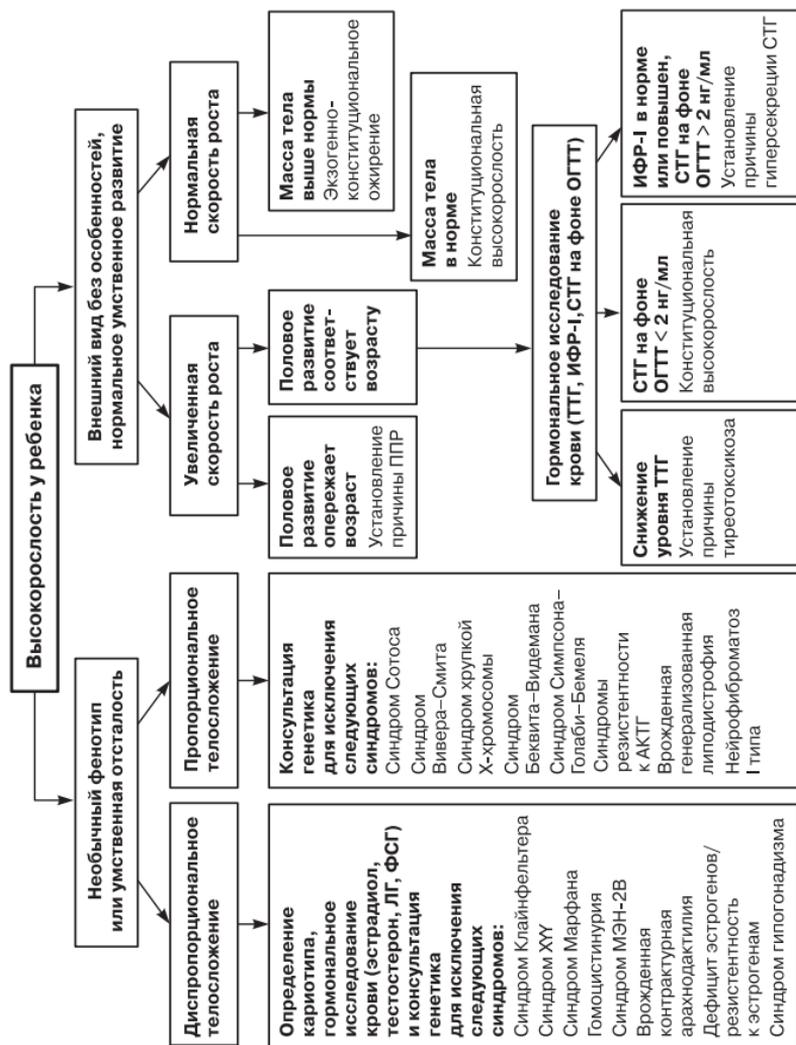


Рис. 13-1. Диагностический алгоритм.

- полового развития;
- отношения длины верхней части тела к таковой нижней;
- отношения размаха рук к длине тела.

Лабораторные и инструментальные исследования

Включают:

- определение кариотипа;
- гормональное исследование крови (ИФР-1, ТТГ);
- оценку костного возраста;
- расчет предполагаемого окончательного роста;
- анализ мочи на гомоцистеин;
- молекулярно-генетические исследования.

В табл. 13-6 обозначены главные принципы диагностики основных заболеваний, вызывающих высокорослость.

Таблица 13-6. Принципы диагностики основных заболеваний, вызывающих высокорослость

Заболевание	Исследования, позволяющие подтвердить диагноз	Результат
Соматотропинома гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ, МРТ/КТ гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ >2 нг/мл, МРТ- или КТ-признаки аденомы гипофиза
Синдром Клайнфелтера	Определение кариотипа	Выявление дополнительной X-хромосомы у мужчин
ХYY-синдром	Определение кариотипа	Выявление дополнительной Y-хромосомы у мужчин
Гомоцистинурия	Анализ мочи на гомоцистеин	Повышение уровня гомоцистеина в моче

Диагностика остальных заболеваний, вызывающих высокорослость, основана на характерной клинической картине и результатах молекулярно-генетических исследований.

Лечение

Лечение конституциональной высокорослости

Терапию считают целесообразной, если предполагаемый окончательный рост более трех стандартных отклонений (для лиц европеоидной расы больше 195 см для мальчиков и 180 см для девочек). Показаниями для назначения фармакотерапии считают идиопатический сколиоз и психосоциальные проблемы, связанные с высоким ростом.

Для лечения высокорослости можно замедлить допубертатный рост, чтобы своевременный пубертат начался при более низком росте, или сократить допубертатный рост, ускорив наступление пубертата.

Терапия половыми гормонами направлена на ускорение наступления пубертатного периода. При рано начатом лечении вероятность уменьшения окончательного роста возрастает. Самый подходящий момент для назначения терапии — препубертатный

период (костный возраст у девочек — 10, у мальчиков — 12,5 лет). Терапия после начала пубертатного периода уже не столь эффективна. Назначение половых гормонов при костном возрасте более 14 лет может привести к увеличению окончательного роста.

Лечение конституциональной высокорослости аналогами соматостатина и антагонистами рецептора гормона роста в широкой клинической практике пока не используют.

Лечение девочек

Девочкам с конституциональной высокорослостью назначают этинилэстрадиол внутрь 0,15–0,3 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу этинилэстрадиола можно увеличить до 0,5 мг/сут, если пациентка хорошо переносит препарат. Применение конъюгированных эстрогенов (7,5–10 мг/сут) тоже достаточно эффективно. При возникновении маточных кровотечений показан циклический прием препаратов половых гормонов, к эстрогенам добавляют дидрогестерон внутрь по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла или норэтистерон внутрь 5 мг 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла. Лечение необходимо продолжать вплоть до закрытия эпифизов, иначе возможно продолжение роста после отмены эстрогенов.

При плохой переносимости этинилэстрадиол можно заменить эстрадиола валератом (дозу увеличивают постепенно с 2 до 6 мг/сут).

Лечение мальчиков

На практике необходимость лечения мальчиков препаратами тестостерона возникает крайне редко.

Тестостерон (смесь эфиров) внутримышечно по 250 мг 1 раз в неделю или по 500 мг 1 раз в 2 недели в течение 6–12 мес.

Лечение высокорослости при других заболеваниях

Половые гормоны применяют для ограничения роста при синдроме Марфана.

При синдромах Бекуита–Видемана и Сотоса проводят симптоматическое лечение.

Лечение соматотропиномы гипофиза — см. «Акромегалия и гипофизарный гигантизм».

Лечение синдрома МЭН 2б — см. «Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа».

Лечение синдрома Клайнфелтера — см. «Синдром задержки полового развития», «Синдром Клайнфелтера» (гипергонадо-тропный гипогонадизм).

СИНДРОМ НИЗКОРОСЛОСТИ

Классификация

Идиопатический дефицит гормона роста.

- Идиопатический дефицит гормона роста (классическая форма).
- Нейросекреторная дисфункция (НСД).

Дефицит гормона роста органического происхождения: врожденная и приобретенная форма.

Другие причины низкорослости

- Идиопатическая низкорослость: семейная, несемейная.
- Клинически определенные синдромы с хромосомной аберрацией: Тернера, Дауна, дисгенезия гонад.
- Клинически определенные синдромы без хромосомной аберрации: Сильвера–Расселла, Нунан, Реклингхаузена, де Ланге, Вильямса, Блума, Прадера–Вилли, Рубинштейна.
- Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью, без стигм.
- Внутриутробная задержка роста с постнатальной низкорослостью, со стигмами: вследствие перинатальных инфекций, приема матерью ЛС, курения или злоупотребления алкоголем и др.
- Скелетные дисплазии: ахондроплазия, гипохондроплазия, несовершенный остеогенез и др.
- Болезни костного метаболизма: мукополисахаридоз, муколипидоз и др.
- Метаболические болезни: болезнь накопления гликогена, болезнь накопления липидов, фенилкетонурия и др.
- Ятрогенная низкорослость.

Диагностика

См. «Измерение роста и его оценка».

Дефицит роста определяют по перцентильным таблицам вариантов нормального роста. Анализируют кривую роста ребенка с учетом границ его конечного роста, рассчитанного на основании среднего роста родителей:

прогнозируемый конечный рост для мальчика =

$$[(\text{рост отца} + \text{рост матери} + 13 \text{ см})/2] \pm 10 \text{ см.}$$

прогнозируемый конечный рост для девочки =

$$[(\text{рост отца} + \text{рост матери} - 13 \text{ см})/2] \pm 10 \text{ см.}$$

Если экстраполируемый конечный рост ребенка по данным роста в момент осмотра с учетом костного возраста находится ниже пределов рассчитанного интервала конечного роста, то следует говорить о патологически низком росте.

Оценка пропорциональности скелета важна в первую очередь для исключения различных форм скелетных дисплазий как причин низкорослости. В частности, целесообразно вычислять коэффициент «верхний/нижний сегмент», размах рук.

Степень оссификации эпифизарных зон роста — важный критерий в диагностике нанизма и прогнозе конечного роста.

При первичном дефиците роста задержка костного созревания либо отсутствует, либо слабовыражена (скелетные дисплазии, синдромальные формы нанизма, внутриутробная задержка роста,

генетическая низкорослость). Для вторичного дефицита роста, особенно для гипофизарного нанизма, характерно значительное отставание костного возраста от хронологического (>2 лет).

Рентгенологическое исследование черепа проводят в целях визуализации формы и размеров турецкого седла и состояния костей черепа. При гипофизарном нанизме турецкое седло нередко малых размеров. Характерные изменения турецкого седла наблюдают при краниофарингиоме: истончение и порозность стенок, расширение входа, супра- или интраселлярные очаги обызвествления. При повышенном внутричерепном давлении видно усиление пальцевых вдавлений, расхождение черепных швов.

При **КТ и МРТ головного мозга** у пациентов с идиопатическим гипопитуитаризмом выявляют морфологические и структурные изменения: гипоплазию гипофиза, разрыв или истончение гипофизарной ножки, эктопию нейрогипофиза, синдром пустого турецкого седла. КТ и МРТ головного мозга показаны при любом подозрении на внутричерепную патологию (объемный процесс).

Конституциональная задержка роста и пубертата (КЗРП) и семейная низкорослость (или нормальная вариантная низкорослость) укладываются в понятие вариантов нормального роста. Дети от родителей с низким ростом, как правило, низкорослы в той же степени, что и родители, за счет генетически запрограммированных потенциалов роста. Дети от родителей, в анамнезе которых задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследуют данный характер развития.

Дети с КЗРП имеют нормальные рост и массу тела при рождении, растут нормально до 1–2 лет, затем скорость роста снижается и кривая роста находится несколько ниже 3-го перцентиля и параллельна ему. Костный возраст, как правило, соответствует возрасту роста, скорость роста — не менее 5 см в год. В пробах на стимуляцию выявляют значительный выброс СТГ (>10 нг/мл), но интегрированная суточная секреция СТГ крови снижена. Пубертат нормальный, но задержан на сроки отставания костного возраста и наступает при достижении костного созревания у мальчиков 11,5–12, у девочек — 10,5–11 лет. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный и без гормональной терапии.

Лечение

Есть данные об эффективном лечении рекомбинантным гормоном роста человека детей с КЗРП, внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Тернера, Расселла–Сильвера, Прадера–Вилли, анемией Фанкони, болезнью Иценко–Кушинга, гликогенозами, с состоянием после облучения по поводу лейкемии и опухолей мозга, после трансплантации почки, с ХПН, скелетными дисплазиями. Вместе с тем отсутствуют достоверные данные о более высоком конечном росте детей с КЗРП, получавших лечение гормоном роста, чем не получавших его, несмотря на

то что за определенный период времени (2–3 года) лечение СТГ существенно ускоряет скорость роста.

У мальчиков с КЗРП старше 12 лет с задержкой костного возраста не менее чем на 2 года от хронологического возможно кратковременное лечение короткими курсами небольших доз анаболических стероидов (нероболила*, ретаболила*). При этом необходим строгий контроль за ростом ребенка (не реже 1 раза в 6 мес). При быстром прогрессировании костного созревания лечение прекращают.

Гипофизарная карликовость (соматотропная недостаточность)

Однократное измерение СТГ в крови для диагностики соматотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие импульсного характера секреции СТГ и возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений СТГ даже у здоровых детей. В связи с этим изучают спонтанную секрецию гормона роста в крови, определяют пик выброса СТГ на фоне стимуляции, исследуют ИФР и их связывающие белки в крови.

Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами. В клинической практике наиболее широко используют пробы с инсулином, клонидином, СТГ релизинг-гормоном, аргинином, леводопой, пиридостигмина бромидом (табл. 13-7).

Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют при пике выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит — при пике выброса СТГ от 7 до 10 нг/мл.

Необходимое условие проведения СТГ-стимулирующих проб — эутиреоидное состояние ЩЖ. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс лечения тиреоидными препаратами в течение 3–4 нед. Кроме того, дети с ожирением имеют сниженную реакцию СТГ на стимуляцию.

Для одновременной оценки нескольких гипофизарных функций удобно проводить комбинированные тесты с различными гипоталамическими релизинг-гормонами [инсулин + тиролиберин (TRH) + люлиберин (LHRH-тест), СТГ релизинг-гормон + TRH + LHRH-тест, СТГ релизинг-гормон + кортиколиберин (CRH) + LHRH + TRH-тест]. Например, при пробе с СТГ релизинг-гормон + тиролиберин + люлиберин во внутривенную канюлю последовательно вводят СТГ релизинг-гормон (1 мкг/кг), тиролиберин (7 мкг/кг, максимально 400 мкг), люлиберин (100 мкг). Наличие базальных низких уровней ТТГ и свободного T_4 в сочетании с отсутствием или пролонгированной реакцией ТТГ на TRH свидетельствует о сопутствующем вторичном гипотиреозе. Отсутствие реакции выброса гонадотропинов на LHRH (повышение более чем в 2 раза от базального уровня) в сочетании с низкими базальными уровнями половых гормонов указывает на вторичный гипогонадизм.

Таблица 13-7. Соматотропнстимулирующие тесты

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови после введения, мин	Пик выброса СТГ, мин	Побочные эффекты
Инсулин	Активация гипоталамических нейронов, стимулирующих секрецию СТГ релизинг-гормона	0,1 ЕД/кг, в/в	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30–60	Гипогликемия
Клонидин	Нейротрансмиттер, адренергический агонист	0,15 мг/м ² , внутрь	0, 30, 60, 90, 120, 150	90–120	Артериальная гипотензия, сонливость
СТГ релизинг-гормон	Гипоталамический релизинг-фактор	1 мкг/кг, в/в	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30–60	–
Леводопа	Нейротрансмиттер, допаминергический агонист. Стимулирует освобождение СТГ релизинг-гормона	125 мг (масса тела <15 кг) 250 мг (масса тела 15–30 кг) 500 мг (масса тела >30 кг), внутри	0, 45, 60, 120, 150	45–90	Тошнота, рвота, головная боль
L-аргинин гидрохлорид	Метаболический стимулятор, аминокислота. Стимулирует освобождение СТГ релизинг-гормона	0,5 г/кг 10% раствор, в 0,9% растворе натрия хлорида, в/в, инфузия в течение 30 мин	0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30–60	Гипогликемия, покраснение лица
Глюкагон	Относительная гипогликемия	100 мкг/м ² , максимальная доза 1 мг, в/м	0, 60, 90, 120, 150, 180	120–180	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия

Наиболее диагностически значимые константы в выявлении дефицита СТГ у детей – ИФР, в частности, ИФР-1 (соматомедин С) и ИФР-2.

Для **лечения** гипофизарного нанизма в качестве ЗГТ используют генно-инженерные препараты гормона роста человека. В настоящее время в России разрешены к использованию следующие препараты соматотропина:

- генотропин* (Genotropin*);
- нордитропин Симплекс* (Norditropin Simplex*);
- сайзен* (Saizen*);

- хуматроп^а (Humatrope^а);
- растан^а.

Рекомендуемая стандартная доза гормона роста при лечении классического дефицита СТГ составляет 0,033 мг/(кг×сут) подкожно ежедневно в 20:00–22:00.

Лечение необходимо продолжать до закрытия зон роста или до достижения социально приемлемого роста.

При сочетании гипофизарного нанизма с множественным дефицитом гормонов аденогипофиза проводят соответствующую ЗГТ тиреоидными препаратами (L-тироксином), глюкокортикоидами (гидрокортизоном), половыми стероидами.

Синдром Шерешевского–Тернера (дисгенезия гонад)

Низкорослость является наиболее частым клиническим проявлением синдрома Шерешевского–Тернера. Данный синдром должен быть заподозрен в первую очередь у девочек с необъяснимым отставанием в росте. Учитывая мозаичные формы синдрома Шерешевского–Тернера (45 XO/46 XX, 45 XO/46 X i(Xq), 46 Xi(Xq), 45 XO/46 X, rX и др.) с минимальным набором типичных клинических симптомов или даже их отсутствием, всем девочкам с задержкой роста (SDS роста ≤ 2 SDS) обязательно исследование кариотипа на первом этапе диагностического поиска.

Характер роста у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера представлен умеренной задержкой внутриутробного развития (средняя длина и масса тела новорожденных примерно на 1 SD ниже нормальных показателей и составляет в среднем 48,3 см и 2800 г соответственно), относительно нормальной скоростью роста с рождения до 3 лет жизни, прогрессирующим снижением скорости роста с 3 до 14 лет и далее — низкой скоростью роста в течение нескольких лет с отсроченным закрытием зон роста. Конечный рост при синдроме Шерешевского–Тернера составляет в среднем 142,0–146,8 см.

Помимо задержки роста клиническая симптоматика включает лимфатический отек кистей и стоп в период новорожденности, короткую шею с крыловидными складками различной выраженности, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатию, эпикант, готическое нёбо, деформацию ушных раковин, бочкообразную грудную клетку с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусную девиацию локтевых суставов, деформацию Маделунга, укорочение и утолщение пальцев, типичную дерматоглифику, дисплазию ногтей, множественные пигментные невусы.

Провокационные тесты на стимуляцию гормона роста проводят только у пациенток с синдромом Шерешевского–Тернера, чья ростовая кривая отклоняется от таковой для данного синдрома. Большинство пациенток в детстве имеют нормальный ответ гормона роста на стимуляцию. Сниженные уровни гормона роста в период пубертата связаны, вероятно, с низким уровнем половых стероидов.

Из сопутствующих патологий при синдроме Шерешевского–Тернера часто встречаются врожденные пороки левых отделов сердца (аорты и аортальных клапанов), врожденные пороки почек и мочевыводящей системы, НТГ, АИТ, средний отит. Также описаны АГ, алопеция, витилиго, патология ЖКТ [кровотечения вследствие сосудистых мальформаций (телеангиоэктазий), гемангиом, флэбэктазий; болезнь Крона].

Половой инфантилизм — одна из наиболее общих черт у девочек с синдромом Шерешевского–Тернера. Свыше 90% пациенток имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием. Гормональный профиль характеризуется выраженным повышением уровней гонадотропинов в сыворотке крови, особенно ФСГ. У 10–20% пациенток степень секреции эстрогенов достаточна для индукции спонтанного пубертата, и у 2–5% — для спонтанного менархе и беременности без медицинского вмешательства. Такое бывает у девочек с мозаичным вариантом кариотипа (45 XO/46 XX) или структурными нарушениями хромосом и отсутствием крыловидных складок на шее.

Синдром Нунан

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского–Тернера, однако при первом не описана патология половых хромосом и очевидный путь наследования — аутосомно-доминантный. Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляют гетерозиготные миссенс-мутации гена *PTPN11* (*Protein-Tyrosine Phospatase, Nonreceptor-type 11*), картированного на хромосоме 12q24). Поражаются дети обоих полов, что свидетельствует о неправомерности такого названия синдрома Нунан, как «мужской Тернер». Как и при синдроме Шерешевского–Тернера, дети имеют крыловидные складки на шее, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз, *Cubitus valgus*, аномалию ушей.

Врожденная сердечная патология включает преимущественно вовлечение правых отделов сердца (клапанов легочного ствола), а не левых, как при синдроме Шерешевского–Тернера. Характерны микропенис и крипторхизм, пубертат часто задержан или неполный. Задержку умственного развития наблюдают в 25–50% случаев.

Синдром Сильвера–Расселла

Для синдрома Сильвера–Расселла характерны внутриутробная задержка роста с последующим постнатальным дефицитом роста и ряд типичных дисморфичных черт. Заболевание клинически и генетически гетерогенно. При синдроме Сильвера–Расселла описаны нарушения, вовлекающие хромосомы 7, 8, 15, 17 и 18, однако наиболее вероятные кандидаты — хромосомы 7 и 17. Изменения включают сбалансированные транслокации с точками разрыва в 17q23,3–q25, гомозиготную делецию гена ХГЧ (*CSH1*) на

17q24,1; материнскую юнипатентную дисомию для хромосомы 7 [mUPD(7)]. Клиническая симптоматика включает низкую массу и длину тела при рождении, постнатальное отставание в росте. Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) V пальца кистей и стоп, врожденную гемигипертрофию, ведущую к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, ППС у ряда пациентов.

Внутриутробная задержка роста

Внутриутробная задержка роста (IUGR — *IntraUterine Growth Retardation*), или SGA (*Small for Gestational Age* — «малые для гестационного возраста»), — клиническое состояние, характеризующееся недостаточным ростом плода: длина тела при рождении ниже 2 SD для гестационного возраста и пола и/или масса тела при рождении менее 2500 г при сроке беременности не менее 37 нед.

Около трети случаев внутриутробной задержки роста вызываются генетическими изменениями, остальные 70% — следствие материнских и/или плацентарных факторов.

Фетальные факторы включают генетические нарушения, врожденные мальформации, метаболические нарушения, инфекции и многоплодную беременность. Хромосомные аберрации встречаются у 5–7% детей с внутриутробной задержкой роста, из них трисомия 21, трисомия 18 и синдром Тернера — наиболее частые. Недостаточность плаценты — одна из наиболее общих причин внутриутробной задержки роста. АГ, СД, системная красная волчанка, патология почек, коллагеновые сосудистые заболевания — наиболее выраженные факторы риска для развития внутриутробной задержки роста. К факторам риска относят также инфекции (вирусную, бактериальную, протозойную), курение и прием алкоголя во время беременности.

Внутриутробная задержка роста встречается у 2,5–10% новорожденных, из них у 8–20% отсутствует постнатальный скачок роста в первые 2 года жизни. Дети с внутриутробной задержкой роста имеют повышенный риск (~30%) низкорослости во взрослом состоянии.

В большинстве случаев низкорослые дети с внутриутробной задержкой роста имеют нормальную секрецию гормона роста. Предполагают, что низкорослость при внутриутробной задержке роста — результат сниженной чувствительности к гормону роста. Однако у части детей с внутриутробной задержкой роста снижена суточная секреция гормона роста и нарушен ее ритм, снижены уровни ИФР-1 и ИФР-связывающего белка-3.

Синдром Прадера–Вилли

Синдром Прадера–Вилли — редкое генетическое заболевание, частота его составляет около 1:16 000 новорожденных. Синдром Прадера–Вилли представляет наиболее частую причину выра-

женного синдромального ожирения у детей. Молекулярной основой синдрома Прадера–Вилли является потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15 как следствие делеции генов, материнской юнипатентной дисомии, ошибок импринтинга.

В период новорожденности и раннего детства присутствуют мышечная гипотония, затруднение питания, низкая масса тела, у мальчиков — микропенис и крипторхизм. В возрасте 2–4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приема пищи. Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии. Умеренная внутриутробная и постнатальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152–162, рост женщин — 145–150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот. Психиатрические и поведенческие проблемы включают навязчивые страхи, депрессию, психозы. У взрослых пациентов с синдромом Прадера–Вилли отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна. Во избежание фатальных случаев рекомендуют тщательно контролировать функцию дыхательной системы у всех новорожденных с синдромом Прадера–Вилли и подозревать его у всех новорожденных с мышечной гипотонией.

Основным доказанным нарушением на уровне гипоталамуса является гонадотропная недостаточность. Вместе с тем все больше данных указывает на то, что при синдроме Прадера–Вилли есть дефицит гормона роста вследствие гипоталамической дисрегуляции, приводящий не только к нарушенному росту, но и к ожирению и дефициту общей массы тела. Ответ гормона роста на стимуляцию инсулином, аргинином, клонидином и леводопой* находится на нижней границе нормы или снижен. Аналогичным образом снижена 24-часовая интегрированная концентрация гормона роста и секреция гормона роста, индуцированная сном. Уровни ИФР-1 в крови как снижены, так и нормальные. Есть данные о более высоких уровнях грелина в крови у детей с синдромом Прадера–Вилли, чем у детей с ожирением без него.

Синдром Дауна (трисомия 21)

В среднем длина тела новорожденного на 2–3 см, а масса тела на 500 г меньше, чем в нормальной популяции. Отставание в росте ребенка сохраняется в постнатальном периоде и сопровождается задержкой скелетного созревания. Пубертатный скачок слабый и также задержан во времени. Конечный рост составляет 135–170 см у мужчин и 127–158 см у женщин. Часто встречается гипотиреоз.

Патология костной системы

Врожденная патология костной системы — одна из распространенных причин низкорослости у детей.

Остеохондродисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологией непосредственно

хряща или кости или того и другого. Описано более 100 остеохондродисплазий, классификация которых включает:

- патологию длинных трубчатых костей и позвоночника, проявляющуюся с рождения (танатоформную дисплазию, ахондроплазию, хондрэктодермальную дисплазию, мезамиелические дисплазии) или в более позднем возрасте (гипохондроплазию, дисхондростеоз, метафизарные хондродисплазии);
- дефекты развития хряща и фиброзного компонента скелета (множественные хрящевые экзостозы, фиброзную дисплазию);
- дефекты толщины кортикального слоя диафизов и/или моделирование диафизов (несовершенный остеогенез, ювенильный идиопатический остеопороз, диафизарную дисплазию).

Клинические и рентгенологические данные являются ключевыми в диагностике остеохондродисплазий. Иногда диагноз может быть поставлен уже при рождении или даже пренатально с помощью УЗИ. В диагностике важен семейный анамнез, хотя многие случаи представляют мутации *de novo*. Необходимо тщательное измерение пропорций тела, таких как рост сидя, коэффициент «верхний/нижний сегмент», размах рук, окружность головы.

Ахондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание, одна из наиболее частых форм остеохондродисплазий. Молекулярной основой ахондроплазии является мутация в гене рецептора 3 фактора роста фибробластов (*FGFR₃*), картированного на коротком плече хромосомы 4 (4p16,3).

Клиническая картина характерна уже при рождении: крупная голова с большой мозговой частью и резко увеличенными родничками, диспропорциональное телосложение за счет ризомелического укорочения конечностей, короткие широкие кисти и стопы. У детей первого года жизни отмечают разболтанность в коленных суставах. В дальнейшем характерны выраженная задержка роста за счет укорочения конечностей; крупная голова, нависающий лоб, седловидный нос, прогнатизм; укорочение и утолщение пальцев (кисть в виде трезубца), изодактилия; поясничный лордоз (размеры таза уменьшены, таз наклонен вперед); раскачивание при ходьбе. Половое развитие не нарушено. Интеллект сохранен. Конечный рост составляет у мужчин около 131, у женщин — около 124 см.

Характерный рентгенологический признак — сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков в каудальном направлении. Отмечается также укорочение диафизов длинных трубчатых костей, укорочение и утолщение фаланг пальцев, пястных костей, утолщение и чашеобразное расширение метафизов, деформация суставных поверхностей кистей, относительное удлинение малоберцовой кости. Крылья подвздошной кости укорочены и развернуты, крыши вертлужных впадин горизонтальны.

Уменьшение размеров большого затылочного отверстия может вести к развитию гидроцефалии и компрессии спинного мозга в шейном отделе. Сужение спинномозгового канала может быть причиной компрессии спинного мозга, повреждения дисков и, соответственно, неврологической симптоматики в зрелом возрасте.

Гипохондроплазия — аутосомно-доминантное заболевание, высока частота спорадических случаев. Гипохондроплазия характеризуется низким ростом, диспропорционально короткими конечностями ризомелического типа и поясничным лордозом. Характерные рентгенологические изменения: отсутствие увеличения расстояния между отростками позвонков в поясничном отделе позвоночника L_1-L_5 или уменьшение этого расстояния, уменьшение объема крыльев подвздошной кости, укорочение длинных трубчатых костей ризомелического типа, удлинение малоберцовой кости, неровность контуров метафизов трубчатых костей.

Задержка роста становится заметной у ребенка после 3–4-летнего возраста и постепенно прогрессирует по мере взросления. Диспропорциональность скелета нередко проявляется только в пубертатном возрасте. Пубертатный скачок роста либо отсутствует, либо выражен слабо. Пубертат не нарушен, интеллект сохранен. Конечный рост составляет 130–150 см.

Несовершенный остеогенез (*osteogenesis imperfecta*) относится к группе диафизарных дисплазий. Характерно аутосомно-доминантное наследование с высокой пенетрантностью, значительна доля спорадических случаев. Отмечают частые переломы, серо-синие склеры и тугоухость. Зубы прорезываются поздно, характерен кариес. Основной рентгенологический признак — распространенный остеопороз всего скелета. Кортикальный слой истончен на всем протяжении костей. Поперечный размер диафизов костей уменьшен, кости истончены. Классификация согласно генетическим вариантам включает следующие типы.

- Тип 1 (взрослый, умеренная тяжесть костных изменений) — аутосомно-доминантный, переломы при рождении или в течение первого десятилетия жизни. Конечный рост ниже, чем у здоровых родственников. Характерны голубые склеры, сколиоз, слабость в суставах, ранняя тугоухость с нормальным (тип 1А) или нарушенным (тип 1В) дентиногенезом.
- Тип 2 (перинатально-летальная форма) — аутосомно-доминантный или рецессивный, характеризуется снижением минерализации скелета и компрессионными переломами *in utero*.
- Тип 3 (подростковый) — аутосомно-доминантный или рецессивный, характеризуется тяжелыми прогрессирующими деформациями длинных трубчатых костей вследствие частых переломов, кифосколиозом и низкорослостью. Также встречаются голубые склеры, исчезающие с возрастом, и нарушенный дентиногенез.

- Тип 4 — доминантный, с широкой вариабельностью клинической симптоматики.

Вторичная задержка роста

Нарушение питания

Причиной задержки роста может быть неадекватное питание ребенка как в количестве, так и в качестве. Нарушенный рост при этих состояниях (например, при квашиоркоре) часто характеризуется повышенными концентрациями базального или стимулированного гормона роста при сниженных концентрациях ИФР-1. Таким образом, данные состояния можно рассматривать как форму нечувствительности к гормону роста.

Анорекия — типичная черта почечной недостаточности и воспалительных заболеваний кишечника, встречается при врожденных («синих») пороках сердца, ХСН, заболеваниях ЦНС и других состояниях. Недостаточное поступление пищи наблюдают при соблюдении разнообразных диет, в основном у девочек в период пубертата. Нервная анорексия является крайним вариантом такого добровольного ограничения пищи, и при ее наличии до закрытия зон роста часто ведет к нарушенным процессам роста и задержке пубертата.

Нарушение всасывания

Заболевания кишечника, связанные с нарушенной абсорбцией белка, могут вызывать задержку роста у детей. Болезнь Крона и целиакию необходимо учитывать в дифференциальной диагностике при необъяснимой низкорослости у ребенка. При болезни Крона в патогенез низкорослости вовлечена не только мальабсорбция, но также хроническое воспаление, анорексия, неадекватное поступление минералов, применение глюкокортикоидов.

Заболевания сердечно-сосудистой системы

Врожденные («синие») пороки сердца и застойная сердечная недостаточность могут быть причинами низкорослости у ребенка. Поскольку сердечные пороки у детей, как правило, врожденные, многие новорожденные имеют сопутствующие признаки дисморфии и внутриутробной задержки роста. Постнатальная задержка роста связана в основном с гипоксией и повышенной потребностью сердца в энергии. После хирургического вмешательства часто восстанавливается нормальный процесс роста.

Патология почек

Заболевания почек, сопровождающиеся нарушением функций, могут приводить к выраженной задержке роста. Как уремия, так и почечный тубулярный ацидоз могут проявляться низкорослостью до появления других клинических симптомов. Факторы, вовлеченные в патогенез низкорослости, включают потерю белка, неадекватное образование 1,25-дигидроксиголекальциферола, резистентность к инсулину, хроническую анемию, метаболический ацидоз. Уровни ИФР-1 и -2, как правило, находятся в преде-

лах нормы, но повышение уровней ИФР-связывающих белков, особенно ИФР-связывающего белка-1, может приводить к подавлению их эффектов. ХПН ассоциирована с рядом изменений в системе «гормон роста–ИФР–ИФР-связывающий белок», а именно с повышенным пульсирующим освобождением гормона роста. При ХПН биоактивность ИФР-1 снижена в результате повышенных уровней ИФР-связывающих белков-1, 2, 4 и 6.

Заболевания легких

Любое состояние, сопровождаемое хронической гипоксией, может приводить к задержке роста. Классическими примерами патологии легких, сочетанной с низкорослостью, служат кистозный фиброз и бронхиальная астма, длительно леченная глюкокортикоидами.

Заболевания крови

Хронические анемии могут сопровождаться задержкой роста ребенка. Нарушенное поступление кислорода в ткани, повышенная нагрузка на сердечно-сосудистую систему, повышенные энергетические затраты на гемопоэз и нарушение питания рассматривают как основные факторы, вовлеченные в патогенез низкорослости. При В-талассемии описаны нарушенный синтез ИФР-1, гипотиреоз, гипогонадотропный гипогонадизм.

Ревматоидный артрит

Задержка роста — частое осложнение ювенильного ревматоидного артрита у детей. Причины задержки роста включают хронический воспалительный процесс, повреждения на уровне кости и суставов, а также нарушение питания. Осложнения активного ювенильного ревматоидного артрита в плане метаболических нарушений и задержки роста усугубляются терапией глюкокортикоидами. Глюкокортикоиды — функциональные антагонисты гормона роста — оказывают влияние как на высвобождение, так и на эффекты гормона роста на органы-мишени.

Рахит

Недостаток витамина D в организме может быть важной причиной нарушенного роста скелета и, в конечном итоге, низкорослости. Часто гиповитаминоз D сочетается с другими причинами дефицита роста (неадекватным питанием, нарушением всасывания в кишечнике, патологией печени и ХПН). При изолированном гиповитаминозе D (следствие пониженного поступления в организм витамина D и отсутствия адекватной инсоляции солнечными лучами) ребенок имеет типичную симптоматику рахита.

X-сцепленный витамин D-резистентный (гипофосфатемический) рахит развивается вследствие сниженной реабсорбции фосфатов в канальцах почки. Клиническая симптоматика обычно представлена значительным искривлением ног и низкорослостью. Метаболические и скелетные нарушения не купируются приемом витамина D.

Лечение включает прием фосфатов внутрь, но такая терапия часто приводит к нарушенной абсорбции кальция в кишечнике. Добавление витамина D к лечению фосфатами повышает абсорбцию кальция в кишечнике и предотвращает гипокальциемию.

Псевдогипопаратиреоз

Задержка роста — частое клиническое проявление манифестации псевдогипопаратиреоза. При классическом варианте заболевания присутствует сочетание низкорослости и характерных дисморфичных черт, гипокальциемии и гиперфосфатемии, вторичной резистентности органов-мишеней к ПТГ. Дети с данным заболеванием помимо низкорослости имеют ожирение, округлое лицо, короткие пястные кости, подкожные кальцификаты и задержку умственного развития.

Врожденные нарушения метаболизма

Врожденные нарушения обмена белков, углеводов и липидов (болезнь накопления гликогена, мукополисахаридозы, мукополидозы) часто сопровождаются низкорослостью. Многие врожденные метаболические нарушения ассоциированы со скелетной дисплазией.

Патология эндокринной системы

Гипотиреоз. Постнатальная задержка роста характерна для детей с врожденным гипотиреозом. Неонатальный скрининг врожденного гипотиреоза способствует его ранней диагностике и лечению, что предотвращает нарушение процессов роста и развития ребенка.

У ребенка с низким ростом, чей анамнез и антропометрия предполагают дефицит гормона роста, выявление дефицита гормона роста/ИФР-1 требует проведения стимулирующих тестов и определения уровней ИФР-1/ИФР-связывающего белка-3, но после того как исключен гипотиреоз.

Задержка роста может быть симптомом манифестации гипотиреоза, причиной которого в большинстве случаев может быть АИТ. Изолированный вторичный и третичный гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ и тиролиберина соответственно — крайне редкая причина приобретенного гипотиреоза.

Терапия левотироксином способствует быстрому скачку роста в начале лечения, однако оно часто не приводит к полному восстановлению ростового потенциала в большинстве случаев вследствие быстрого прогрессирования скелетного созревания в первые 18 мес лечения.

Болезнь Иценко–Кушинга. У детей болезнь Иценко–Кушинга может манифестировать исключительно снижением скорости роста и отсутствием характерных клинических симптомов (ожирения, стрий, снижения мышечной массы, остеопороза).

Сахарный диабет. Задержку роста умеренной степени можно наблюдать у детей с плохо контролируемым СД. Выраженная низкорослость характерна для синдрома Мориака (СД, задержка роста и гепатомегалия вследствие избыточного накопления гликогена в печени). Факторы, вовлеченные в патогенез низкорослости, включают потерю белка, хронический ацидоз, повышенную продукцию глюкокортикоидов, хронический дефицит инсулина. Хронический дефицит инсулина приводит к повышенному уровню ИФР-связывающего белка-1, который, в свою очередь, подавляет эффекты ИФР. Следует отметить, однако, отсутствие жесткой корреляции между контролем уровня гликемии и скелетным ростом.

Психосоциальный (депривационный) нанизм

В основе причин низкорослости могут быть неблагоприятные условия жизни ребенка, включая социальные условия и неблагополучные семьи (недостаточное питание, постоянные психоэмоциональные стрессы). Для данной категории детей характерно улучшение ростовых процессов при устранении факторов социальной депривации. Нейроэндокринные механизмы депривационного нанизма до конца не изучены. Секреция гормона роста на фоне гормона роста стимулирующих тестов снижена, секреция АКТГ и ТТГ также может быть снижена. Лечение гормоном роста обычно неэффективно до тех пор, пока не будут исключены неблагоприятные условия жизни ребенка.

АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ

Хроническая гиперпродукция СТГ и инсулиноподобных факторов роста (ИФР) клинически выражается гигантизмом или акромегалией в зависимости от того, когда (до или после пубертата) она развивается.

Акромегалия — нейроэндокринное заболевание, вызванное хронической избыточной секрецией СТГ у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, увеличением размеров мягких тканей и внутренних органов, а также сочетанными системными и обменными нарушениями.

Гипофизарный гигантизм — клинический синдром, характеризующийся ускоренным линейным ростом с пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей и возникающий у детей и подростков с незавершенным физиологическим ростом (открытыми зонами роста). Патологическим считается рост, превышающий 97-ю перцентиль (выше 200 см для мужчин и 190 см для женщин).

Код МКБ-10

E22.0. Акромегалия и гипофизарный гигантизм.

Скрининг

Обследуют высокорослых детей и подростков для исключения возможных эндокринных и генетических нарушений, а также взрослых с укрупненными чертами лица, макрогнатией, прогрессирующим увеличением размеров кистей и стоп, остеоартропатией.

Эпидемиология

Заболеваемость акромегалией по разным странам колеблется от 16 до 76 случаев на 1 млн жителей (в среднем 53,2 случая/млн). Ежегодно регистрируется 3–4 новых случая на 1 млн жителей. Средний возраст пациентов при диагностике заболевания составляет 40–50 лет. Заболевание с одинаковой частотой встречается как у мужчин, так и у женщин. Период от первых признаков заболевания до его диагностики (латентный период) составляет 6–10 лет. Несмотря на небольшую распространенность заболевания, смертность при акромегалии (при отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения) в 2–4 раза превышает такую в общей популяции, что прямо коррелирует с продолжительностью повышения уровней СТГ и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в крови. Среди причин смерти выделяют кардиоваскулярные нарушения (60%), респираторные осложнения (25%), онкологические заболевания (15%). Достижение и поддержание у больных нормальных концентраций СТГ и ИФР-1, коррекция имеющихся органических и обменных нарушений способствуют увеличению выживаемости до популяционных значений.

Этиология и патогенез

Более чем в 95% случаев акромегалия возникает спорадически, причиной чего является формирование моноклональной аденомы гипофиза с автономной гиперсекрецией СТГ. При этом выделяют моноклональные опухоли (соматотропиномы), состоящие из редко- или густогранулированных соматотропцитов, и смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие, помимо СТГ, пролактин, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, α -субъединицу. В редких случаях (<2%) причиной акромегалии является эктопическая опухоль, состоящая из клеток APUD-системы и имеющая эндокраниальное (опухоль глоточного и сфеноидального синуса) или экстракраниальное (опухолевые процессы в легких, средостении, ПЖ, гонадах, кишечнике) расположение. При этом опухолевые клетки продуцируют либо СТГ, либо соматолиберин. Описаны случаи ятрогенной акромегалии, вызванной многолетним злоупотреблением препарата гормона роста. Примерно 1% СТГ-продуцирующих опухолей приходится на семейные формы и наследственно обусловленные эндокринные нарушения: синдром МЭН 1, синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, комплекс Карни, изолированную семейную акромегалию (табл. 13-8).

Таблица 13-8. Генетические синдромы, ассоциированные с развитием СТГ-продуцирующих опухолей гипофиза

Синдромы генетических нарушений	Клинические проявления
Синдром МЭН 1	Первичный гиперпаратиреоз (97%), островковоклеточные (80%) и опухоли аденогипофиза (54%). Описаны карциноидные опухоли пищеварительного тракта, множественные лицевые ангиофибromы, коллагеномы, подкожный и висцеральный липоматоз, злокачественные меланомы, лейомиомы пищевода, легких, прямой кишки, матки
Синдром Мак-Кьюна–Олбрайта	ППС, косто-фиброзная дисплазия, локальная дерматия (появление на коже пятен цвета кофе с молоком), опухоль гипофиза
Комплекс Карни	Смешанные (СТГ-пролактинсекретирующие) опухоли, миксома сердца, пятнистая кожная пигментация, узелковая дисплазия надпочечников, шванномы и т.д.
Изолированная семейная акромегалия	Регистрируют при выявлении в семье 2 и более случаев акромегалии (гигантизма) при отсутствии признаков МЭН 1 или комплекса Карни. Отличается молодым возрастом дебюта заболевания, доминирующим проявлением у мужчин и быстрым ростом аденомы

Клиническая картина

Клиническая симптоматика акромегалии характеризуется, с одной стороны, признаками компрессионного воздействия опухолевой массы на окружающие ткани (головной болью, сужением полей зрения, гипопитуитаризмом, гидроцефалией, гипоталамическими расстройствами и т.д.), тогда как с другой — множественными проявлениями системных и обменных нарушений, вызванных продолжительной гиперпродукцией СТГ и ИФР-1.

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

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

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

Кожа плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы. В области складок и в местах повышенного трения отмечают зоны гиперпигментации. Нередко выявляют гипертрихоз, гирсутизм, жирную себорею, *acne vulgaris*, *acanthosis nigricans*, повышенную влажность кожных покровов (за счет избыточного образования сальных и потовых желез).

Патогномонично увеличение клеточной массы всех внутренних органов (спланхномегалия). По мере развития заболевания происходит поступательное замещение функционально активной ткани на соединительную с развитием полиорганных склеротических изменений (кардио-, пневмосклероза, цирроза печени, фиброза ПЖ и др.).

Первично возникающая гипертрофия мышечной ткани в последующем сменяется развитием проксимальной миопатии. Больных беспокоят слабость, снижение толерантности к физическим нагрузкам. Нередко выявляют деформацию позвоночника по типу кифосколиоза с образованием остеофитов и появлением радикулярных болей. Акромегалическая остеоартропатия проявляется дегенеративными изменениями, нарушением подвижности и дестабилизацией суставов.

Легочно-сердечная недостаточность развивается в результате нарушения кровоснабжения и склерозирования гипертрофированных внутренних органов. Характерны эмфизема легких и пневмосклероз. Вследствие разрастания челюстей и мягких тканей языка и надгортанника у больных нередко возникают обструктивные ночные апноэ, что в сочетании с прогрессирующей деформацией позвоночника и поражением дыхательной мускулатуры приводит к развитию хронической гипоксии и рестриктивных легочных заболеваний.

Возникновению акромегалической кардиомиопатии способствуют метаболические нарушения, микроангиопатия, гипоксия, а также АГ. У больных формируется концентрическая гипертрофия миокарда, которая в последующем сменяется дилатационной миокардиодистрофией с развитием прогрессирующей сердечной

недостаточности. Гипертрофия желудочков приводит к нарушению ритма и проводимости, а также клапанным нарушениям, которые сохраняются несмотря на ремиссию заболевания. Поражение миокарда усугубляет присоединение атеросклероза коронарных артерий с развитием хронической ишемии.

Развитие АГ у больных акромегалией обусловлено задержкой натрия и воды в организме, снижением продукции предсердного натрийуретического пептида, повышением сосудистого тонуса, а также инсулинорезистентностью.

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

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

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

Изменения со стороны других желез внутренней секреции.

- Диффузное (или узловое) увеличение ЩЖ, что связано с избытком СТГ и повышением почечного клиренса для йода. Иногда развивается вторичный гипотиреоз.
- Вторичный гипогонадизм проявляется у женщин нарушением менструального цикла по типу олиго- и аменореи, галактореей, бесплодием, а у мужчин — гинекомастией, снижением либидо, эректильной дисфункцией. Причина —

недостаток продукции гонадотропинов или сопутствующая гиперпролактинемия.

- НТГ или манифестный СД, что связано с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в результате прямого липолитического действия гормона роста.
- Патология фосфорно-кальциевого обмена, проявляющаяся гиперкальциурией (часто нефролитиазом) и повышением уровня неорганического фосфора в сыворотке крови. Потеря кальция с мочой компенсируется ускорением его всасывания через ЖКТ благодаря повышению продукции ПТГ. Описано сочетание акромегалии с третичным гиперпаратиреозом и паратиреоидной аденомой.

Сочетанное пролиферативное и антиапоптотическое действие СТГ и ИФР при акромегалии проявляется склонностью к раннему развитию множественных доброкачественных или злокачественных пролиферативных процессов в организме. Распространенность рака ЩЖ и молочных желез и колоректального рака намного превышает таковую в общей популяции.

Степени тяжести акромегалии (критерии ВОЗ).

- Легкая — больной способен переносить обычную физическую нагрузку или ограничен в выполнении тяжелой, но не нуждается в госпитализации.
- Средняя — больной способен обслуживать себя самостоятельно, но не в состоянии выполнять какую-либо работу. Активен 50% времени бодрствования.
- Тяжелая — больной ограничен в возможности самообслуживания, осуществления какой-либо деятельности, находится в положении сидя более 50% времени бодрствования или соблюдает постельный режим.

Диагностика

Лабораторные исследования

Критерии для диагноза активной акромегалии:

- базальная однократная концентрация СТГ более 0,4 нг/мл;
- минимальная концентрация СТГ на фоне ОГТТ более 1 нг/мл (>2,7 мЕД/л);
- содержание ИФР в крови выше возрастных референсных значений.

Обычно содержание СТГ определяют утром натощак путем трехкратного взятия порции крови с помощью катетера каждые 20 мин с последующим перемешиванием. Однократное определение базального уровня гормона роста не представляет диагностической ценности, поскольку многие стрессовые, физические и метаболические факторы, а также особенность ритмической секреции СТГ могут приводить к получению ложных результатов. Увеличение содержания в крови ИФР с учетом возрастной нормы является практически достоверным интегральным критерием, указывающим на гиперсекрецию СТГ и степень активности

акромегалии. Содержание ИФР-1 в крови повышается во время беременности и снижается при плохо контролируемом СД, недостаточном питании, заболеваниях печени, почечной недостаточности.

Инструментальные исследования

С помощью **боковой краниографии** можно выявить увеличение размеров турецкого седла, локальный или тотальный остеопороз его стенок, двухконтурность, истончение передних и задних клиновидных отростков, утолщение костей свода черепа, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости (эндокраниоз), гиперпневматизацию придаточных пазух носа. Предпочтительным является использование **МРТ головного мозга с гипофизом** с введением парамагнитных контрастирующих веществ (гадопентетовой кислоты, гадодиамида), которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолево-измененной ткани. Возможность исследования в трех взаимно перпендикулярных проекциях позволяет получить дополнительную информацию об анатомо-топографических особенностях и изменениях в sellarной области, что наряду с отсутствием лучевой нагрузки свидетельствует о большей предпочтительности использования МРТ, в том числе и при повторных исследованиях.

Офтальмологическое исследование включает осмотр глазного дна и периметрию, что позволяет выявить хиазмальный синдром и патологию дисков ЗН.

Важным является проведение ЭхоКГ и колоноскопии в целях своевременного выявления признаков кардиомиопатии и исключения колоректального рака.

Дифференциальная диагностика

Акромегалию следует дифференцировать от акромегалоидных состояний (пахидермопериостоза, болезни Педжета, синдрома Мари–Бамбергера), при которых наблюдают сходные внешние проявления при нормальной концентрации СТГ и ИФР-1 в крови и при отсутствии опухоли гипофиза.

Гигантизм дифференцируют от других форм ускоренного роста, наблюдаемых в перинатальном (синдромы Сотоса, Бекуита–Видемана) и постнатальном периодах жизни [семейная (конституциональная) высокорослость, ППС, первичный или вторичный гипогонадизм, синдромы Марфана и Пайла].

Лечение

Цели

Ликвидация (или блокирование) источника избыточной продукции СТГ, снижение секреции СТГ и ИФР-1 до безопасного уровня, максимально возможное устранение клинических симптомов и признаков заболевания, повышение качества жизни пациентов и профилактика рецидивов заболевания, скорейшее достижение клинко-биохимической ремиссии.

- Критерии полной ремиссии акромегалии:
 - ✧ отсутствие клинических признаков активности;
 - ✧ базальный уровень СТГ менее 2,5 нг/мл;
 - ✧ минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ менее 1 нг/мл (2,7 мЕД/л);
 - ✧ содержание ИФР-1 соответствует половой и возрастной норме.

Показания к госпитализации

- Больные с активной стадией акромегалии для системного обследования и выработки наиболее адекватной лечебной тактики.
- Пациенты, прошедшие или находящиеся на лечении, в целях оценки адекватности терапии и динамического обследования.
- Больные с тяжелой формой акромегалии для лечения соматических осложнений.

Методы лечения

Существуют три метода лечения акромегалии (хирургический, медикаментозный и лучевой), приоритетность использования которых зависит от конкретной клинической ситуации. Факторами, определяющими выбор метода лечения, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИРФ-1, возраст больного, степень тяжести осложнений.

Хирургическое лечение

Основным методом лечения акромегалии является оперативное удаление опухоли гипофиза трансназально-транссфеноидальным доступом с применением эндоскопической техники. При микроаденоме полная ремиссия после операции составляет 80–90%, в то время как при макроаденоме с инвазивным экстраселлярным ростом радикальное удаление отмечается лишь в 55% случаев. Радикальность проведенного оперативного вмешательства оценивают по результатам ОГТТ.

При удалении гигантских опухолей с массивной инвазией как в полость, так и в структуры основания черепа проводят двухэтапную операцию, при которой первоначально транскраниальным доступом удаляют внутричерепную часть опухоли, а затем через 2–3 мес (после формирования надежного рубца) из трансназального подхода резецируют остаток аденомы.

Медикаментозное лечение

Показания для назначения медикаментозной терапии:

- Первичная терапия при бесперспективности или противопоказания к хирургическому лечению.
- Вторичная терапия при нерадикальной аденомэктомии.
- Необходимость предоперационной подготовки для улучшения соматического статуса и снижения риска внутри- и послеоперационных осложнений.

- Обеспечение полного (или частичного) контроля на период после проведенной лучевой терапии и до проявления максимального терапевтического эффекта.

В настоящее время активно используются 3 группы ЛС: аналоги соматостатина (октреотид, ланреотид), агонисты дофамина (бромокриптин, хинаголид, каберголин) и ингибиторы рецепторов СТГ (пегвисомант).

Аналоги соматостатина (АС). Октреотид вводят 3 раза в сутки подкожно. Разовая доза составляет 100–200 мкг.

Октреотид длительного высвобождения назначают в начальной дозе 20 мг каждые 28 дней глубоко внутримышечно. При необходимости дозу увеличивают (до 30 или 40 мг) или уменьшают на 10 мг с прежней частотой введения.

Ланреотид назначают в начальной дозе 30 мг каждые 14 дней глубоко внутримышечно. Увеличения терапевтической концентрации препарата достигают сокращением периода между инъекциями (30 мг каждые 10 или 7 дней).

Каждые 3 мес необходимо контролировать содержание СТГ и ИФР для оценки эффективности лечения, при необходимости — корректировать дозы ЛС.

Коррекцию дозы осуществляют следующим образом. В случае клинического улучшения, содержания СТГ в пределах 1,0–2,5 нг/мл, ИФР — в пределах референсных значений дозу препарата оставляют прежней. Если концентрация СТГ превышает 2,5 нг/мл, ИФР — за пределами референсных значений, дозу препарата увеличивают. Если концентрация СТГ ниже 1,0 нг/мл, а ИФР — в пределах референсных значений, дозу препарата уменьшают.

Если за 3 мес есть клиническое улучшение, содержание СТГ и/или ИФР снизилось более чем на 30% исходного уровня, лечение считают эффективным и продолжают. В противном случае пациента считают нечувствительным к лечению аналогами соматостатина и рассматривают другие виды терапии.

Лечение пролонгированными аналогами соматостатина проводят как в комбинации с хирургическим вмешательством (на до- и/или послеоперационном этапе), так и в качестве самостоятельной первичной терапии. Их рекомендуют в качестве первичного метода лечения при отсутствии прямых показаний к операции (хиазмального или диафрагмального синдрома), противопоказаниях к нейрохирургическому вмешательству (непереносимости наркоза, сердечно-сосудистых, дыхательных расстройств и др.) или в случае отказа пациента от вмешательства.

Агонисты дофамина. Эти ЛС рекомендуют использовать у пациентов со смешанными аденомами гипофиза, продуцирующими СТГ и пролактин (соматопрولاктиномы, маммосоматотропиномы). Предпочтение отдается селективным пролонгированным агонистам рецепторов к дофамину II типа: [хинаголиду (по 0,3 мг в сутки) и каберголину (по 1,0–3,5 мг в нед)].

Ингибиторы рецепторов СТГ. Представляют собой генно-инженерный аналог эндогенного гормона роста, претерпевший 9 аминокислотных мутаций, изменивших его связывающую способность, что позволяет предупредить периферические эффекты избытка СТГ (в России не зарегистрированы). Показания — отсутствие эффективности или непереносимость аналогов соматостатина после нерадикально проведенной селективной аденомэктомии.

Лучевая терапия

Применяют протонное облучение или стереотаксическую радиохирургию. После облучения нормализация уровней СТГ и ИФР-1 наступает через 5–10 лет и более. Согласно международным рекомендациям, в связи с отсроченным эффектом наступления ремиссии и высоким риском развития осложнений лучевую терапию используют только при неэффективности оперативного и/или медикаментозного лечения.

Дальнейшее ведение

Рекомендуют ежегодное клиническое, инструментальное (рентгенографию легких, МРТ гипофиза, УЗИ щитовидной железы, ЭхоКГ, колоноскопию, маммографию, офтальмоскопию) и лабораторное (определение уровней СТГ, ИФР) обследование для оценки соматотропной функции, выраженности соматических изменений и необходимости коррекции проводимого лечения.

БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО–КУШИНГА

Болезнь Кушинга, АКТГ-зависимый гиперкортицизм, гиперкортицизм центрального происхождения, болезнь Иценко–Кушинга — заболевание, развивающееся вследствие повышенной продукции гормонов коры надпочечников, обусловленной избыточной секрецией АКТГ клетками гиперплазированной или опухолевой ткани гипофиза.

Код МКБ-10

E24.0. Болезнь Иценко–Кушинга гипофизарного происхождения.

Классификация

Болезнь Иценко–Кушинга:

- обусловленная опухолью гипофиза;
- развившаяся в результате гиперплазии гипофиза.

Этиология

Причиной гиперкортицизма центрального происхождения является продуцирующая АКТГ опухоль гипофиза (кортикотропинома). Иногда размеры кортикотропиномы могут быть менее 2 мм, когда опухоль не визуализируется при МРТ, однако ее на-

личные подтверждают при гистологическом послеоперационном исследовании.

Иногда у больных с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом опухоль не обнаруживают, а по данным гистологического исследования удаленной ткани гипофиза выявляют гиперплазию кортикотрофов.

Патогенез

При болезни Иценко–Кушинга нарушен нормальный циркадный ритм секреции АКТГ. Частота эпизодов (пиков) секреции АКТГ сохранена, однако повышена их амплитуда и длительность. Отсутствие четкой синхронизации секреторной динамической активности АКТГ и кортизола, вероятно, подтверждает тот факт, что секреция АКТГ не контролируется гипоталамусом и не подавляется высокими концентрациями периферических глюкокортикоидов по принципу отрицательной обратной связи. Высокие концентрации АКТГ (изолированно или вместе с другими ростовыми факторами) воздействуют на клетки коры надпочечников, вызывая их гиперплазию и гиперсекрецию глюкокортикоидов. Вследствие этого утрачивается и нормальный ритм секреции глюкокортикоидов. Содержание АКТГ и кортизола в плазме крови в утренние часы может быть в пределах физиологической нормы, однако концентрация этих гормонов вечером всегда повышена. Вследствие избыточной продукции кортизола повышается суммарная суточная экскреция свободного кортизола с мочой. Хроническая гиперкортизолемиа подавляет секрецию кортиколиберина гипоталамусом и ингибирует продукцию АКТГ нормальными кортикотрофами, что приводит к их атрофии.

Эффекты больших доз кортизола на организм описаны в разделе «Синдром гиперкортицизма».

Клиническая картина

См. «Синдром гиперкортицизма».

Диагностика

Многие симптомы (увеличение массы тела, повышение АД, общая слабость) неспецифичны и встречаются при многих заболеваниях. Тщательный сбор анамнеза и физикальное обследование помогают заподозрить гиперкортицизм и предположить его этиологию.

Анамнез и обследование

См. «Синдром гиперкортицизма».

Дифференциальная диагностика

См. «Синдром гиперкортицизма».

Если подтвержден АКТГ-зависимый гиперкортицизм, необходимо уточнить источник гиперсекреции АКТГ (АКТГ-секретирующая опухоль гипофиза или эктопическая продукция АКТГ внегипофизарной опухолью).

Лечение

Показания к госпитализации

- Диагностические мероприятия (ночной забор крови для исследования содержания кортизола в плазме и др.), которые не могут быть выполнены амбулаторно.
- Хирургическое лечение.
- Диагностика и лечение проявлений и осложнений гиперкортицизма.

Хирургическое лечение

Метод выбора — селективная аденомэктомия с помощью современных эндоскопических и/или нейронавигационных нейрохирургических методик трансназальным (трансфеноидальным) доступом.

Основными предикторами успешного исхода оперативного лечения выступают:

- размеры опухоли гипофиза менее 10 мм;
- хорошая визуализация опухоли гипофиза на МРТ;
- высокая квалификация нейрохирурга.

Основными критериями успешно выполненного оперативного лечения являются:

- низкие (неопределяемые) концентрации АКТГ в первые дни после операции;
- клинические проявления НН в раннем послеоперационном периоде, требующие назначения глюкокортикоидов.

Для компенсации НН, возникшей после оперативного лечения, используют препараты гидрокортизона. Дозу подбирают индивидуально на основании клинических симптомов. Необходимость приема глюкокортикоидов сохраняется в течение нескольких месяцев после операции.

Снижение концентрации АКТГ и улучшение самочувствия пациента без проявлений НН в раннем послеоперационном периоде свидетельствуют о недостаточной радикальности проведенного оперативного лечения и необходимости дальнейшего лечения пациента.

Лучевое лечение

В качестве первой линии терапии у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга можно проводить облучение гипофизарной области. Его используют в первую очередь у пациентов:

- в возрасте до 20 лет (после 40–45 лет эффективность облучения снижается);
- отказавшихся от нейрохирургического лечения;
- имеющих противопоказания для нейрохирургического лечения;
- с доказанной болезнью Иценко–Кушинга, но без четких признаков опухоли гипофиза при МРТ головного мозга.

Наиболее успешно радиохирургическое лечение.

После облучения улучшение гормонального статуса и состояния больного отмечают уже через 2–3 мес, ремиссия заболевания наступает через 6–12 мес. В период после облучения и до формирования стойкой ремиссии заболевания показано применение ингибиторов стероидогенеза для оптимального контроля над продукцией кортизола.

Медикаментозное лечение

Медикаментозная терапия не воздействует на патогенез заболевания и является лишь вспомогательным методом лечения.

Пациентам, готовящимся к хирургическому или лучевому лечению, можно назначать ингибиторы стероидогенеза (табл. 13-8). Их применение позволяет значительно снизить содержание кортизола в крови, что приводит к регрессу клинических проявлений гиперкортицизма и улучшению состояния пациента до операции. Дозу препарата подбирают таким образом, чтобы нормализовать суточную экскрецию свободного кортизола с мочой.

В случае лучевого лечения снижение содержания АКТГ происходит не сразу (в течение нескольких месяцев), поэтому ингибиторы стероидогенеза назначают до облучения и рекомендуют продолжать их прием в течение 3–6 мес после него. Отменяют терапию в том случае, если содержание свободного кортизола в суточной моче становится меньше нижнего уровня референтных значений или если появляются клинические признаки НН.

Таблица 13-8. Ингибиторы стероидогенеза

Группа лекарственных средств	Препарат	Путь введения	Разовая доза, мг	Кратность, раз в сутки	Длительность приема
Противоопухолевое средство	Аминоглутимид	Внутрь	250–500	3–4	До ликвидации источника гиперпродукции АКТГ
Ингибитор стероидогенеза в надпочечниках	Кетоконазол	Внутрь	400	1–4	

Дальнейшее ведение

Наблюдение:

- после оперативного лечения — ежедневно в течение 2 нед после операции, затем каждые 3 мес в течение первого года после операции, затем раз в год;
- после лучевого лечения — через 3 и 6 мес после лучевого лечения, затем раз в год.

ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

Клинически неактивные, неактивные, нефункционирующие, гормонально-неактивные опухоли гипофиза (ГНОГ) — собирательные понятия, включающие различные по морфофункциональным характеристикам типы опухолей гипофиза, объединенные отсутствием явных клинических проявлений эндокринных рас-

стройств, указывающих на избыточную гормональную секрецию. У большинства таких опухолей сохраняется способность секретировать гормоны (*in vitro*).

Скрининг

Проводят у пациентов:

- с жалобами на головные боли и нарушения зрения;
- медленно развившимся приобретенным гипопитуитаризмом;
- с семейным анамнезом синдрома МЭН 1 (особенно при уже дебютировавшем поражении околощитовидной или других периферических желез).

Классификация

По размеру и характеру распространения — см. «Рентгенография турецкого седла» и «Магнитно-резонансная томография гипофиза».

Этиология и патогенез

В результате мутаций (активации клеточных протоонкогенов или утраты генов-туморсупрессоров) образуется аномальная гипофизарная клетка, дающая моноклональный рост опухоли.

Возможные причины отсутствия клинических проявлений гормональной активности ГНОГ:

- малое количество секретируемых гормонов;
- секреция биологически неактивных форм вследствие нарушения внутриклеточного синтеза гормонов;
- утрата способности адекватно секретировать гормоны в результате дегенерации и/или дедифференцировки опухолевых клеток.

Клиническая картина и диагностика

ГНОГ не сопровождаются симптомами, характерными для избыточной гормональной секреции, однако вследствие сдавления опухолью нормальной гипофизарной ткани или ножки гипофиза могут сопровождаться проявлениями гипофизарной недостаточности различной степени тяжести. Повреждение ножки гипофиза супраселлярным компонентом опухоли приводит к умеренному повышению концентрации пролактина в крови, что клинически проявляется у женщин синдромом галактореи-аменореи, у мужчин — снижением либидо и потенции, эректильной дисфункцией. При распространении опухоли в кавернозные синусы может произойти сдавление III, IV, VI пары черепных нервов, а также 1-й и 2-й ветви тройничного нерва, что проявляется соответствующими невралгиями, а также провоцирует головные боли. При больших размерах опухоли (>30 мм) может отмечаться сдавление дна III желудочка головного мозга с формированием внутренней гидроцефалии.

Диагноз, как правило, устанавливают при значительном увеличении опухоли и при клинических проявлениях.

Жалобы

- Зрительные нарушения:
 - ✧ снижение остроты зрения;
 - ✧ ограничение полей зрения;
 - ✧ слепота;
 - ✧ двоение в глазах;
 - ✧ жжение в глазных яблоках;
 - ✧ слезотечение.
- Нарушения репродуктивных функций:
 - ✧ отсутствие менструаций;
 - ✧ нарушение менструального цикла у женщин;
 - ✧ половых функций у мужчин.
- Неврологические нарушения:
 - ✧ головные боли;
 - ✧ головокружение;
 - ✧ нарушение сна;
 - ✧ снижение памяти.
- Жалобы общего характера:
 - ✧ слабость, утомляемость;
 - ✧ жажда;
 - ✧ сонливость;
 - ✧ вегетативные кризы;
 - ✧ увеличение или снижение массы тела и т.д.

Часто неспецифическими жалобами маскируются проявления гипопитарной недостаточности.

В редких случаях первыми клиническими проявлениями заболевания становятся кровоизлияние в опухоль или апоплексия гипофиза (острый геморрагический инфаркт). Для этого состояния характерны внезапная сильная головная боль, тошнота, рвота, может быть офтальмоплегия, нарушения зрения, симптомы острой гипофизарной недостаточности и нарушение сознания различной степени выраженности. В тех случаях, когда кровь проникает в ликвор, можно наблюдать менингеальные стигмы. При этом на МРТ визуализируется резко очерченный интенсивный очаг, обусловленный присутствием метгемоглобина.

Анамнез

Следует обратить внимание на возможные первые признаки ГНОГ:

- снижение остроты и ограничение полей зрения;
- половые нарушения (менструального цикла у женщин, эректильной функции у мужчин);
- головные боли.

Редко первыми симптомами могут быть жажда и/или ликворея.

Лабораторные исследования

Для уточнения/исключения гормональной гиперсекреции:

- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче;
- малая проба с дексаметазоном;
- определение концентрации ИФР-1 и/или СТГ в условиях проведения пробы с нагрузкой глюкозой;
- концентрации α -субъединицы, хромогранinov А и В;
- определение концентрации пролактина, ЛГ, ФСГ (при нарушениях половой сферы).

При подозрении на гипопитуитаризм проводят тесты для его исключения (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»).

Инструментальное обследование

Для уточнения состояния хиазмально-селлярной области проводят **МРТ головного мозга** (прицельно гипоталамо-гипофизарной области).

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с гормонально-активными опухолями;
- опухолями внегипофизарного происхождения (краниофарингиомами, параганглиомами, хордомами и т.д.);
- патологическими процессами хиазмально-селлярной локализации неопухолевого происхождения (лимфоцитарным гипофизитом, гистиоцитозом X и т.д.).

Лечение

Цели

- Уменьшение размеров и/или предотвращение дальнейшего роста опухоли.
- Регресс клинической симптоматики, если таковая имеется (нормализация содержания пролактина, восстановление зрительных функций, коррекция неврологических нарушений).
- Коррекция гипопитуитаризма (при его наличии).

Показания к госпитализации

- Необходимость оперативного лечения.
- Коррекция тяжелых проявлений гипопитуитаризма.

Немедикаментозное лечение

Опухоли гипофиза (в том числе случайно выявленные) размером менее 10 мм эндоселлярного расположения, не сопровождаемые гормональными изменениями и неврологической/офтальмологической симптоматикой, не требуют лечения. Рекомендуют динамическое наблюдение, МРТ головного мозга через 1, 2 и 5 лет после обнаружения.

Возможно, что наблюдательная тактика будет приемлема и для ряда опухолей размером до 20 мм. В этом случае целесообразны

МРТ головного мозга, периметрия, исследование гормонального профиля через 6 и 12 мес после выявления опухоли, затем 2–5 лет ежегодно. В случае стабильного состояния пациента период времени между обследованиями можно увеличить до 2 лет.

Хирургическое лечение

Показания:

- симптомы сдавления хиазмы;
- неврологические нарушения, связанные с эффектом массы опухоли.

После операции ориентируются только на данные МРТ головного мозга, а также на динамику неврологических и зрительных симптомов.

Лучевое лечение

Как радиотерапевтическое, так и радиохирургическое лечение (см. «Лучевые методы лечения») применяют либо в тех случаях, когда опухоль полностью удалить не удалось, либо как самостоятельный метод при противопоказаниях к хирургическому лечению и при отсутствии значительных неврологических или зрительных нарушений.

Медикаментозное лечение

Применяют в тех случаях, когда хирургическое лечение не показано или противопоказано.

Оправдано применение агонистов дофамина [бромкриптина (парлодела*) от 7,5 до 20 мг/сут, хинаголида (норпролака*) 150–300 мкг/сут, каберголина (достинекса*) 2–4 мг/нед] и аналогов соматостатина [октреотида (сандостатина*)].

Для коррекции гипопитуитаризма назначают постоянное лечение гормонами периферических желез (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»).

Дальнейшее ведение

Цели наблюдения:

- контроль над массой опухоли;
- контроль над гипофизарными функциями, а также состоянием зрительных и неврологических функций;
- коррекция гипопитуитаризма (если таковой имеется).

Обследование включает (кратность определяет лечащий врач):

- МРТ головного мозга;
- осмотр окулистом (включая периметрию);
- осмотр невропатологом;
- гормональные исследования в целях исключения/выявления гипопитуитаризма (при наличии соответствующей клинической симптоматики).

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Карциноидные опухоли (это один из наиболее распространенных подвидов НЭО, однако иногда под этим термином ошибочно

подразумевают все НЭО), гастроинтестинальные опухоли. Устаревшие названия: опухоли клеток АПУД-системы, АПУДомы.

Нейроэндокринные опухоли — гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптоматике опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и, соответственно, имеющих сходные цитологические характеристики.

В настоящее время нейроэндокринными называют клетки, которые (Langley, 1994):

- способны продуцировать нейротрансмиттеры, нейромодуляторы или нейропептиды;
- имеют большое количество секреторных гранул, из которых экзоцитозом выделяются гормоны в ответ на внешние стимулы;
- не имеют аксонов и синапсов.

Эти опухоли могут происходить из островковых клеток ПЖ, нейроэндокринных клеток, диффузно локализующихся по всему дыхательному пути и ЖКТ, а также парафолликулярных клеток ЩЖ. Опухоли мозговой ткани надпочечников, гипофиза и околощитовидных желез имеют сходные морфофункциональные характеристики, однако рассматриваются отдельно.

Основные группы НЭО:

- карциноидные опухоли (то есть опухоли, способные продуцировать серотонин и другие биоактивные амины);
- опухоли из нейроэндокринных клеток островков ПЖ (так называемые панкреатические эндокринные опухоли).

Код МКБ-10

E34.0. Карциноидный синдром.

Скрининг

Поскольку НЭО входят в состав синдрома МЭН 1, лиц с верифицированным синдромом МЭН 1, а также их родственников первой линии подвергают скрининговому обследованию, включающему ежегодное определение:

- содержания общего и/или ионизированного кальция, ПТГ, пролактина, гастрин, инсулина в сыворотке крови;
- содержания хромогранина А и панкреатического полипептида в плазме крови.

Классификация

По особенностям происхождения и клинической симптоматике.

- Карциноидные опухоли.
 - ✧ С клинической картиной карциноидного синдрома.
 - ✧ Без клинической симптоматики (90% случаев).
- Панкреатические эндокринные опухоли.
 - ✧ Функционально-неактивные.
 - ✧ Функционально-активные:
 - инсулинома (продуцирует избыток инсулина);

- гастринома (продуцирует избыток гастрина, клинически проявляется синдромом Золлингера–Эллисона);
 - глюкагонома (продуцирует избыток глюкагона);
 - Випома (продуцирует избыток вазоактивного интестинального полипептида);
 - ППМома (продуцирует избыток панкреатического полипептида);
 - соматостатинома (продуцирует избыток соматостатина);
 - КРГМома (продуцирует избыток кортикотропин-рилизинг-гормона, характерна клиническая картина гиперкортицизма);
 - опухоль, продуцирующая избыток соматолиберина (характерна клиническая картина акромегалии);
 - нейротензиома (продуцирует избыток нейротензина);
 - АКТГМома (продуцирует избыток АКТГ, характерны АКТГ-эктопированный синдром, клиническая картина гиперкортицизма).
- Редкие НЭО.
 - ✧ Медулярный РЩЖ.
 - ✧ Крупноклеточная нейроэндокринная карцинома (локализуется в легком).
 - ✧ Мелкоклеточный РЛ (в последнее время нейроэндокринное происхождение данного вида рака подвергают сомнению).
 - ✧ Нейробластома.
 - ✧ Параганглиома.
 - ✧ Другие опухоли.

Этиология и патогенез

Причина возникновения НЭО — генетические мутации. Карциноидные опухоли, которые развиваются из энтерохромаффинных клеток (или клеток Кульчицкого), и инсулиномы, которые развиваются из клеток островков Лангерганса, в 80–90% случаев доброкачественные, так как в процессы трансформации вовлекаются зрелые дифференцированные клетки. Источником других НЭО (таких как гастринома, Випома, соматостатинома и др.) служит мультипотентная стволовая клетка, дающая начало как эндокринным, так и экзокринным клеткам. Злокачественный рост этих новообразований обнаруживают в 60–70% случаев.

Так называемые нефункционирующие НЭО сохраняют способность к синтезу и секреции гормонов, среди которых наиболее часто отмечают хромогранины (до 90% случаев) и панкреатический полипептид (до 70%).

В зависимости от источника нейроэндокринных клеток клинико-биохимические свойства карциноидных опухолей могут различаться. Карциноидные опухоли могут происходить из клеток различных отделов эмбриональной кишечной трубки:

верхней (*foregut*), средней (*midgut*) и концевой (*hindgut*) части (табл. 13-9).

Таблица 13-9. Группы нейроэндокринных опухолей в зависимости от эмбриогенеза

Отдел эмбриональной кишечной трубки	Группа опухолей	Характеристика
Верхний (<i>foregut</i>)	Опухоли тимуса, легких, желудка, двенадцатиперстной кишки и ПЖ	Низкое содержание серотонина, высокое содержание предшественника серотонина — 5-гидрокситриптофана, усиленная секреция гистамина, атипичное течение карциноидного синдрома. Высокий риск метастазирования в кости
Средний (<i>midgut</i>)	Опухоли тонкой кишки, аппендикса, правых отделов толстой кишки	Редкая гормональная секреция. Усиленная секреция серотонина и вазоактивных субстанций. Высокий риск метастазирования в печень
Концевой (<i>hindgut</i>)	Левые отделы ободочной кишки, прямая кишка	

Клиническая картина

Клиническая картина зависит от спектра гормональной активности, которой обладает НЭО.

- Карциноидный синдром (типичный) — все проявления непосредственно связаны с повышением содержания серотонина и включают:
 - ✧ приливы;
 - ✧ гипотензию;
 - ✧ диарею;
 - ✧ поражение клапанов сердца;
 - ✧ боли в животе;
 - ✧ телеангиэктазии;
 - ✧ диспноэ.
- Атипичный карциноидный синдром характеризуется:
 - ✧ приливами;
 - ✧ головными болями;
 - ✧ бронхоспазмами;
 - ✧ слезотечением.

К моменту постановки первичного диагноза метастазы обнаруживают у 45% больных. Чаще всего метастазирование поражает ПЖ, тонкую и толстую кишку.

- **Инсулиномы.** Симптоматика связана с основным биохимическим проявлением гиперсекреции инсулина — гипогликемией:
 - ✧ повышенная потливость (холодный профузный пот);
 - ✧ тремор конечностей;
 - ✧ расплывчатость зрения;

- ✧ приступы спутанности сознания, нейропсихических нарушений;
- ✧ судороги.
- **Гастрономы** (синдром Золлингера–Эллисона). Симптомы:
 - ✧ пептические язвы различных отделов ЖКТ, в том числе множественные, при этом как осложнения могут возникать перфорации, кровотечения, стеноз пилорического отдела;
 - ✧ диарея (в тяжелых случаях — до 30 раз в сутки).

В момент диагностики заболевания метастазы в печень и лимфатические узлы обнаруживают в 75–80% случаев, в кости — в 12% случаев. Гастрономы обычно маленького размера.

- **ВИПомы** (синдром Вернера–Моррисона). Симптомы:
 - ✧ изнуряющая диарея («эндокринная холера»);
 - ✧ обезвоживание;
 - ✧ гипотензия;
 - ✧ судороги;
 - ✧ метаболические кардиальные изменения;
 - ✧ эритема кожи головы и туловища.

Панкреатические ВИПомы почти всегда злокачественные (метастазируют в печень), внепанкреатические имеют доброкачественный характер.

- **Глюкагономы**. Симптомы:
 - ✧ потеря массы тела;
 - ✧ диабет;
 - ✧ дерматит;
 - ✧ стоматит;
 - ✧ диарея.

Первичные опухоли обычно достигают размера от 5 до 10 см, часто обнаруживают отдаленные метастазы в печень и/или лимфатические узлы.

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

Необходимо уточнить длительность заболевания.

Часто при осмотре отмечают снижение массы тела.

Можно обнаружить изменения кожных покровов и слизистых:

- при карциноидном синдроме во время прилива — покраснение лица, верхней части туловища по сосковым линиям, телеангиэктазии;
- при атипичном течении карциноидного синдрома кожа может приобретать пурпурно-фиолетовый цвет, на месте эритемы далее образуются множественные телеангиэктазии;
- при ВИПомах — эритема кожи головы и туловища;
- при глюкагономах — некротизирующий дерматит, стоматит.

Почти при всех НЭО отмечают артериальную гипотензию.

Лабораторные исследования

- Карциноидный синдром.
 - ✦ Определение общего белка в крови (характерна белковая недостаточность, так как 50% пищевого триптофана расходуется на синтез серотонина).
 - ✦ Определение концентрации серотонина и его основного метаболита — 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче (экскреция 5-ГИУК >150 мкмоль за 24 ч свидетельствует о карциноидном синдроме).
- Инсулиномы.
 - ✦ Низкое содержание глюкозы в крови (<2,2 ммоль/л).
 - ✦ Повышенное базальное содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) (у 97% больных более чем в 2 раза).
- Гастрономы (синдром Золингера–Эллисона).
 - ✦ Избыточная концентрация гастрина в крови (G-17 в 80%, G-34 в 20% случаев).
 - ✦ Повышенная кислотность желудка (рН желудочного сока >2,5 исключает диагноз гастриномы).
- ВИПомы (синдром Вернера–Моррисона).
 - ✦ Биохимический анализ крови (гипокалиемия, гипохлоремия, гипергликемия).
 - ✦ Гормональный анализ крови — повышение концентрации вазоинтестинального пептида и его предшественников (гистидина, метионина).

Инструментальные исследования

- ЭГДС;
- колоноскопия;
- ректосигмоскопия;
- эндоУЗИ с визуализацией ПЖ;
- УЗИ печени;
- мультиспиральная КТ органов брюшной полости;
- МРТ органов брюшной полости (имеет преимущества по сравнению с КТ);
- сканирование с меченым октреотидом (обнаружение соматостатиновых рецепторов в опухолях);
- ПЭТ с предшественником серотонина 11-С-5-НТР (позволяет диагностировать карциноидные опухоли, а также поражение печени и лимфатических узлов).

Лечение

Немедикаментозное лечение

- Эмболизация печеночной артерии (поливиниловыми алкогольсодержащими микросферами) эффективна при метастазах в печень. Побочные эффекты: печеночные абсцессы, почечная недостаточность, некрозы желчного пузыря и тонкой кишки, однако если у конкретного пациента достигнут

положительный эффект, процедуру можно повторить при ухудшении состояния.

- Печеночная химиоэмболизация — окклюзия печеночной артерии с локальной цитотоксической химиотерапией. Метод паллиативный, но у 63% пациентов улучшает состояние на два года.
- Печеночная радиоэмболизация (когда для окклюзии печеночной артерии вводят микросферы, содержащие радиоизотопы) пока не получила широкого клинического распространения.

Медикаментозное лечение

- Лечение интерфероном показано при опухолях с низкой пролиферативной активностью как лечение первой или второй линии после химиотерапии. Побочные эффекты возникают достаточно часто: лихорадочное состояние, потеря массы тела, слабость, депрессия. Существует также риск развития гепатотоксичности, аутоиммунных заболеваний и появления нейтрализующих антител. При клинически манифестированных НЭО интерферон используют одновременно с аналогами соматостатина.
- Аналоги соматостатина (особенно пролонгированные формы) успешно применяют в лечении НЭО, так как соматостатиновые рецепторы представлены как в первичных опухолях, так и в их метастазах.
- Химиотерапия показана (табл. 13-10) в первую очередь для лечения низкодифференцированных быстрорастущих (>25% исходного объема) метастатических опухолей.
- Симптоматическая терапия. При карциноидных опухолях используют блокаторы серотониновых/гистаминовых рецепторов, однако их применение не предупреждает и не останавливает развитие изменений в сердце.

Таблица 13-10. Специфическая медикаментозная терапия для некоторых нейроэндокринных опухолей

Опухоли	Терапии
Карциноидные опухоли	Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные. Интерферон, если рецепторы к соматостатину не обнаружены. Антагонисты гистамина. Ципрогептадин, никотинамид
Инсулинома	Диазоксид. Частое дробное углеводистое питание. Внутривенное введение раствора декстрозы при отсутствии возможности естественного питания. Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные
Глюкагонома	Высокие дозы аналогов соматостатина. Антикоагулянтная терапия, так как есть проявления тромбофилии. Инсулинотерапия для коррекции диабета

Окончание табл. 13-10

Випома	Высокие дозы аналогов соматостатина. Массивная интравенозная регидратация для ликвидации обезвоживания. Компенсация солевых потерь (калия, бикарбонатов)
Нефункционирующие	Аналоги соматостатина, если результаты сканирования с октреотидом положительные

Хирургическое лечение

Оптимальный и наиболее эффективный метод терапии. Иногда проводят паллиативное удаление части опухоли в целях ликвидации патологического сдавления окружающих органов и тканей.

Проводят хирургическое удаление метастазов в печень и лимфатические узлы.

При поражении печени один из методов лечения — ее трансплантация. Применяют также метод криохирургии, если поражено менее 40% печени: в каждый метастатический очаг вводят криопробы, вызывающие локальный некроз опухоли.

В большинстве случаев лечение метастатического процесса при НЭО невозможно без дополнительного медикаментозного лечения.

Применяют и симптоматическое хирургическое лечение — при карциноидном синдроме в тяжелых случаях показано протезирование сердечных клапанов.

Дальнейшее ведение

После радикального лечения пациенты должны находиться под динамическим наблюдением, необходимо проводить ежегодное обследование в целях исключения рецидивов и метастазов (гормональное обследование, УЗИ печени, по показаниям — КТ/МРТ органов брюшной полости).

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект секреции или действия вазопрессина (АДГ) и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

Код МКБ-10

E23.2. Несахарный диабет.

Классификация

- Центральный (гипоталамический, гипофизарный) — обусловлен нарушением синтеза или секреции вазопрессина.
- Нефрогенный (почечный, вазопрессинрезистентный) — характеризуется резистентностью почек к действию вазопрессина.

- Первичная полидипсия — когда патологическая жажда (дипсогенная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) и связанное с этим избыточное потребление воды подавляют физиологическую секрецию вазопрессина, в итоге приводя к характерной симптоматике несахарного диабета, при этом в случае дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается.
- Гестагенный — связан с повышенной активностью фермента плаценты аргининаминопептидазы, разрушающей вазопрессин.
- Функциональный — возникает у детей первого года жизни и обусловлен незрелостью концентрационного механизма почек и повышенной активностью фосфодиэстеразы 5-го типа, что приводит к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину и низкой продолжительности действия гормона.
- Ятрогенный — к этому типу относят применение диуретиков.

По степени тяжести:

- легкая — выделение до 6–8 л/сут без лечения;
- средняя — выделение 8–14 л/сут без лечения;
- тяжелая — выделение более 14 л/сут без лечения.

По степени компенсации:

- компенсация — при лечении жажда и полиурия не беспокоят;
- субкомпенсация — при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня;
- декомпенсация — жажда и полиурия сохраняются и при лечении заболевания.

Этиология

Центральный несахарный диабет.

- Врожденный (семейный).
 - ✦ Аутосомно-доминантный тип наследования (дефект гена *AVP*).
 - ✦ DIDMOAD-синдром (сочетание СД и несахарного диабета, атрофии дисков ЗН и нейросенсорной тугоухости) — *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness*.
 - ✦ Нарушения развития мозга — септооптическая дисплазия и др.
- Приобретенный:
 - ✦ травма (нейрохирургические операции, ЧМТ);
 - ✦ опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома и др.);
 - ✦ метастазы в гипофиз опухолей других локализаций;
 - ✦ гипоксическое/ишемическое повреждение мозга;
 - ✦ лимфоцитарный нейрогипофизит;
 - ✦ гранулема (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз);
 - ✦ инфекции (врожденные цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, энцефалит, менингит);
 - ✦ сосудистая патология (аневризма, мальформации сосудов);
 - ✦ идиопатический.

Нефрогенный несахарный диабет.

- Врожденный (семейный):
 - ◇ X-связанное наследование (дефект гена V2-рецептора);
 - ◇ ауtosомно-рецессивное наследование (дефект гена AQP-2).
- Приобретенный:
 - ◇ осмотический диурез (глюкозурия при СД);
 - ◇ метаболические нарушения (гиперкальциемия, гипокалиемия);
 - ◇ полиурическая стадия ХПН;
 - ◇ постобструктивная уропатия;
 - ◇ ЛС (литий, демеклоциклин);
 - ◇ вымывание электролитов из интерстиция почки;
 - ◇ идиопатический.

Первичная полидипсия.

- Психогенная — дебют или проявление неврозов, маниакального психоза или шизофрении.
- Дипсогенная — патология центра жажды гипоталамуса.

Клиническая картина

Основные проявления: выраженная полиурия (выделение мочи >2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых), полидипсия (порядка 3–18 л/сут) и связанные с ними нарушения сна. Характерно предпочтение простой холодной/ледяной воды. Могут быть сухость кожи и слизистых, уменьшение слюно- и потоотделения. Аппетит, как правило, снижен. Систолическое АД может быть нормальным или немного пониженным при характерном повышении диастолического.

При частичном дефиците вазопрессина клиническая симптоматика может проявляться только в условиях питьевой депривации или избыточной потери жидкости (походы, экскурсии, жаркая погода). В связи с тем что глюкокортикоиды необходимы почкам для выделения воды, не содержащей электролитов, симптомы центрального несахарного диабета могут маскироваться сопутствующей НН; назначение терапии глюкокортикоидами приводит к манифестации полиурии.

Диагностика

Анамнез

Уточняют длительность и стойкость симптомов (полидипсии, полиурии, СД) у пациента, их наличие у родственников.

Физикальное обследование

Могут быть обнаружены симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых. Систолическое АД нормальное или немного пониженное, диастолическое — повышено.

Лабораторные исследования

Для несахарного диабета характерны увеличение осмоляльности крови, гипернатриемия, постоянно низкие осмоляльность

(<300 мОсм/кг) или относительная плотность мочи (<1005 г/л). Для первичной полидипсии — снижение осмоляльности крови и гипонатриемия на фоне такой же низкой осмоляльности и относительной плотности мочи. Необходим полный клинический анализ мочи, а также определение концентрации калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина для исключения воспалительных заболеваний почек и наиболее частых причин возникновения нефрогенного несахарного диабета.

Инструментальные исследования

МРТ головного мозга для диагностики причин центрального несахарного диабета (опухолей, инфильтративных заболеваний, гранулематозных заболеваний гипоталамуса и гипофиза и т.д.).

При нефрогенном несахарном диабете:

- динамические тесты состояния функций почек;
- УЗИ почек.

Дифференциальная диагностика

- На первом этапе подтверждают гипотоническую полиурию — выделение мочи более 2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с относительной плотностью менее 1005 г/л или осмоляльностью менее 300 мОсм/кг.
- На втором этапе проводят пробу с сухоедением для исключения первичной полидипсии и десмопрессиновый тест для разделения центрального и нефрогенного типов несахарного диабета.
- На третьем осуществляют активный поиск причин, вызвавших заболевание.

У большинства пациентов функциональное состояние центра жажды полностью сохранено, в связи с чем нормонатриемия и нормальная осмоляльность крови у этих пациентов поддерживаются путем потребления жидкости, адекватной потерям. Биохимические изменения становятся очевидными только при ограничении доступа больных к воде и при патологии центра жажды. Таким пациентам для подтверждения диагноза «несахарный диабет» (то есть исключения психогенной и дипсогенной полидипсии) необходима проба с сухоедением.

Протокол классической пробы с сухоедением по G.L. Robertson

В фазу дегидратации (для исключения несахарного диабета) необходимо:

- взять кровь на осмоляльность и натрий;
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности;
- определить массу тела больного;
- измерить АД и пульс.

В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторять эти процедуры.

На пробе: больному не разрешают пить, желательно также ограничение пищи (по крайней мере в течение первых 8 ч про-

бы); при кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемых углеводов (вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы).

Пробу прекращают:

- при потере более 3–5% массы тела;
- невыносимой жажде;
- объективно тяжелом состоянии пациента;
- повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы;
- повышении осмоляльности мочи более 300 мОсм/л.

Проведение пробы с сухоедением в амбулаторных условиях

Только для пациентов в стабильном состоянии, с подозрением на полидипсию и выделяющих до 6–8 л/сут мочи.

- Попросить больного полностью ограничить прием жидкости в течение того периода времени, который он сможет выдержать. Наиболее удобно начать ограничение за несколько часов до и во время ночного сна.
- Цель — получение наиболее концентрированной (последней) порции мочи.
- Пробу прекращает сам пациент, руководствуясь своим самочувствием.
- До анализа мочу хранят в закрытом виде в холодильнике.
- Определить осмоляльность/осмолярность мочи: показатель, превышающий 650 мОсм/кг, позволяет исключить любой генез несахарного диабета.

При несахарном диабете во время дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови, снижение клубочковой фильтрации и повышение осмоляльности и натрия крови, полиурия сохраняются, концентрация мочи и ее осмоляльность почти не возрастают (относительная плотность мочи — 1000–1005 г/л, осмоляльность мочи ниже таковой плазмы, то есть менее 300 мОсм/кг). Это приводит к развитию симптомов обезвоживания: резкой общей слабости, тахикардии, гипотензии, коллапсу. По мере нарастания дегидратации организма появляются также головная боль, тошнота, рвота (усугубляющая дегидратацию), лихорадка, сгущение крови с повышением концентрации натрия, гемоглобина, остаточного азота, количества эритроцитов. Возникают судороги, психомоторное возбуждение (см. главу 2).

Лечение

Необходимо установить свободный (в соответствии с потребностью) питьевой режим. При центральном несахарном диабете назначают синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин. Препарат применяют 2–3 раза в сутки в начальной дозе 0,1 мг. Затем ее изменяют до достижения оптимальной дозы (от 0,2 до 1,2 мг/сут) в зависимости от ответной реакции (в том числе самочувствия пациента). Десмопрессин активирует только V₂-рецепторы вазопрессина главных клеток собирательных каналь-

цев почек. По сравнению с вазопрессином десмопрессин обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов, обладая большей антидиуретической активностью, а также более устойчив к ферментативному разрушению (в том числе и для аргининаминопептидазы плаценты, то есть его можно применять при гестагенном типе несахарного диабета), что обусловлено изменениями в структуре молекулы. Лечение врожденного нефрогенного несахарного диабета проводят с помощью тиазидных диуретиков и НПВС. При его приобретенном варианте проводят также лечение сопутствующего заболевания.

Дальнейшее ведение

Рекомендуют периодическое определение осмоляльности плазмы крови и/или концентрации натрия крови, измерение АД, выявление отеков для исключения передозировки/недостаточности препарата.

В случаях, когда причину центрального несахарного диабета определить не удастся, рекомендуют МРТ через 1, 3 и 5 лет при условии отсутствия отрицательной динамики неврологической симптоматики и полей зрения, так как центральный несахарный диабет может предшествовать обнаружению опухолей гипоталамо-гипофизарной области.

ПРОЛАКТИНОМА

Пролактинома — опухоль (аденома) гипофиза, вырабатывающая пролактин. Подавляющее большинство пролактином — доброкачественные образования, однако именно эти опухоли наиболее часто приводят к развитию гипогонадизма, обусловленного повышением содержания пролактина в сыворотке крови.

Код МКБ-10

E22.1. Гиперпролактинемия.

Скрининг

Всем пациентам с нарушением функций репродуктивной системы и неоднократно зафиксированным повышением содержания пролактина в сыворотке крови необходима МРТ головного мозга.

Клиническая картина и диагностика

См. «Синдром гиперпролактинемии».

Лечение

Цели

- Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови, направленная на ликвидацию клинических признаков заболевания.

- Уменьшение опухолевой массы и предотвращение дальнейшего роста аденомы.
- Борьба с последствиями гиперпролактинемии: бесплодием, гипогонадизмом, гипопитуитаризмом, нарушением зрения, остеопорозом и т.д.

Показания к госпитализации

- Впервые выявленная опухоль гипофиза.
- Подозрение на прогрессирующий рост пролактиномы.
- Необходимость изменения схемы лечения.
- Хирургическое лечение.
- Беременность.

Медикаментозное лечение

Агонисты дофамина (см. главу 4) позволяют нормализовать уровень пролактина, добиться восстановления менструального цикла и фертильной функции, уменьшения размеров опухоли.

Предпочтительно применение пролонгированных препаратов (каберголина, хинаголида).

Основные схемы терапии

- Каберголин принимают внутрь 2 раза в неделю по 0,25–0,5 мг вечером во время еды; увеличивают дозу на 0,5 мг ежемесячно; максимальная доза препарата — 4 мг в неделю.
- Бромкриптин принимают внутрь во время еды по 0,625 мг на ночь; в течение первой недели дозу увеличивают до 2,5 мг ежемесячно, в дальнейшем — на 2,5 мг; максимальная доза препарата — 12,5 мг/сут.
- Абергин принимают внутрь по 1–2 мг 1 раз в день во время еды; в течение первой недели дозу увеличивают на 1–2 мг до 4–8 мг/сут, в дальнейшем — на 2–4 мг ежемесячно; максимальная доза препарата — 16 мг/сут.

Хирургическое лечение

Показания:

- абсолютная непереносимость дофаминомиметиков;
- продолжающийся рост опухоли на фоне приема адекватных доз агонистов дофамина;
- отсутствие нормализации уровня пролактина, несмотря на применение ЛС;
- увеличение выраженности клинических проявлений.

При обнаружении дефектов полей зрения проведение операции не требуется, поскольку в большинстве случаев восстановление зрительных функций происходит на фоне медикаментозной терапии.

Лучевая терапия

Лучевую терапию не используют как основной метод лечения пролактином. Ее проводят либо в случае отказа больных от оперативного вмешательства, либо при противопоказаниях к хирургическому лечению, например при тяжелых сопутствующих соматических патологиях.

Дальнейшее ведение

Медикаментозную терапию проводят длительно (иногда пожизненно), хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания. Плановая отмена препаратов для контроля над содержанием пролактина возможна 1 раз в 2 года.

В период подбора оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина в сыворотке крови определяют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии — 1 раз в 6 мес.

МРТ головного мозга проводят 1 раз в год.

Пролактинома и беременность

Восстановление фертильности и, как следствие, наступление беременности считают главной целью лечения пролактинсекретирующих опухолей гипофиза. Если во время применения агонистов дофамина наступила беременность, прием препаратов обычно прекращают. Учитывая высокую частоту самопроизвольных аборт у пациенток с гиперпролактинемией в анамнезе, целесообразно назначать терапию с использованием натурального прогестерона (утрожестана) в течение I триместра беременности. Вопрос о дальнейшем применении этого препарата решает акушер-гинеколог.

Определение концентрации пролактина во время беременности нецелесообразно у здоровых женщин, так же как и у пациенток с гиперпролактинемическим гипогонадизмом: у них содержание гормона достигает крайне высоких значений и не коррелирует с размером опухоли.

При беременности проводить МРТ головного мозга нежелательно.

Женщинам необходимы консультации невропатолога и офтальмолога в течение всего периода вынашивания плода.

Применение дофаминомиметиков обоснованно только при подозрении на прогрессирующий рост опухоли (по данным неврологического статуса, клинической картины, результатам периметрии и оценки глазного дна). При отсутствии положительной динамики на фоне консервативного лечения во время беременности пациенткам рекомендуют МРТ головного мозга и срочное решение вопроса о нейрохирургическом вмешательстве.

Прогноз беременности можно существенно улучшить применением дофаминергических препаратов в течение года перед планируемым зачатием; во время такой терапии рекомендуют использовать барьерные контрацептивы.

В ближайшие 1–2 мес после родов врачи назначают контрольную МРТ.

Грудное вскармливание, как правило, не противопоказано. Подавление лактации в послеродовом периоде требуется лишь при явном увеличении опухолевой массы.

Болезни надпочечников

ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА

Гормонально-неактивная опухоль надпочечника, случайно выявленное образование надпочечника, объемное образование надпочечника, аденолома, инциденталома надпочечника — образование, случайно обнаруженное с помощью визуализирующих методов исследования (УЗИ, КТ или МРТ) у пациентов без клинических признаков гиперсекреции гормонов надпочечников.

Классификация

Международная гистологическая классификация опухолей коры надпочечников.

- Опухоли коры надпочечников.
 - ◇ Доброкачественные.
 - Аденома коры надпочечника.
 - Пигментированная («черная») аденома.
 - Онкоцитарная аденома.
 - ◇ Злокачественные.
 - Адrenокортикальная карцинома (рак коры надпочечников).
 - Карциносаркома надпочечника.
- Кортикальные узлы надпочечников и опухолеподобные поражения.
 - ◇ Нодулярная гиперплазия коры надпочечников.
 - ◇ Гетеротопические и добавочные адrenокортикальные узлы.
 - ◇ Первичная пигментно-узелковая адrenокортикальная болезнь.
 - ◇ Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников.
 - ◇ Цитомегалия надпочечников.
- Другие опухоли и опухолеподобные поражения надпочечников.
 - ◇ Доброкачественные.
 - Миелолипома.
 - Кисты надпочечников.
 - Первичные мезенхимальные опухоли.
 - Другие.

- ◇ Злокачественные.
 - Саркомы.
 - Другие.
- Вторичные опухоли.
- Неклассифицируемые опухоли.

Как инциденталомы может быть выявлена любая из опухолей, представленных в классификации, при отсутствии клинической симптоматики.

Клиническая картина

Нет специфических проявлений.

Диагностика

Анамнез

Необходимо обратить внимание на наличие и течение АГ.

Наиболее часто в надпочечники метастазируют эпителиальные опухоли легких, почек, РМЖ, несколько реже — опухоли кожи, РЩЖ.

Лабораторные исследования

Обязательно:

- определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой;
- определение в крови уровня альдостерона, ренина (АРП) при артериальной гипертензии;
- проведение малого дексаметазонового теста Лиддла;
- определение содержания метанефрина и норметанефрина в суточной моче.

Инструментальные исследования

УЗИ надпочечников позволяет визуализировать опухоль надпочечника диаметром 1,5–2 см и более, определить ее форму, размеры, эхо-структуру. Можно отличить кистозное образование от солидного, определить очаги распада. Для кист характерна картина анэхогенного, для миелолипом — гиперэхогенного, для других объемных образований — гипозоногенного образования.

КТ/МРТ надпочечников — основной метод диагностики инциденталом, а также метод выбора при динамическом наблюдении.

Радионуклидная диагностика позволяет в ряде случаев идентифицировать вид опухоли. Препарат NP-59 (йодин-6β-йодметилнорхолестерол) избирательно накапливается в гиперфункционирующей коре надпочечников. Возможна сцинтиграфия надпочечников с ¹³¹I метайодобензилгуанидином (¹³¹I-MIBG), который позволяет определить потенциальную гормональную функцию опухоли даже при отсутствии начальных изменений гормональных показателей.

Пункционная биопсия новообразований надпочечников под контролем УЗИ или КТ с последующим гистологическим ис-

следованием полученного материала не позволяет дифференцировать доброкачественную аденому коры надпочечника от рака (невозможно определить степень инвазии опухоли в капсулу и сосуды — один из существенных критериев злокачественности). Также невозможно адекватно оценить митотическую активность (наиболее важный критерий для выявления злокачественности). Кроме того, пункционная биопсия может привести к осложнениям (пневмотораксу, кровотечению и др.), поэтому ее необходимо проводить по строгим показаниям после гормональных исследований. Особая осторожность необходима при подозрении на феохромоцитому, так как эта процедура может вызвать катехоламиновый криз с летальным исходом.

Основные диагностические признаки злокачественного поражения надпочечников:

- большие размеры объемного образования (30 мм и более);
- патологическая неоднородность структуры (наличие гипо- или гиперденсивных участков при КТ, гипо- или гиперэхогенных — при УЗИ);
- появление нечеткости контуров и увеличение размера опухоли в ходе динамического контроля на значение, большее, чем аппаратная погрешность.

Лечение

Не существует единой тактики ведения пациентов с инциденталами небольших размеров, так как ни один из методов не может дифференцировать доброкачественный процесс от злокачественного. Наибольшую трудность в определении тактики ведения представляют опухоли размером 2–5 см. При опухолях 6 см и более необходимо хирургическое лечение, при опухолях 3 см и менее возможно динамическое наблюдение.

Хирургическое лечение

В ходе определения хирургической тактики при инциденталах учитывают характер опухоли (доброкачественная или злокачественная) и гормональную активность. Размер опухоли — наиболее важный фактор, который позволяет предположить степень злокачественности.

Показания к оперативному лечению.

- Выявленные при обследовании признаки гормональной активности.
- Размер опухоли более 4–5 см.
- Увеличение размеров опухоли при динамическом наблюдении.

Несмотря на внедрение в клиническую практику эндовидеохирургических и мини-инвазивных хирургических вмешательств, стандартно выполняемая адреналэктомия до настоящего времени остается основным способом хирургического лечения больных с различными как опухолевыми, так и гиперпластическими поражениями надпочечников.

Динамическое наблюдение

Возможно при размерах опухоли менее 3 см и подтвержденном отсутствии гормональной активности. Контрольное УЗИ проводят 1 раз в 6 мес, повторную КТ (МРТ) — через 1, 2 и 5 лет с обязательной оценкой гормональной активности опухоли.

СИНДРОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМА

Гиперальдостеронизм — клинический синдром, обусловленный повышенной секрецией альдостерона.

Классификация

- Первичный.
 - ✦ Альдостеронпродуцирующая аденома или карцинома.
 - ✦ Идиопатический.
 - ✦ Глюкокортикоидзависимый.
 - ✦ Односторонняя гиперплазия надпочечников.
 - ✦ Эктопированная опухолевая продукция альдостерона.
- Вторичный.
 - ✦ Поражение паренхимы почек (нефрит, диабетическая нефропатия и др.).
 - ✦ Поражение почечных сосудов (атеросклероз, сосудистые аномалии, экстравазальное сдавление).
 - ✦ Сердечная недостаточность.
 - ✦ Медикаментозный гиперальдостеронизм (прием диуретиков, оральных контрацептивов).
 - ✦ Гиперальдостеронизм при ренинпродуцирующей опухоли.

Клиническая картина

- АГ — один из самых постоянных симптомов гиперальдостеронизма.
- Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости: мышечная слабость, парестезии, судороги, брадикардия, редко возникает тетания. Они связаны с гипокалиемией.
- Нарушения функций почечных канальцев (кроме ренопривных изменений при вторичном гиперальдостеронизме, когда они имеют первичный характер).

Клинические проявления, возникающие при ПГА и вторичном гиперальдостеронизме, аналогичны, так как обусловлены высокой концентрацией альдостерона. При вторичном гиперальдостеронизме клиническая симптоматика может усугубляться высокой концентрацией ангиотензина II, обладающего самостоятельным вазопрессорным действием.

Патогенез**Первичный гиперальдостеронизм**

Отличительная черта ПГА — функциональная автономность источника продукции альдостерона (полная или частичная) по

отношению к ренин-ангиотензиновой системе. При ПГА повышение концентрации альдостерона обусловлено опухолевым или гиперпластическим изменением в коре надпочечника.

Вторичный гиперальдостеронизм

Механизм повышения концентрации альдостерона при вторичном гиперальдостеронизме связан со снижением давления в афферентных артериолах клубочков пораженной почки (рис. 14-1).

В результате уменьшения перфузии снижается фильтрационное давление в клубочковом аппарате почки. В целях его поддержания активируется биохимический каскад ренин-ангиотензиновой системы. Снижение давления в афферентных артериолах клубочков рефлекторно активизирует экскрецию фермента ренина юкстагломерулярным аппаратом. Воздействуя на ангиотензиноген (фермент, образующийся в печени), ренин отщепляет от него декапептид ангиотензин I. Последний, в свою очередь, под влиянием АПФ плазмы трансформируется в мощный прессорный

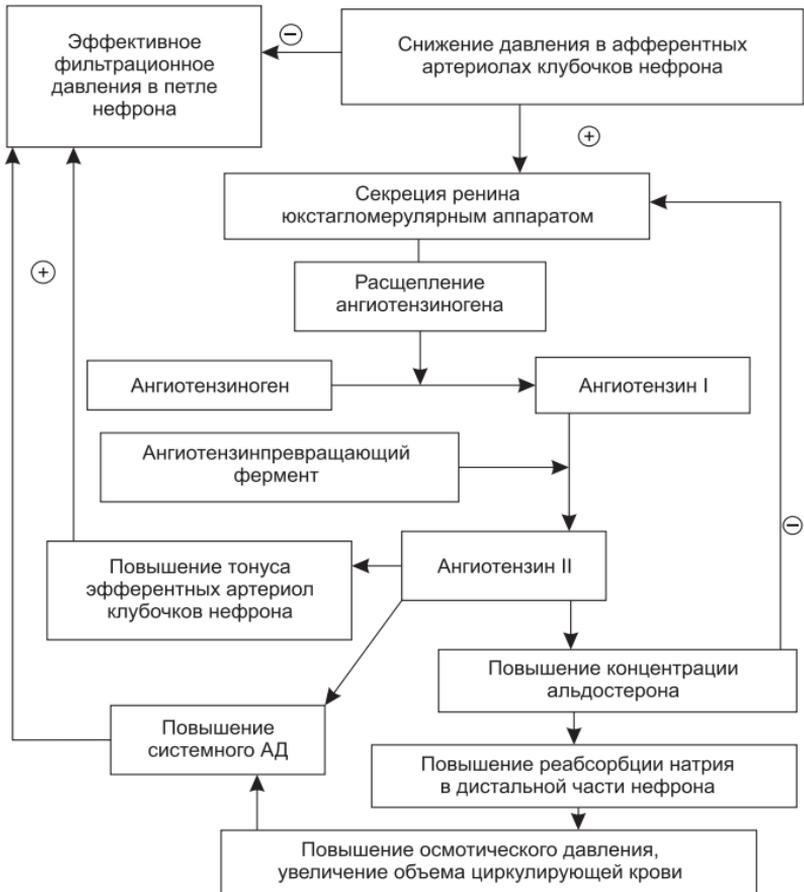


Рис. 14-1. Механизм поддержания эффективного фильтрационного давления в почках (ренин-ангиотензиновая система).

агент ангиотензин II, обуславливающий повышение системного АД, тонуса эфферентной артериолы клубочка и секреции альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников. Альдостерон повышает концентрацию натрия в плазме за счет усиления его реабсорбции из первичной мочи, снижает концентрацию калия за счет ускорения его секреции. В результате задержки натрия повышается осмотическое давление плазмы, увеличивается объем циркулирующей жидкости. Дополнительно высокий уровень натрия сенсibiliзирует сосудистую стенку к воздействию эндогенных прессорных агентов (катехоламинов).

В результате многокомпонентной физиологической работы этого гомеостатического механизма поддерживается эффективное фильтрационное давление в почке. При его нарушении формируется замкнутый круг, при котором повышение системного АД и электролитные нарушения приводят к дальнейшему ухудшению перфузии клубочков почек.

Существуют редкие заболевания, которые приводят к повышению АРП, не связанные с нарушением перфузии почек, например ренинпродуцирующая опухоль юкстагломерулярного аппарата почки (ренинома).

Диагностика

Лабораторные исследования

ПГА характеризуется низким уровнем АРП при высокой концентрации альдостерона; при вторичном гиперальдостеронизме отмечают высокий уровень обоих показателей.

Особенности лабораторной диагностики

За 10 дней до исследования на гормоны важно исключить прием гипотензивных ЛС (ингибиторов АПФ, блокаторов ангиотензиновых рецепторов), спиронолактона, слабительных средств, препаратов калия.

Гиперсекреция альдостерона и вызванные этим водно-электролитные нарушения приводят к развитию алкалоза и внутриклеточного ацидоза.

Фармакологические пробы

- **Проба с фуросемидом и ортостатической нагрузкой.** Перед пробой больной должен находиться на диете с нормальным содержанием хлорида натрия (~6 г/сут), в течение недели не получать никаких гипотензивных препаратов и в течение 3 нед — диуретики. После определения базальной концентрации альдостерона и АРП назначают внутрь 80 мг фуросемида и через 3 ч после ходьбы берут кровь повторно. Для ПГА характерно значительное повышение концентрации альдостерона и снижение АРП.
- **Проба с кортинеффом*** (флудрокортизон). Назначают 400 мкг флудрокортизона в течение 3 сут. Концентрация альдостерона при ПГА не изменяется, тогда как при вторичном значительно уменьшается.

- **Проба с ингибитором АПФ.** За 3 дня до пробы отменяют ингибиторы АПФ и диуретики. Базальную АРП определяют в венозной крови после длительного горизонтального положения (после ночного сна). Через 1 ч после приема ингибитора АПФ, например 25–50 мг каптоприла, повторно берут кровь на исследование АРП. Пробу считают положительной в отношении вторичного гиперальдостеронизма, если АРП после стимуляции превышает 12 нг/(мл×ч), абсолютный прирост активности — 10 нг/(мл×ч) или относительный (по сравнению с исходным уровнем) — 150% (если исходная АРП <3 нг/(мл×ч) — 400%).

Пониженную или повышенную АРП, гипокалиемию в сочетании с повышенной базальной концентрацией альдостерона плазмы, данные функциональных и нагрузочных проб можно использовать только в качестве критериев подтверждения диагноза гиперальдостеронизма. Для дифференциальной диагностики вариантов ПГА проводят маршевую пробу (см. «Диагностические пробы»).

Лечение

При ПГА и вторичном гиперальдостеронизме тактика лечения определяется диагнозом соответствующего основного заболевания.

Хирургическое лечение

Показания.

- Альдостерома (адреналэктомия с опухолью).
- Вазоренальная форма вторичного гиперальдостеронизма (шунтирующие операции, эндартерэктомия, стентирование, удаление опухолей, вызывающих компрессию сосудов почки).
- Некоторые варианты первичного поражения паренхимы почек (трансплантация почки).

Медикаментозное лечение

Спиронолактон (верошпирон[♦], альдактон[♦]) и его метаболиты (канренон, канреноат и прореноат) — конкурентные антагонисты альдостерона по влиянию на канальцевые рецепторы нефрона. Не исключают и возможное прямое подавляющее влияние на синтез минералокортикоидов надпочечниками.

Влияние спиронолактона на водно-электролитный баланс проявляется повышением содержания общего обменного и плазменного калия. Гипотензивное действие спиронолактона связывают не только с нивелированием эффекта альдостерона на уровне канальцевых рецепторов, но и с ингибированием синтеза альдостерона.

Лечение первичного гиперальдостеронизма

- **Спинонолактон.** Адекватная доза составляет 300–400 мг/сут. Стойкий терапевтический эффект отмечают через 2 нед от

начала лечения. Поддерживающая доза — 100–200 мг/сут. Однако желаемое снижение АД при применении спиронолактона не всегда достижимо, особенно у больных с уже развившимися сосудистыми осложнениями, сформировавшейся гипокалиемической почкой. В этом случае одновременно назначают антигипертензивные препараты из других групп. Аналогичный подход используют для предоперационной подготовки при вазоренальной гипертензии.

- **Блокаторы кальциевых каналов** (нифедипин, амлодипин) блокируют поступление кальция в клетку и тем самым нивелируют стимулирующее действие ангиотензина II на синтез альдостерона. Препараты этой группы неэффективны в отношении АГ при гиперальдостеронизме в качестве монотерапии.
- **α_1 -Адреноблокаторы.** В комбинированной терапии ПГА достаточно эффективны селективные пролонгированные препараты этой группы (доксазозин).
- **Ингибиторы АПФ.** Назначение пациентам с альдостеромой препаратов из этой группы нецелесообразно, так как результаты маршевой пробы свидетельствуют о резистентности клеток опухоли к регуляторным влияниям.

Лечение идиопатического и вторичного гиперальдостеронизма

Метод выбора — медикаментозная терапия.

- **Спиронолактон.** В отличие от предоперационной подготовки при ИГ положительного эффекта достигают при длительном приеме минимально эффективных доз препарата. В целях снижения его дозы до минимально необходимой актуальна комбинированная терапия.
- **Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II.** При вторичном гиперальдостеронизме, ИГ (в отличие от альдостеромы) показано применение препаратов из этих групп, так как при ИГ сохраняется чувствительность клеток клубочковой зоны коры надпочечников к ангиотензину II.
- **Блокаторы кальциевых каналов, селективные α_1 -адреноблокаторы** также используют для медикаментозного лечения.

Побочные эффекты спиронолактона. При длительном приеме высоких доз (>100 мг/сут) спиронолактона проявляется антиандрогенное действие, что у мужчин приводит к развитию гинекомастии и снижению полового влечения, у женщин проявляется дисфункцией яичников, дисфункциональными маточными кровотечениями, усилением предменструального синдрома.

Для длительной терапии гиперальдостеронизма применяют новый препарат из группы конкурентных антагонистов рецепторов альдостерона — эплеренон, который не обладает антиандрогенным действием.

СИНДРОМ ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

Синдром Кушинга, синдром Иценко–Кушинга, синдром гиперкортицизма — заболевание, сопровождающееся появлением множества специфических симптомов и развивающееся вследствие воздействия на организм больших доз гормонов коры надпочечников (в первую очередь, глюкокортикоидов).

Классификация

- Эндогенный гиперкортицизм.
 - ✧ АКТГ-зависимый.
 - Болезнь Иценко–Кушинга.
 - АКТГ-эктопированный синдром.
 - ✧ АКТГ-независимый.
 - Кортикостерома (доброкачественная и злокачественная).
 - Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников.
 - Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карни).
- Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный).
- Функциональный (появление отдельных клинических симптомов гиперкортицизма на фоне особых физиологических и патологических состояний).

Клиническая картина

Симптомы:

- центральное, так называемое кушингоидное, ожирение, развивающееся вследствие специфического влияния глюкокортикоидов на жировую ткань, при этом масса тела увеличивается в основном за счет висцерального жира, хотя объем подкожно-жировой клетчатки уменьшается; отмечают увеличение окружности и покраснение лица — матронизм);
- изменения кожных покровов — сухость, истончение и атрофия эпидермиса, подкожные кровоизлияния, акне, гнойничковые и/или грибковые поражения, трофические нарушения;
- стрии, часто ярко-багрового цвета, обычно более 1 см шириной, появляющиеся вследствие распада коллагена, истончения кожи и ожирения;
- гиперпигментация кожи, развивающаяся вследствие избыточной продукции АКТГ (потемнение кожных складок, послеоперационных рубцов, смуглость кожных покровов) или гиперсекреции андрогенов (чаще возникает в местах трения, в области кожных складок);
- мышечная атрофия, возникающая преимущественно в поперечно-полосатой мускулатуре и приводящая к мышечной слабости — проксимальной миопатии;
- поражения сердечно-сосудистой системы — АГ, электролитно-стероидная миокардиодистрофия, нарушения сердечного

ритма, отеки голеней, в тяжелых случаях — недостаточность кровообращения, цереброваскулярные нарушения, венозный тромбоз, нередко тромбоз эмболии;

- нарушение толерантности к глюкозе и явный СД;
- депрессия и другие психологические нарушения;
- остеопенический синдром, сопровождающийся болевым синдромом, у половины больных — переломами ребер и других костей скелета; при дебюте гиперкортицизма в подростковом возрасте наблюдают раннюю остановку продольного роста;
- нарушения половой функции вследствие подавления физиологических механизмов регуляции секреции гонадотропинов:
 - ✧ у женщин (вследствие гиперсекреции надпочечниковых андрогенов) — гирсутизм (на лице или генерализованный), вторичный поликистоз яичников, бесплодие, олиго-, опсо- или аменорея;
 - ✧ у мужчин (вследствие подавления продукции тестикулярных андрогенов) — эректильная дисфункция, снижение либидо и потенции;
- нарушения иммунитета, опосредованные иммуносупрессивным действием глюкокортикоидов (вторичный иммунодефицит), проявляющиеся пониженной сопротивляемостью организма к неспецифическим и специфическим инфекциям, малосимптомностью и хронизацией их течения, вялым и длительным заживлением ран (чаще встречается приточной экскреции свободного кортизола >2000 нмоль/л).

Тяжесть гиперкортицизма зависит:

- от выраженности и длительности гиперсекреции кортизола;
- наличия или отсутствия гиперандрогемии, так как изолированная гиперкортизолемиа не приводит, например, к развитию гирсутизма или появлению акне;
- причины гиперкортицизма:
 - ✧ выраженная гиперпигментация кожных покровов характерна для АКТГ-эктопированного синдрома и не характерна для опухолей надпочечников;
 - ✧ симптомы избытка андрогенов характерны для злокачественной кортикостеромы, в то время как доброкачественные кортикостеромы секретируются преимущественно глюкокортикоидами;
 - ✧ злокачественная кортикостерома или АКТГ-эктопированный синдром могут сопровождаться характерной для опухолевого процесса симптоматикой, маскирующей проявления гиперкортицизма (например, потеря массы тела вместо ожирения);
 - ✧ среди пациентов старше 50 лет с кортикостеромами отмечают меньшую степень гиперсекреции кортизола и более легкое течение заболевания;

- ✧ у части пациентов со случайно выявленными опухолями надпочечников диагностируют субклинический вариант синдрома гиперкортицизма (умеренное повышение продукции кортизола без ярких клинических проявлений гиперкортицизма), наиболее характерными симптомами которого являются нарушения углеводного обмена и АГ.

Гиперкортицизм — прогрессирующее заболевание, при котором в дебюте не всегда выявляют все характерные симптомы, однако они могут появиться в дальнейшем при неадекватных диагностике и лечении. Исключение гиперкортицизма особенно оправданно при:

- совокупности нескольких симптомов, характерных для гиперкортизолемии (особенно если они очень выражены);
- сочетании АГ и остеопороза у пациента молодого возраста;
- сочетании матронизма, проксимальной мышечной слабости и широких стрий;
- неконтролируемых нарушениях углеводного обмена;
- сочетании центрального типа ожирения, АГ и депрессии.

Степени тяжести

- Легкая — характеризуется умеренно выраженными симптомами гиперкортизолемии, отсутствием некоторых клинических проявлений (например, нарушений со стороны половой системы).
- Средняя — характеризуется наличием всех клинических проявлений гиперкортизолемии или их значительной выраженностью, отсутствием осложнений.
- Тяжелая — характеризуется наличием всех клинических проявлений гиперкортизолемии, их значительной выраженностью, осложнениями: сердечно-легочной недостаточностью, патологическими переломами, диабетическими осложнениями, тромбофлебитом, тяжелыми психическими расстройствами и др.

Этиология

- Эндогенный.
 - ✧ АКТГ-зависимый эндогенный гиперкортицизм (обусловлен избытком АКТГ).
 - Кортикотропинома или гиперплазия кортикотрофов аденогипофиза.
 - Синдром эктопической продукции АКТГ (чаще всего нейроэндокринной опухолью).
 - ✧ АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм (не зависит от концентрации АКТГ).
 - Опухоль коры надпочечника (кортикостерома) преимущественно из клеток сетчатой зоны.
 - Макронодулярная гиперплазия надпочечников.
 - Микронодулярная гиперплазия надпочечников.

- Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) — связан с приемом синтетических глюкокортикоидов в дозе, превышающей физиологическую потребность.
- Функциональный (псевдокушингоидные состояния).
 - ✧ Увеличение периода полураспада глюкокортикоидов вследствие снижения скорости его дезактивации в печени (алкоголизм, заболевания печени и др.).
 - ✧ Увеличение вненадпочечникового синтеза глюкокортикоидов (метаболический синдром, ожирение).

Патогенез

Основные эффекты избытка глюкокортикоидов:

- со стороны сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем — повышенная активация ренина в почках, гиперстимуляция синтеза ангиотензина в печени, излишняя задержка воды и натрия, избыточная потеря калия, поражение почечных канальцев, диастолическая АГ, изменение сосудистой реактивности и повышение сосудистого тонуса, потенцирование глюкокортикоидами прессорного эффекта катехоламинов и других биогенных аминов;
- со стороны нервной и гипоталамо-гипофизарной систем — вегетативная дистония, подавление секреции гонадотропных гормонов, гормона роста, ТТГ, атрофия головного мозга;
- со стороны психоэмоциональной сферы — депрессия, психоз, эйфория в результате неадекватной выработки эндорфинов, апатия;
- со стороны обмена белков и состояния соединительной ткани — усиленный катаболизм белков, распад коллагеновых волокон;
- со стороны жирового и углеводного обмена — инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, гиперглюкагонемия, повышенное накопление гликогена в печени, усиление липолиза, увеличение висцеральной жировой ткани, повышение содержания общего холестерина и триглицеридов, снижение содержания ЛПНП;
- со стороны костной системы и минерального обмена — подавление костеобразования, усиление костной резорбции, деградация костного матрикса (уменьшение содержания органических веществ — коллагена и мукополисахаридов), избыточное выведение кальция с мочой, торможение процессов гидроксирования кальциферола, снижение концентрации активных метаболитов витамина D в крови, снижение абсорбции кальция в кишечнике, подавление продукции остеокальцина;
- со стороны иммунной системы и крови — нейтрофилез, лимфоцитопения, тромбоцитоз, иммуносупрессия.

Диагностика

- См. рис. 14-2.

Анамнез

Следует обратить внимание на изменение массы тела и внешности в течение последнего времени (просмотреть несколько фотографий пациента за разные периоды жизни), уточнить психоэмоциональное состояние пациента, состояние менструального цикла, расспросить, нет ли снижения памяти, общей и мышечной слабости, болей в костях. Необходимо уточнить время возникновения и темп развития симптомов, установить их взаимосвязь с особенностями питания, физической активностью, беременностью, менопаузой.

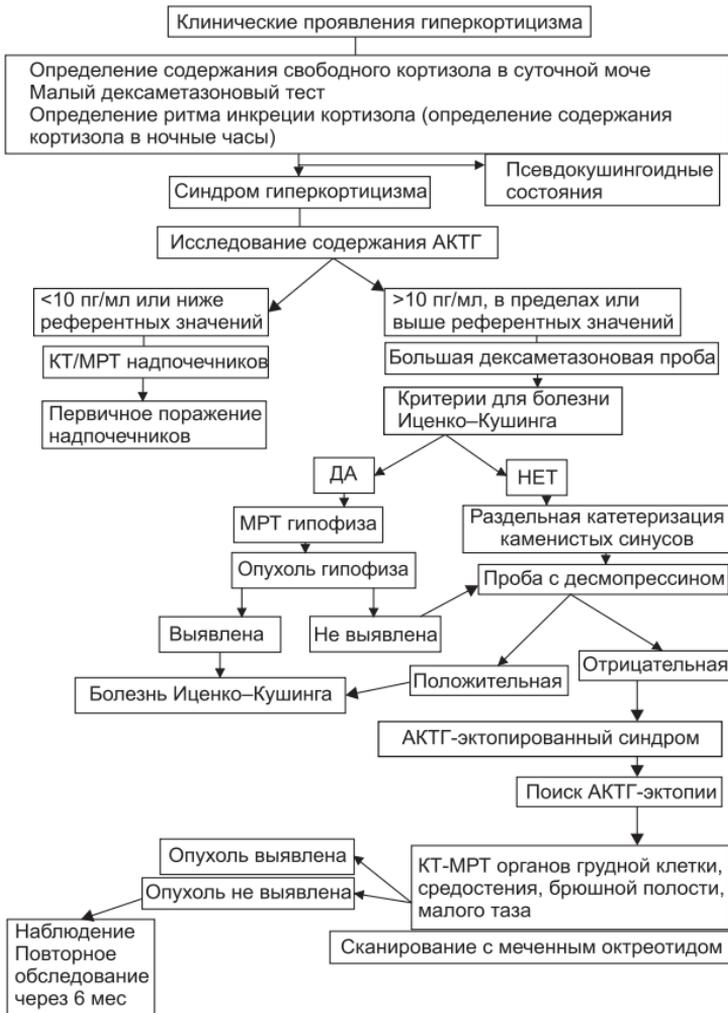


Рис. 14-2. Диагностический алгоритм.

На гиперкортицизм косвенно указывают следующие заболевания в анамнезе:

- СД;
- переломы (особенно переломы позвонков и ребер) и/или остеопороз;
- частые воспалительные поражения мягких тканей и/или органов (фурункулез, абсцессы, хронический пиелонефрит, хронический гайморит и др.);
- мочекаменная болезнь.

Следует выявить сопутствующие заболевания и их лечение для исключения экзогенного приема глюкокортикоидов в любом виде (внутри, ингаляторно, наружно, внутрисуставно).

Физикальное обследование

Необходимо обратить внимание:

- на степень и тип ожирения;
- овал и цвет лица;
- состояние кожи туловища и конечностей, наличие или отсутствие стрий;
- величину АД;
- наличие или отсутствие гирсутизма;
- психоэмоциональное состояние пациента.

Перераспределение подкожно-жировой клетчатки при гиперкортицизме носит центральный характер, увеличивается объем талии (но не бедер), формируются жировые отложения в области надключичных впадин («надключичные подушки»), в области седьмого шейного позвонка (так называемый климактерический горбик), конечности выглядят относительно тонкими.

Лицо становится расплывчатым, лунообразным, часто имеет выраженный красный цвет — признаки матронизма.

Состояние кожных покровов характеризуется сухостью и истончением, атрофией эпидермиса, появлением мраморной окраски и подчеркнутую сосудистого рисунка. Повышенная ломкость сосудов способствует легкому (при минимальной травме) образованию многочисленных мелких подкожных кровоизлияний. При выраженном гиперкортицизме могут быть генерализованные гнойничковые, грибковые (онихомикоз, отрубевидный лишай, фурункулез и др.) или трофические поражения.

Стрии отличаются выраженным ярким цветом (красно-багровые, фиолетовые) и большим размером (часто >1 см шириной), чаще всего располагаются на коже передней брюшной стенки, внутренней поверхности бедер и плеч.

Состояние костно-мышечной системы характеризуется изменением осанки, формированием кифосколиоза (за счет остеопоретических изменений позвонков), часто отмечают болезненность при пальпации ребер и остистых отростков позвонков.

Мышечная атрофия проявляется уменьшением объема мышц конечностей, сопровождается мышечной слабостью (прокси-

мальной миопатией). Для заболевания характерна атрофия мышц пальцев рук («паучьи пальцы») и ягодичных мышц (плоские, скошенные ягодичцы).

АГ часто носит лабильный характер, при этом диастолическое АД может быть более 100 мм рт.ст., тоны сердца приглушены или глухие, часто выявляют тахикардию, иногда нарушения сердечного ритма. Нередко гиперкортицизм сопровождается отеками голеней, в тяжелых случаях диагностируют признаки недостаточности кровообращения.

У женщин вследствие гиперандрогении смешанного генеза достаточно часто встречается гирсутизм, который обычно носит генерализованный характер.

У мужчин часто наблюдают выпадение волос на голове и теле, уменьшение объема яичек и их дряблость вследствие снижения содержания тестостерона.

Лабораторные исследования

Для исключения или подтверждения гиперкортицизма проводят:

- исследование содержания свободного кортизола в суточной моче;
- исследование содержания кортизола в крови или в слюне в ночное время (23:00–24:00);
- малый дексаметазоновый тест.

Для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма выполняют:

- исследование содержания АКТГ в утренние и ночные часы (ритм секреции АКТГ);
- большой дексаметазоновый тест.

Для уточнения источника повышенной продукции АКТГ проводят:

- исследование концентрации АКТГ после отдельной катетеризации каменных синусов;
- пробу с десмопрессином.

Для уточнения состояния и выявления метаболических нарушений проводят:

- клинический анализ крови;
- клинический анализ мочи;
- биохимический анализ крови (содержание калия, натрия, ионизированного кальция, фосфора, ЩФ, креатинина, мочевины, общего белка, печеночных ферментов);
- определение гликемии натощак и тест на толерантность к глюкозе;
- исследование липидного профиля (концентрация триглицеридов, общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП);
- оценку коагулограммы;
- определение концентрации в сыворотке крови ТТГ, свободного тироксина (T_4), ЛГ, ФСГ, пролактина, эстрадиола, тестостерона, ДГЭА-С сыворотки;

- посев крови и мочи на стерильность и определение чувствительности к антибиотикам выделенной флоры при воспалительных осложнениях.

Инструментальные исследования

Уточняют состояние:

- головного мозга и гипофиза (при болезни Иценко–Кушинга) с помощью МРТ;
- надпочечников (при всех вариантах эндогенного гиперкортицизма) с использованием УЗИ, КТ или МРТ;
- других органов и систем (при подозрении на АКТГ-эктопированный синдром), для чего применяют КТ или МРТ органов грудной клетки, средостения, брюшной полости, малого таза, сканирование с меченым октреотидом.

В целях определения степени влияния гиперкортизолемии на органы и системы организма выполняют:

- ЭКГ;
- рентгенографию органов грудной клетки и средостения, грудного и поясничного отделов позвоночника;
- денситометрию поясничного отдела позвоночника, проксимальных отделов бедренных костей;
- фиброзофагогастроуденоскопию;
- УЗИ органов брюшной полости и почек, органов малого таза.

Лечение

Эндогенный гиперкортицизм

АКТГ-зависимый гиперкортицизм.

- Болезнь Иценко–Кушинга:
 - ✦ нейрохирургическая или лучевая аденоэктомия;
 - ✦ медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогенеза (при необходимости в период подготовки к нейрохирургическому или лучевому лечению);
 - ✦ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).
- АКТГ-эктопированный синдром:
 - ✦ удаление опухоли, избыточно продуцирующей кортиколиберин и/или АКТГ;
 - ✦ в случае невозможности обнаружения или радикального удаления опухоли, являющейся причиной заболевания, показана одно- или двусторонняя адреналэктомия;
 - ✦ медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогенеза (в период предоперационной подготовки);
 - ✦ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).

АКТГ-независимый гиперкортицизм.

- Кортикостерома (доброкачественная, злокачественная):
 - ✦ адреналэктомия с опухолью;
 - ✦ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма.
- Макронодулярная гиперплазия коры надпочечников:
 - ✦ медикаментозная терапия ингибиторами надпочечникового стероидогенеза (в период предоперационной подготовки);
 - ✦ симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность симптомов гиперкортицизма (антигипертензивная, остеотропная терапия и др.).
 - ✦ одно- или двусторонняя адреналэктомия.
- Микронодулярная гиперплазия коры надпочечников (синдром Карни):
 - ✦ одно- или двусторонняя адреналэктомия.

Экзогенный (медикаментозный или ятрогенный) гиперкортицизм

- Уменьшение дозы или прекращение приема глюкокортикоидов (если это возможно).
- Симптоматическое лечение, уменьшающее выраженность проявлений гиперкортицизма.

Функциональный гиперкортицизм (псевдокушингоидные состояния)

- Лечение основного заболевания, приведшего к развитию симптомов гиперкортицизма.

СИНДРОМ ГИПОКОРТИЦИЗМА

Синдром гипокортицизма, надпочечниковая недостаточность (НН) — заболевание, обусловленное недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников вследствие нарушения функций в одном или нескольких звеньях гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Классификация

По скорости развития клинических симптомов: острая НН, хроническая НН.

По степени тяжести: легкая, средняя и тяжелая.

По выраженности клинических проявлений: явная и латентная.

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:

- первичная (поражение надпочечников);
- вторичная (снижение выработки АКТГ за счет повреждения гипофиза);
- третичная (снижение выработки КРГ при поражении гипоталамуса).

Клиническая картина

При первичном и вторичном/третичном уровнях поражения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы характерны различные симптомы НН (табл. 14-1).

Таблица 14-1. Клиническая характеристика надпочечниковой недостаточности

Клинический признак	Надпочечниковая недостаточность	
	первичная	вторичная/третичная
Общая и мышечная слабость Быстрая утомляемость Низкая толерантность к физическим нагрузкам	Одинаково характерны	
Психические расстройства		
Желудочно-кишечные расстройства	Более характерны, более выражены	Реже встречаются, менее выражены
Гипогликемические состояния	Реже встречаются, менее выражены	Более характерны, более выражены
Ортостатическая гипотензия	Более характерна, более выражена	Реже встречается, менее выражена
Артериальная гипотензия Гиповолемия Тяга к соленой пище	Характерны	Нехарактерны
Гиперпигментация	Характерна	Нехарактерна
Симптомы недостаточности других тропных гормонов гипофиза	Нехарактерны	Характерны

Этиология

Причина первичной НН — поражение надпочечников (см. «Первичная надпочечниковая недостаточность»).

Причина вторичной НН — поражение гипоталамо-гипофизарной системы (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»).

Диагностика

См. рис. 14-3.

Анамнез

Обращают внимание на скорость развития утомляемости, общей и мышечной слабости, потери аппетита, снижения массы тела.

Для диагностики первичной НН уточняют наличие у родственников аутоиммунных, инфекционных заболеваний (в первую очередь туберкулеза), в том числе сопутствующих аутоиммунных процессов (если таковые имеются).

Первые признаки заболевания:

- гиперпигментация кожи и слизистых оболочек;
- ортостатическая гипотензия.

Фактор риска развития вторичной НН — длительная терапия препаратами глюкокортикоидных гормонов. Необходимо выяс-

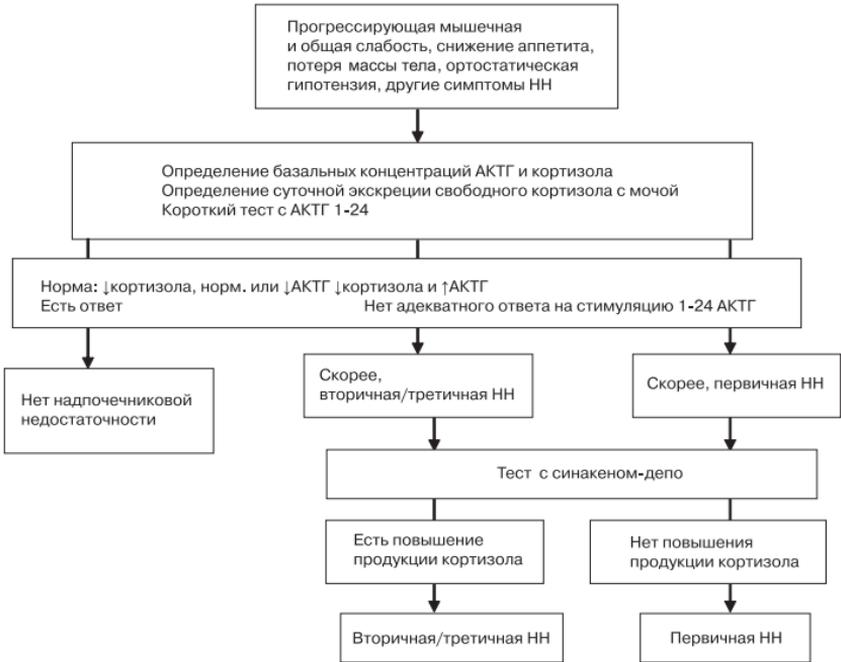


Рис. 14-3. Диагностический алгоритм при синдроме гипокортицизма.

нить, была ли такая терапия (желательно уточнить названия всех препаратов, которые получал в течение последнего года пациент, так как он может не знать, что это глюкокортикоиды), сроки лечения, дозы препаратов, пути введения (перорально, ингаляторно, внутрисуставно, подкожно). Частая причина НН – гипоталамо-гипофизарные заболевания, особенно если по их поводу предпринимались нейрохирургические вмешательства или лучевая терапия (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»).

Физикальное обследование

См. табл. 14-2.

Таблица 14-2. Физикальное обследование при надпочечниковой недостаточности

Клинический признак	Надпочечниковая недостаточность	
	первичная	вторичная/третичная
Снижение мышечной массы Снижение массы тела	Одинаково характерны	
Психические расстройства		
Уменьшение/исчезновение полового и подмышечного оволосения у женщин		
Снижение АД (систолическое <110 мм рт.ст.)	Характерно	Редко встречается
Гиперпигментация	Характерна	Нехарактерна
Витилиго	Характерно	Нехарактерно
Недостаточность других тропных гормонов гипофиза	Нехарактерна	Характерна

См. также «Первичная надпочечниковая недостаточность», «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)».

Лабораторные исследования

Для оценки состояния организма и косвенного подтверждения гипокортицизма выполняют:

- общий анализ крови (нормохромная или гипохромная анемия, умеренная лейкопения, относительный лимфоцитоз и эозинофилия);
- биохимический анализ крови (гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, гипохлоремия).

Для уточнения адекватности продукции кортизола выполняют:

- определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (несколько раз);
- короткий низкодозированный тест с 1–24 АКТГ.

Для дифференциальной диагностики первичной НН с вторичной/третичной выполняют:

- исследование базальной концентрации АКТГ;
- тест с метапироном (метирапоном);
- тест с инсулиновой гипогликемией;
- тест с тетракозактидом (1–24 АКТГ).

Инструментальные исследования

Для уточнения состояния надпочечников выполняют:

- УЗИ;
- КТ/МРТ.

При подозрении на вторичный гипокортицизм — МРТ головного мозга.

Лечение

Направлено на восполнение недостатка глюкокортикоидов и устранение причины поражения надпочечников (туберкулез, сепсис, грибковые заболевания и пр.) или гипоталамо-гипофизарной системы.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, обусловленный повышенной секрецией альдостерона при опухолевом или гиперпластическом процессе в коре надпочечника.

Код МКБ-10

E26.0. Первичный гиперальдостеронизм.

Скрининг

У всех больных АГ однократно определяют концентрацию альдостерона и активность ренина в крови в покое.

Этиология

- Альдостерома надпочечника — солитарная опухоль (аденома) коры надпочечника, секретирующая альдостерон. Около 80% альдостером из-за полной утраты обратной отрицательной связи между опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой абсолютно автономно продуцируют альдостерон, а 20% аденом надпочечника, секретирующих альдостерон, бывают в разной степени чувствительными к ангиотензину II. Очень редким вариантом (0,3–1%) солитарной опухоли надпочечника с гиперсекрецией альдостерона считают карциному, продуцирующую альдостерон. В силу низкой дифференцировки клеток этой опухоли характерна их резистентность к ангиотензину II.
- Идиопатический гиперальдостеронизм. Морфологическим субстратом идиопатического гиперальдостеронизма служит двусторонняя диффузно-узловатая гиперплазия. При этой форме заболевания аденоматозные изменения в надпочечнике нередко могут достигать размеров макроаденомы (>1 см). Основной отличительной чертой идиопатического гиперальдостеронизма от альдостеромы надпочечника считают функциональную зависимость клеток коры надпочечника от ангиотензина II даже при самых низких значениях активности ренина в крови.
- Односторонняя надпочечниковая гиперплазия — редкая форма ПГА. Для данной формы болезни характерно одностороннее поражение при отсутствии аденоматозных изменений. Патогенез функциональных изменений при односторонней надпочечниковой гиперплазии неясен.
- Глюкокортикоидзависимый (глюкокортикоидподавляемый) гиперальдостеронизм (семейный гиперальдостеронизм I-го типа) выявляют крайне редко. Это заболевание считают наследственным (аутосомно-доминантный тип наследования). При нем синтез альдостерона происходит в пучковой зоне коры надпочечника под регуляторным влиянием АКТГ в отличие от других форм ПГА, когда альдостерон синтезируется в клубочковой зоне. При глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме, который резистентен к ангиотензину II, отмечают отчетливый терапевтический эффект после назначения глюкокортикоидов.
- Синдром эктопированной продукции альдостерона — крайне редкая причина ПГА, возникает при вненадпочечниковой локализации альдостеронпродуцирующих опухолей (РЩЖ, опухоли яичников, ПЖ, кишечника и др.).

Под термином «низкорениновая форма артериальной гипертонии» подразумевают повышение АД, сопровождающееся низкой активностью ренина в крови и нормальным уровнем альдостерона при отсутствии изменений в надпочечниках. Как и при идиопатическом гиперальдостеронизме, при низкорениновой

форме АГ не утрачена взаимосвязь с ренин-ангиотензиновой системой. Вероятно, низкорениновая форма АГ бывает начальной стадией идиопатического гиперальдостеронизма и самостоятельного значения не имеет.

Патогенез

Альдостерон способствует повышению концентрации натрия в плазме крови благодаря увеличению реабсорбции этого иона из первичной мочи и снижению содержания калия вследствие ускорения его секреции. В результате задержки натрия повышается осмотическое давление крови, увеличивается объем циркулирующей жидкости. Высокое содержание натрия приводит к сенсбилизации сосудистой стенки и воздействию эндогенных прессорных веществ (катехоламинов). Результатом этих патофизиологических изменений является повышение АД.

Повышение концентрации альдостерона в крови вызывает повреждение миокарда, сосудов и почек.

- У больных, длительно страдающих первичным гиперальдостеронизмом, отмечают альдостеронзависимую гипертрофию миокарда. Хотя гипертрофию левого желудочка считают неспецифическим проявлением АГ любого генеза, доказано, что увеличение массы миокарда при ПГА развивается раньше и бывает более выражено.
- При ПГА диастолическая функция миокарда нарушается в большей степени, чем при АГ другой этиологии. Диастолическая перегрузка является причиной дилатации левого предсердия. При длительном повышении концентрации альдостерона развиваются фиброзные изменения в миокарде. Установлено, что после хирургического лечения альдостеромы и нормализации АД, несмотря на уменьшение гипертрофии миокарда, диастолическая дисфункция миокарда может сохраняться.
- У больных ПГА наряду с неспецифическими изменениями, наблюдаемыми при любой АГ (по типу артериолосклеротического нефросклероза), описано специфическое морфологическое проявление заболевания — так называемая гипокалиемическая почка. Морфологическим субстратом этих изменений бывают межпочечное воспаление и склероз интерстиция в результате повреждения эпителия канальцев при гипокалиемии и метаболическом алкалозе. Гипокалиемическая почка может служить причиной ренопривной АГ, то есть формирования вторичного гиперальдостеронизма.

Клиническая картина

- АГ — один из самых постоянных симптомов ПГА. АГ проявляется головной болью, головокружением, появлением мушек перед глазами и др. Характер АГ варьирует от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной

терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов (чем выше концентрация альдостерона в крови, тем выше значения АД). АГ может иметь как кризовое течение, так и персистирующее.

- Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости (мышечная слабость, парестезии, судороги, брадикардия, редко тетания).
- Изменения функций почечных канальцев (жажда, полиурия, никтурия).

Одновременно всех указанных признаков ПГА может не быть, и нередко наблюдают случаи малосимптомного или даже бессимптомного течения. Отсутствие нейромышечных и почечных нарушений не следует рассматривать в качестве критерия исключения ПГА.

Диагностика

Лабораторные исследования

- Дифференциальная диагностика ПГА и вторичного гиперальдостеронизма.
- Определение нозологической формы заболевания.
- Выяснение степени нарушений водно-электролитного баланса.

Диагностику ПГА рекомендуют в группах с относительно высокой его распространенностью:

- АГ I стадии по классификации JNC (*Joint National Commission*) ($>160-179/100-109$ мм рт.ст.);
- АГ II стадии ($>180/110$ мм рт.ст.);
- АГ, резистентная к медикаментозной терапии (неэффективно применение 3 препаратов различных групп);
- сочетание АГ и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии;
- сочетание АГ и инциденталомы надпочечников;
- сочетание гипертензии и отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет;
- родственники первой линии пациентов с ПГА, имеющие АГ.

Для первичного выявления ПГА у пациентов указанных групп рекомендуют определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС).

АРС в настоящее время — самый надежный и доступный метод скрининга ПГА. Несмотря на выявленные недостатки исследований диагностической ценности АРС (главным образом вследствие неадекватного дизайна исследований по этой проблеме), многочисленные работы подтверждают диагностическое превосходство АРС в сравнении с отдельно применяемыми методами определения уровня калия или альдостерона (у обоих показателей низкая чувствительность), ренина (низкая специфичность).

При определении АРС, как и при других биохимических тестах, возможны ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Условия проведения теста АРС.

- Накануне забора крови необходима коррекция гипокалиемии после измерения калия плазмы.
- Больной не должен ограничивать потребление соли в течение 3 дней.
- Отменить препараты, влияющие на показатели АРС, не менее чем за 2 нед:
 - ✧ спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид;
 - ✧ диуретики;
 - ✧ продукты из корня солодки;
 - ✧ β -адреноблокаторы, центральные α -адреномиметики (клофелин, α -метилдопа), НПВС;
 - ✧ ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов, ингибиторы ренина, дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов.
- При необходимости контроля АГ лечение проводят препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона: доксазозином, верапамилом, гидралазином.
- Если пациентка применяет оральные контрацептивы или заместительную гормональную терапию, нежелательно использовать методику определения ПКР, необходимо определение АРП.

Забор крови осуществляют, придерживаясь следующих правил:

- в утренние часы после пребывания пациента в вертикальном положении в течение не более 2 ч; перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5–10 мин;
- шприцевым способом (вакутейнером нежелательно);
- избегают сжимания кулака;
- набирают кровь не ранее чем через 5 с после снятия турникета;
- гемолиз требует повторного забора;
- доставка в лабораторию и сепарация плазмы — не позднее 30 мин после забора;
- до центрифугирования держат пробирку при комнатной температуре, после центрифугирования плазменный компонент подвергают быстрой заморозке.

В большинстве наблюдений АРС может быть индивидуально интерпретировано при понимании характера воздействия длительной терапии или других возможных негативных влияний на АРС. Исключение всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной гипертензией, однако может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ.

Пациентам с положительным АРС до дифференциального диагноза форм ПГА необходимо проведение одного из 4 подтверждающих его тестов (табл. 14-3).

Таблица 14-3. Тесты для диагностики первичного гиперальдостеронизма

Тест	Методика	Интерпретация	Комментарии
С натриевой нагрузкой	Увеличивают потребление натрия >200 ммоль (~6 г) в день в течение 3 дней под контролем его суточной экскреции; постоянный контроль нормокальциемии на фоне приема препаратов калия. Суточную экскрецию альдостерона определяют с утра 3-го дня теста	ПГА маловероятен при суточной экскреции альдостерона <10 мг, или 27,7 нмоль (исключая сопутствующую ХПН, когда экскреция альдостерона снижена). Диагноз ПГА высоковероятен при повышении суточной экскреции альдостерона >12 мг (>33,3 нмоль) — по данным клиники Мейо, и >14 мг (>38,8 нмоль) — по данным Кливлендской клиники	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, ХСН, аритмии или тяжелой гипокалиемии. Неудобен сбор суточной мочи. Диагностическая точность снижается из-за лабораторных проблем с радиоиммунологическим методом (18-оксоголюкоронид альдостерона — неустойчивый в кислой среде метаболит). В настоящее время доступна и наиболее предпочтительна НРПС-тандемная масс-спектрометрия. При ХПН может не отмечаться повышенного выделения 18-оксоголюкоронида альдостерона
С физиологическим раствором	Лежаче положение за 1 ч до начала утренней (8:00–9:30) 4-часовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% NaCl. Кровь на ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке и через 4 ч. Мониторинг АД, пульса во время теста	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне >10 нг/дл. Серая зона между 5 и 10 нг/дл	Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, ХСН, аритмии или тяжелой гипокалиемии

Тест	Методика	Интерпретация	Комментарии
Супрессивный с флюдрокортизоном (кортинефром)	<p>Флюдрокортизон по 0,1 мг внутрь каждые 6 ч в течение 4 дней; прием пролонгированных препаратов хлорида калия каждые 6 ч под контролем К⁺ 4 раза в день (целевое значение — около 4 ммоль/л); медленная инфузия 30 ммоль NaCl 3 раза в день. Без ограничения пищевой соли для поддержания суточной натриурии на уровне 3 ммоль на кг массы тела. На 4-й день определяют утренний альдостерон и АРП в сидячем положении и кортизол в 7:00 и 10:00</p>	<p>Уровень альдостерона на 4-й день >6 нг/дл подтверждает ПГА при АРП <1 нг/мл в час и уровне кортизола не ниже, чем при заборе в 7 утра (для исключения влияния кортикотропина)</p>	<p>В некоторых центрах выполняют тест амбулаторно (при условии, что пациенты часто контролируют уровень К⁺), в других центрах тест проводят стационарно. Считается самым чувствительным тестом в отношении ПГА, безопасным в сравнении с нагрузочными натриевыми тестами, не зависит от влияния ренина на уровень альдостерона; необходимо учитывать влияние калиемии и кортикотропина (требует опыта)</p>
С каптоприлом	<p>Назначают 25–50 мг каптоприла внутрь не ранее чем через час после утреннего подъема. Забор крови на АРП, альдостерон и кортизол осуществляют перед приемом препарата и через 1–2 ч (все это время пациент должен сидеть)</p>	<p>В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более чем на 30% исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При идиопатическом гиперальдостеронизме, в отличие от альдостерон-продуцирующей аденомы, может отмечаться некоторое снижение альдостерона</p>	<p>Есть сообщения о существенном количестве ложноположительных и сомнительных результатов</p>

Применение одного из 4 подтверждающих тестов с высокой степенью эффективности уменьшает количество ложноположительных результатов ПГА по уровню АРС, что избавляет от дорогостоящих сложных диагностических процедур.

Инструментальные исследования

Размер основной доли альдостером обычно варьирует в диапазоне 1–2 см. Чувствительность современного УЗИ достигает 96%. Для КТ (спиральной, мультиспиральной с трехмерной реконструкцией, с контрастированием) и МРТ характерна высокая чувствительность. Определение морфологической структуры опухоли при УЗИ, КТ и МРТ не проводят.

Дифференциальная диагностика

На рис. 14-4 показан алгоритм дифференциальной диагностики форм ПГА. Главная цель — разграничение альдостеромы и идиопатического альдостеронизма как наиболее часто встречающихся форм заболевания.

Наиболее точным методом оценки функциональной активности надпочечников служит флебография с селективным забором крови

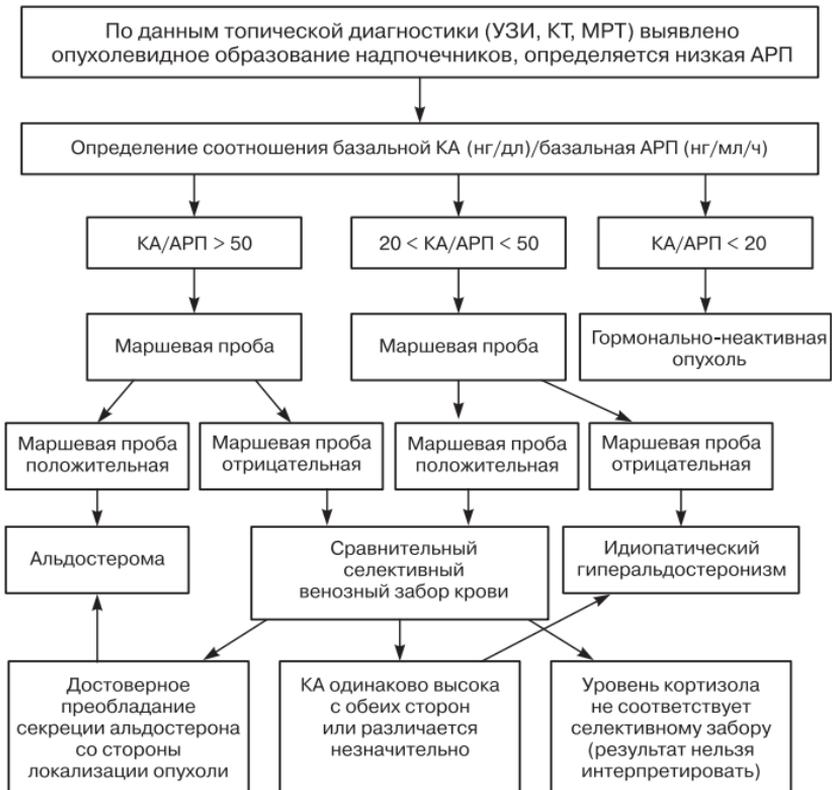


Рис. 14-4. Алгоритм дифференциальной диагностики форм первичного гиперальдостеронизма.

для сравнительного определения концентрации альдостерона (возможна дифференциальная диагностика между идиопатическим гиперальдостеронизмом, проявляющимся макроаденоматозом, гормонально-неактивной опухолью в сочетании с идиопатическим гиперальдостеронизмом и альдостеромой). При обнаружении большей концентрации альдостерона со стороны опухолевого поражения наиболее вероятна альдостерома, а при одинаковом содержании альдостерона — идиопатический гиперальдостеронизм или гормонально-неактивная опухоль надпочечника.

При сомнениях в результатах дифференциальной диагностики решение о необходимости оперативного лечения принимают исходя из прогностических критериев эффективности хирургического лечения (возраста пациента, длительности и характера течения АГ, индивидуального риска операции и анестезиологического пособия, характера поражения органов-мишеней — артериолосклеротического нефросклероза, гипертрофии миокарда, кардиофиброза и др.).

Лечение

Медикаментозное лечение

Для уменьшения риска оперативного вмешательства и анестезиологического пособия необходима предоперационная коррекция АГ и нарушений водно-электролитного баланса. С этой целью применяют спиронолактон, блокаторы медленных кальциевых каналов, α_1 -адреноблокаторы.

При идиопатическом альдостеронизме основным критерием успешной терапии считают ее длительность с назначением минимально эффективных доз спиронолактона.

Не всегда при идиопатическом альдостеронизме можно купировать АГ и гипокалиемию с помощью медикаментозной терапии. Показаниями к односторонней адреналэктомии в таких случаях считают устойчивость АГ к комбинированной антигипертензивной терапии, наличие осложнений при лечении высокими дозами препаратов или противопоказаний к терапии (непереносимость, аллергия и др.).

Хирургическое лечение

При альдостероме проводят одностороннюю адреналэктомию с опухолью. Используют как рутинные (торакофренотомию, люмботомию, лапаротомию), так и эндоскопические (предпочтительно) доступы.

ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общее в патогенезе данных состояний — снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, раз-

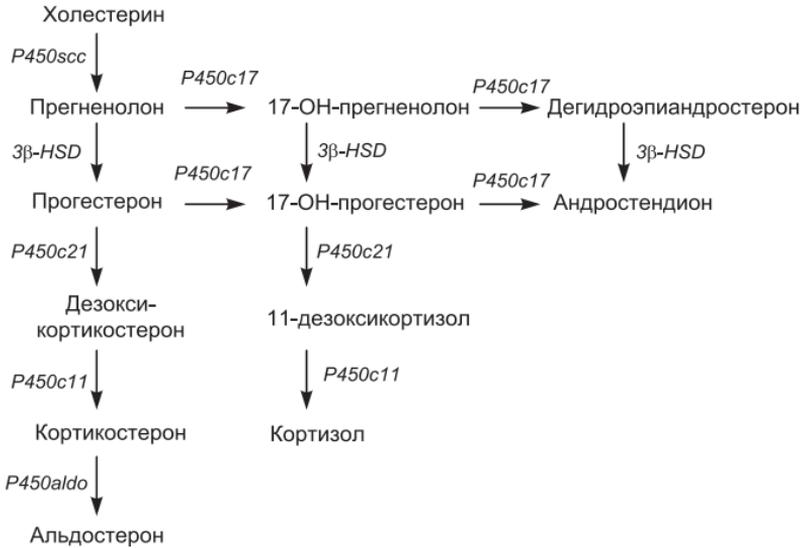


Рис. 14-5. Схема биосинтеза стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах. P450scc (CYP11A) (фермент отщепления боковой цепи, 20,22-десмолаза); 3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа/Δ5→Δ4 изомераза; CYP17 — P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза); CYP21 — P450c21 (21-гидроксилаза); CYP11B1 — P450c11 (11β-гидроксилаза); CYP11B2 — P450aldo (альдостеронсинтаза); 17β-HSD — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа; CYP19 — P450arom (ароматаза).

витию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов ВДКН (рис. 14-5):

- липоидную гиперплазию надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc);
- дефицит 3β-HSD;
- дефицит P450c17 (17α-гидроксилаза/17,20-лиаза) — синдром Беглиери;
- дефицит P450c21 (21-гидроксилаза);
- дефицит P450c11 (11β-гидроксилаза);
- дефицит P450OR (оксидоредуктаза).

Неонатальный скрининг

В настоящее время в России, как и в большинстве развитых стран мира, проводят неонатальный скрининг на дефицит P450c21. Скрининг основан на определении повышенного уровня 17-гидроксипрогестерона в пятне крови, полученном на 4-е сутки жизни (у недоношенных — на 10-е сутки). Цель скрининга — установление диагноза в максимально раннем возрасте, что позволяет начать ЗГТ еще до возникновения симптомов НН.

Суммарная характеристика форм ВДКН представлена в табл. 14-4.

Таблица 14-4. Характеристика различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников

Форма	Клиническая картина	Лабораторные данные	Лечение
Дефект белка StAR или дефицит P450scc	Сольтеряющий синдром Ложный мужской гермафродитизм Гипогонадизм	Низкие/неопределяемые уровни всех стероидных гормонов (как базальные, так и на стимуляции АКТГ) Отсутствие или снижение ответа на чХГ у генетических мужчин ↑ АКТГ ↑ активность ренина в плазме	Глюкокортикоиды и минералокортикоиды Эстрогены после 12 лет Гонадэктомия у генетических мужчин
Дефицит 3βHSD	Классическая форма: сольтеряющий синдром (у большинства больных), ложный мужской и женский гермафродитизм Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, инфертильность	↑ базальные и АКТГ-стимулированные Δ5-стероиды (прегненолон, 17-ОН-прегненолон, ДГЭА) ↑ Δ5/Δ4-стероиды Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ активность ренина в плазме	Глюкокортикоиды и минералокортикоиды Хирургическая пластика наружных половых органов и при необходимости терапия половыми стероидами в соответствии с выбранным паспортным полом
Дефицит P450c21	Классическая форма: сольтеряющий синдром (у большинства больных), ложный женский гермафродитизм, пре- и постнатальная вирилизация Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, инфертильность	↑ базальный и АКТГ-стимулированный 17-ОН-прогестерон ↑ андрогены в сыворотке и 17-КС в моче Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ активность ренина в плазме	Глюкокортикоиды и минералокортикоиды Клиторопластика и вагинопластика у генетических женщин
Дефицит P450c11	Классическая форма: ложный женский гермафродитизм, пре- и постнатальная вирилизация, АГ Неклассическая форма: преждевременное адренархе, дисменорея, гирсутизм, акне, инфертильность	↑ базальные и АКТГ-стимулированные 11-деоксикортизол и деоксикортикостерон ↑ андрогены в сыворотке, 17-КС и тетрагидростероиды в моче Подавление повышенных уровней надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ активность ренина в плазме Гипокалиемия	Глюкокортикоиды Клиторопластика и вагинопластика у генетических женщин

Дефицит P450c17	Ложный мужской гермафродитизм Половой инфантилизм АГ	↑ базальные и АКТГ-стимулированные деоксикортикостерон, кортикостерон, 18-ОН-деоксикортикостерон и 18-ОН-кортикостерон ↑ базальные и АКТГ-стимулированные 17 α -гидроксилированные стероиды Сниженный ответ на чХГ у генетических мужчин Подавление повышенного уровня надпочечниковых стероидов при лечении глюкокортикоидами ↑ АКТГ ↑ активность ренина в плазме Гипокалиемия	Глюкокортикоиды У генетических мужчин — хирургическая пластика наружных половых органов и терапия половыми стероидами в соответствии с выбранным паспортным полом (в большинстве случаев в женском поле) Эстрогены у генетических женщин
Дефицит P450OR	Ложный женский гермафродитизм без прогрессирования постнатальной вирилизации Ложный мужской гермафродитизм или нормальное строение Сольтерющий синдром (редко)	↑ 17-гидрокси-прогестерон, 17-гидроксипрегненолон, прогестерон, прегненолон, дезоксикортикостерон и кортикостерон	Глюкокортикоиды и минералокортикоиды Хирургическая пластика наружных половых органов

Принципы заместительной терапии врожденной дисфункции коры надпочечников

Основа терапии ВДКН — возмещение дефицита кортизола и, как следствие, подавление АКТГ-зависимой продукции предшественников стероидогенеза в коре надпочечников. Дозу глюкокортикоидов подбирают с учетом физиологического уровня секреции кортизола. Доказано, что в норме среднее количество секретируемого кортизола составляет $12,5 \pm 3,0$ мг/м² поверхности тела в сутки, а по некоторым данным, еще ниже — $6,8 \pm 1,9$ мг/м². Исходя из этого поддерживающая доза глюкокортикоидов при перерасчете на гидрокортизон составляет 10–15 мг/м² поверхности тела в сутки. При выборе препарата следует учитывать возраст пациента. Пролонгированные аналоги глюкокортикоидов (преднизолон, дексаметазон), обладая высокой активностью и выраженным АКТГ-супрессивным эффектом, вместе с тем вызывают и значительное торможение роста, поэтому их использование у детей менее предпочтительно, чем у взрослых. В раннем возрасте более целесообразно применение естественного глюкокортикоида — таблетированного гидрокортизона (кортеф[®]). Дозу гидрокортизона распределяют поровну на три приема, интервалы

между которыми составляют около 8 ч. Преднизолон назначают в два приема (рано утром и в вечерние часы), доза составляет 3,0–3,5 мг/м² поверхности тела в сутки. Взрослые могут быть переведены на одноразовый прием дексаметазона.

На фоне стресса (интеркуррентных заболеваний, подготовки к хирургическому вмешательству и др.) дозу глюкокортикоидов увеличивают в 2–3 раза.

При сольтертяющем синдроме, как клинически выраженном, так и скрытом, диагностируемом на основании повышения активности ренина в плазме, показана терапия минералокортикоидами. Препараты выбора — минералокортикоиды 9 α -флуорокортизол или флудрокортизон (кортинэфф*). Дозу минералокортикоидов подбирают по активности ренина в плазме. Как правило, доза флудрокортизола составляет 0,05–0,15 мг в сутки (на 2 приема). Необходимо подчеркнуть, что у детей первых лет жизни абсолютная доза минералокортикоидов приблизительно такая же, как и в более старшем возрасте. Это связывают с тем, что почки у детей раннего возраста относительно резистентны к действию минералокортикоидов. На фоне адекватной терапии минералокортикоидами, как правило, нет необходимости в дополнительном назначении хлорида натрия (сверх физиологической потребности). Дополнительное введение соли (~18 мэкв/сут) может быть, однако, показано в процессе насыщения минералокортикоидами. Как уже отмечалось, при нормализации активности ренина в плазме на фоне лечения минералокортикоидами удается добиться компенсации заболевания при использовании относительно низких доз глюкокортикоидов.

На фоне криза НН применяют гидрокортизона гемисукцинат* (солу-кортеф*), который вводят внутривенно струйно каждые 4–6 ч в дозе 12,5–50,0 мг в зависимости от возраста. Компенсация сольтертяющего синдрома может быть достигнута за счет внутривенной инфузии солевых растворов и минералокортикоидного действия самого гидрокортизона (20 мг гидрокортизона при его внутривенном введении приблизительно эквивалентны 0,1 мг 9 α -флуорокортизола). Как правило, уже через несколько часов после начала терапии можно принимать минералокортикоиды внутрь.

При формах ВДКН, в основе которых лежит сочетанное нарушение стероидогенеза в надпочечниках и половых железах, начиная с пубертатного возраста показана ЗГТ половыми стероидами с учетом выбранного паспортного пола.

КОРТИКОСТЕРОМА

Доброкачественная аденома коры надпочечника, кортикостерома — гормонально-активная опухоль из клеток коры надпочечника (преимущественно пучковой зоны), продуцирующая глюкокортикоиды в избыточном количестве, что приводит к эндогенному гиперкортицизму.

См. «Болезнь Иценко–Кушинга», «Синдром гиперкортицизма».

Код МКБ-10

E24. Синдром Иценко–Кушинга

Классификация

По морфофункциональным признакам выделяют:

- доброкачественные кортикостеромы:
 - ✧ светлоклеточные;
 - ✧ темноклеточные;
 - ✧ смешанно-клеточные;
 - ✧ гигантоклеточные;
- злокачественные кортикостеромы (аденокарциномы).

Лечение

Показания к госпитализации

Невозможность обследования в амбулаторных условиях вследствие тяжелого состояния пациента (выраженной гипокалиемии, АГ, сопутствующих инфекций, психоза, язвенного поражения ЖКТ).

Оперативное лечение при подтвержденном диагнозе.

Медикаментозное лечение

Медикаментозную терапию ингибиторами стероидогенеза и симптоматическую терапию применяют в качестве дополнения и подготовки к основному методу лечения — хирургическому — в целях снижения секреции кортизола.

При неоперабельных злокачественных опухолях надпочечника проводят терапию ингибиторами стероидогенеза коры надпочечников — препаратами ортопарадихлордифенилдихлорэтана (o-p-DDD) (митотан). Препараты o-p-DDD обладают аденолитическими свойствами, цель их применения — уменьшение выраженности симптомов гиперкортицизма и химиотерапия опухолевой ткани. Препараты o-p-DDD стойкие, период их полураспада составляет 20–150 дней, метаболиты практически не выводятся из организма. Препараты o-p-DDD назначают в стартовой дозе 1–2 г/сут (за 1–2 приема), постепенно дозу повышают: через 1–3 нед — на 1 г; конечная доза — 8–12 г/сут. Однако, поскольку препарат плохо переносится (возникают тошнота, рвота, извращение вкуса и запаха), из-за побочных эффектов часто невозможно принимать дозу более 3–6 г/сут. При наступлении симптомов НН дозу o-p-DDD не снижают, к лечению добавляют препараты гидрокортизона. Контроль состояния опухоли проводят каждые 3 мес.

Хирургическое лечение

Основным и, как правило, единственным методом, используемым при гормонально-активных опухолях коркового слоя надпочечников, остается адреналэктомия.

Противопоказанием к оперативному лечению могут служить только отдаленные метастазы при злокачественной кортикостероме.

Все больные в послеоперационном периоде нуждаются в постоянном мониторинговании АД, частоты сердечных сокращений, повторных ЭКГ, контроле показателей биохимического анализа крови. Учитывая нарушения иммунного статуса, для профилактики гнойных осложнений целесообразно вводить антибиотики широкого спектра действия.

У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается НН различной степени выраженности и длительности (это связано с атрофией второго надпочечника), что требует назначения в послеоперационном периоде заместительной глюкокортикоидной терапии (гидрокортизон, преднизолон).

Схема послеоперационной заместительной терапии

В первые сутки внутривенно вводят 25–50 мг гидрокортизона (солу-кортеф*, гидрокортизона гемисукцинат*) каждые 4 ч, на 2-е — по 25–50 мг через каждые 6 ч, на 3-и — каждые 8 ч (внутривенно или внутримышечно) с одновременным назначением 15–20 мг гидрокортизона (солу-кортефа*) внутрь. В дальнейшем парентеральное введение глюкокортикоидов постепенно прекращают, с учетом клинической симптоматики снижают дозу гидрокортизона (солу-кортефа*) до его полной отмены.

Дальнейшее ведение

У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается НН различной степени выраженности и длительности, поэтому в послеоперационном периоде пациенты получают терапию гидрокортизоном. После выписки из стационара в течение нескольких недель или месяцев под контролем самочувствия дозу глюкокортикоидов уменьшают до их полной отмены. Обычно уменьшают дозу гидрокортизона (солу-кортефа*) на 2,5–5,0 мг каждые 7–10 дней, однако при появлении клинических признаков НН период между снижениями дозы можно увеличить до 3–4 нед. У части пациентов с длительным анамнезом заболевания потребность в экзогенных глюкокортикоидах может сохраняться всю жизнь.

В течение года после полной отмены глюкокортикоидов функциональные резервы оставшегося надпочечника могут оставаться пониженными, поэтому в стрессовых ситуациях, при эмоциональных и/или физических перегрузках, каких-либо оперативных вмешательствах может потребоваться дополнительное введение глюкокортикоидов, о чем пациент должен быть информирован.

После ликвидации гиперкортицизма пациент нуждается в лечении осложнений заболевания: в течение года или более (в зависимости от состояния) целесообразно проводить лечение остеопороза, поражений ЖКТ и мочевыделительной системы.

ОСТРАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Гипоадреналовый криз, аддисонический криз или острая надпочечниковая недостаточность (ОНН) — ургентный клинический синдром, обусловленный внезапным и/или значительным снижением функциональных резервов коры надпочечников.

Синдром Уотерхауса–Фридериксена — ОНН, развившаяся в результате двустороннего геморрагического инфаркта надпочечников на фоне септических состояний.

Коды МКБ-10

E27.2. Аддисонический криз.

A39.1. Синдром Уотерхауса–Фридериксена.

Неотложные мероприятия

Диагностика ОНН основана, в первую очередь, на клинических проявлениях и данных нарушения электролитного баланса, в меньшей степени — на данных гормональных методов.

- Общий анализ крови:
 - ✧ эозинофилия;
 - ✧ относительный лимфоцитоз;
 - ✧ лейкопения (при сопутствующей инфекции — лейкоцитоз и повышение СОЭ);
 - ✧ высокий гематокрит.
- Анализ мочи:
 - ✧ гиперурикемия.
- Биохимический анализ крови:
 - ✧ гипонатриемия;
 - ✧ гиперкалиемия;
 - ✧ соотношение Na/K менее 30;
 - ✧ гипогликемия.
- Показатель кислотно-щелочного баланса:
 - ✧ метаболический ацидоз.

Непосредственно перед введением глюкокортикоидов необходимо взять кровь для определения содержания кортизола, ренина и АКТГ. Результаты оценивают ретроспективно.

Диагностические мероприятия, направленные на выявление причин острой надпочечниковой недостаточности

Может потребоваться посев крови (при септических состояниях), коагулограмма.

ОНН — абсолютное показание к госпитализации. Лечение проводят в специализированном ОРИТ.

В начале лечения, особенно если пациент находится в бессознательном состоянии, необходимо установить мочевого катетер и желудочный зонд.

Регидратация

Не дожидаясь результатов гормональных исследований, как можно раньше начинают внутривенное введение 2–3 л 0,9%

раствора натрия хлорида. Скорость инфузии должна составлять 500 мл/ч (при коллаптоидном состоянии — струйно). В дальнейшем к изотоническому раствору натрия хлорида добавляют 5–10% раствор глюкозы. За первые сутки вводят не менее 4 л жидкости.

Введение калийсодержащих, гипотонических растворов и диуретиков противопоказано.

При многократной рвоте рекомендуют внутривенное введение 10–20 мл 10% раствора хлорида натрия в начале лечения и повторное введение при выраженной гипотонии. Кроме изотонического раствора хлорида натрия и глюкозы, при необходимости назначают полиглюкин* в дозе 400 мл, плазму крови.

Заместительная глюкокортикоидная терапия

Препарат выбора — гидрокортизон. В больших дозах он обеспечивает как глюко-, так и минералокортикоидный эффект.

Гидрокортизона гемисукцинат* (солу-кортеф*) вводят как внутривенно, так и внутримышечно. Суспензию гидрокортизона ацетата* необходимо вводить только внутримышечно. Гидрокортизона ацетат* действует несколько более длительно, чем гемисукцинат*.

Одномоментно гидрокортизон вводят внутривенно струйно в дозе 100 мг. Далее в течение первых суток вводят 100 мг препарата внутривенно или внутримышечно каждые 6–8 ч. В течение первых суток общая доза гидрокортизона составляет 400–600 мг, реже (в тяжелых случаях) — 800–1000 мг, иногда и больше.

При отсутствии гидрокортизона возможно внутривенное введение 4–8 мг дексаметазона с последующим переходом на терапию гидрокортизоном.

Внутривенное введение гидрокортизона продолжают до выведения больного из коллапса и повышения систолического АД более 100 мм рт.ст. На 2-е–3-и сутки, когда состояние больного стабилизируется, дозу гидрокортизона постепенно снижают до 150–200 мг/сут, далее продолжают его внутримышечное введение 4–6 раз в сутки в дозе 50–75 мг.

Когда доза гидрокортизона станет менее 100 мг/сут, к терапии добавляют флудрокортизон (кортинефф*) в дозе 0,1 мг/сут. При суточной дозе гидрокортизона более 100 мг нет необходимости в назначении минералокортикоидов.

Обычно для достижения поддерживающей дозы гидрокортизона необходимо до пяти дней. Лечение гормональными препаратами нужно проводить в адекватных количествах под контролем содержания натрия, калия и сахара в крови, а также АД. Недостаточная эффективность лечения аддисонического криза может быть связана с малой дозой гормональных препаратов или растворов солей, быстрым снижением дозировки препаратов.

Антибиотикотерапия

При лихорадке (за исключением возникшей на фоне выраженной дегидратации) антибиотики следует назначать даже при отсутствии явного очага инфекции.

Симптоматическая терапия

При невозможности стабилизировать гемодинамику одними глюкокортикоидами показано дополнительное введение катехоламинов и аналептиков.

Этиология

Чаще всего ОНН развивается у больных с уже имеющейся первичной или вторичной патологией надпочечников. Как правило, речь идет о декомпенсации первичной (реже вторичной) ХНН. Нередко ОНН — проявление тяжелого синдрома отмены глюкокортикоидов.

Первично-острая (острейшая) НН, то есть ОНН, развившаяся при отсутствии каких-либо предшествующих заболеваний надпочечников, — чаще всего результат двустороннего кровоизлияния в надпочечники (геморрагического инфаркта) и связана, как правило, с синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС).

Причины ОНН:

- декомпенсация различных форм ХНН (см. «Первичная надпочечниковая недостаточность»);
- декомпенсация ВДКН;
- синдром отмены глюкокортикоидов;
- первично-острая (острейшая) НН:
 - ✧ двустороннее кровоизлияние в надпочечники (на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания):
 - синдром Уотерхауса–Фридериксена;
 - коагулопатии (гемофилия, массивная гепаринотерапия);
 - васкулиты (болезнь Шенлейна–Геноха, СКВ, узелковый периартериит);
 - антифосфолипидный синдром;
 - большие хирургические операции;
 - травмы;
 - массивные ожоги;
 - асфиксия и родовая травма;
 - интоксикации;
 - адреналэктомия;
- острая гипофизарная недостаточность.

Синдром Уотерхауса–Фридериксена (молниеносная пурпура, или *purpura fulminalis*) — редкая, но хорошо известная причина ОНН. Под этим термином понимают ОНН, развившуюся в результате двустороннего геморрагического инфаркта надпочечников на фоне септических состояний. Классическое описание данного синдрома приводится при менингококцемии, но он может развиваться и при любом другом виде сепсиса: стрептококковом, пневмококковом, вызванном синегнойной палочкой.

Патогенез

В основе патогенеза любой формы НН лежит неадекватная секреция гормонов коры надпочечников, в первую очередь кортизола и альдостерона, дефицит которых приводит к потере натрия, задержке калия, гиповолемии и целому комплексу гемодинамических и желудочно-кишечных расстройств. Выпадение секреции катехоламинов, как правило, не играет существенной роли, поскольку, помимо мозгового слоя надпочечников, за их секрецию отвечает экстраренальная хромаффинная ткань и симпатические ганглии. Отличительная особенность вторичной (центральной) НН — сохранение выработки альдостерона, секреция которого практически не зависит от АКТГ. У таких пациентов менее выражены электролитные нарушения и дегидратация.

ОНН характеризуется критическим снижением (или полным прекращением) секреции глюкокортикоидных гормонов.

Доминирующая роль при развитии ОНН принадлежит дефициту минералокортикоидов, ведущее проявление которого — критическая циркуляторная недостаточность. Гиповолемический шок обусловлен, в первую очередь, гипонатриемией и снижением объема циркулирующей крови. А повышение уровня простагландинов (простаглицлина) и снижение чувствительности к действию норадреналина и ангиотензина II усугубляет сосудистый коллапс.

Патогенез ОНН на фоне отмены глюкокортикоидов близок к острой гипофизарной недостаточности. В первом случае адекватного выброса АКТГ не происходит из-за длительного подавления его секреции препаратами глюкокортикоидов, а во втором — вследствие органического поражения гипофиза.

Геморрагический инфаркт надпочечников в большинстве случаев связан с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. На фоне бактериемии и высокого уровня бактериальных эндотоксинов (синдрома Уотерхауса–Фридериксена) происходят массивный выброс цитокинов и гиперпродукция медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов). Это оказывает прямое повреждающее действие на эндотелий сосудов, а также способствует генерализованному образованию внутрисосудистых тромбов (синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания) с формированием геморрагических изменений на коже (пурпуры) и во внутренних органах, в том числе в надпочечниках. В основе сосудистой патологии при антифосфолипидном синдроме лежит невоспалительная тромботическая васкулопатия, затрагивающая сосуды любого калибра — от капилляров до аорты. Двусторонний тромбоз надпочечниковых вен также приводит к ОНН.

Клиническая картина

Варианты течения ОНН:

- сердечно-сосудистая форма, при которой доминируют явления острой недостаточности кровообращения;

- желудочно-кишечная (псевдоперитонеальная) по симптоматике практически не отличается от состояния острого живота;
- нервно-психическая (менингоэнцефалическая) характеризуется головной болью, менингеальными симптомами.

В чистом виде эти варианты, как правило, не встречаются, всегда бывает их сочетание. Помимо этого может наблюдаться симптоматика заболевания, осложнившегося развитием ОНН: травматическая или ожоговая болезнь, лихорадочное состояние при менингококцемии и т.п.

Время течения аддисонического криза может быть различным — от нескольких часов до нескольких дней.

Диагностика

Анамнез

Необходимо выяснить у больного заболевания надпочечников или гипофиза — ХНН, ВДКН, проведение адреналэктомии по поводу опухолей надпочечников или АКТГ-зависимого синдрома Кушинга, операций на гипофизе, состояния после протонотерапии, лечения в прошлом ингибиторами стероидогенеза (митотаном, хлодитаном*).

При декомпенсации ХНН симптомы, как правило, развиваются медленно, в течение нескольких дней или недель. Характерны постепенное усиление пигментации кожных покровов, общая слабость, потеря аппетита, тошнота, учащающаяся рвота, боли в животе. Впоследствии присоединяются и нарастают адинамия, выраженная депрессия, расстройства сознания (вплоть до комы). Основную сложность представляют острейшие формы ОНН. Клинические симптомы развиваются внезапно (нередко молниеносно), иногда без каких-либо продромальных явлений, позволяющих заподозрить НН. В первую очередь это характерно для геморрагического инфаркта надпочечников, реже — для тяжелого синдрома отмены глюкокортикоидов. Описана молниеносная форма болезни Аддисона. Исключительно редко подобным образом манифестирует вторичная (гипофизарная) НН.

Физикальное обследование

Состояние больных обычно тяжелое. Отмечают бледность кожного покрова, акроцианоз, холодные конечности, выраженную гипотонию вплоть до коллапса, тахикардию, нитевидный пульс, анурию, постоянную тошноту, часто неукротимую рвоту, иногда с примесью крови, диарею, метеоризм. Могут наблюдаться головные боли, менингеальные симптомы, очаговая неврологическая симптоматика, судороги, заторженность, бред, ступор.

Также при осмотре можно обнаружить звездчатую геморрагическую сыпь, если причиной ОНН явилась менингококцемия, или петехиальную сыпь при передозировке антикоагулянтов, травматическую или ожоговую болезнь и т.п.

Лихорадка нехарактерна, может встречаться только при сопутствующей инфекции или выраженной дегидратации.

Лабораторные исследования

Гормональные исследования:

- концентрация кортизола в крови обычно снижена, но может находиться в пределах нормы (уровень кортизола >700 нмоль/л исключает НН у пациентов с сепсисом или тяжелыми травмами);
- повышенное содержание ренина плазмы;
- содержание АКТГ зависит от генеза ОНН: при первичной ОНН уровень АКТГ, как правило, высокий (>150 пг/мл), при вторичной НН — низкий или нормальный.

Диагностические мероприятия, направленные на выявление причины ОНН:

- могут потребоваться посев крови (при септических состояниях), коагулограмма.

Инструментальные исследования

- ЭКГ — изменения, обусловленные гиперкалиемией: высокий, заостренный зубец *T* при нормальном или укороченном сегменте *QT*, удлинение интервала *P–Q* и расширение зубца *P*.
- Рентгенография — для исключения очагово-инфильтративных изменений в легких, диагностики переломов.
- УЗИ брюшной полости — для поиска очага инфекции.
- КТ или МРТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости — при травматической болезни, поиске очага инфекции.

Дифференциальная диагностика

Необходимо дифференцировать аддисонический криз от острой недостаточности кровообращения другого генеза (например, на фоне инфаркта миокарда). Кроме того, ОНН имеет сходство с картиной острого живота с симптомами, характерными для острого аппендицита, панкреатита, холецистита, прободной язвы, кишечной непроходимости.

Даже при подозрении на ОНН, не опасаясь гипердиагностики, необходимо сразу же приступать к соответствующим лечебным мероприятиям. Явления прогрессирующего сосудистого коллапса неясного генеза сами по себе практически во всех случаях требуют назначения глюкокортикоидов.

Дальнейшее ведение

После стабилизации состояния пациента и снижения суточной дозы гидрокортизона менее 100 мг/сут пациента переводят на постоянную заместительную терапию таблетированными препаратами гидрокортизона.

Профилактика

Основные профилактические направления:

- ранняя диагностика и правильное ведение пациентов с ХНН;

- обучение больных с ХНН правилам изменения дозы препаратов заместительной терапии при интеркуррентных заболеваниях, травмах и других стрессовых ситуациях;
- превентивное назначение глюкокортикоидов в ситуациях высокого риска (например, экстракция зуба у больного с тяжелым тиреотоксикозом, стрессы или оперативные вмешательства у лиц, получавших глюкокортикоиды по поводу неэндокринных заболеваний, и т.п.);
- своевременная диагностика и лечение заболеваний, приводящих к развитию ОНН.

Сами пациенты, а также врачи различных специальностей (в первую очередь хирурги, акушеры-гинекологи и анестезиологи) должны быть обучены правилам увеличения доз глюкокортикоидов при возникновении сопутствующих заболеваний у пациентов с ХНН.

При легких простудных заболеваниях, не сопровождающихся лихорадкой, или аналогичных по тяжести состояниях доза принимаемых пациентом глюкокортикоидов должна быть увеличена в 2–3 раза. При малых и кратковременных вмешательствах (ЭГДС, экстракция зуба) показано однократное внутримышечное введение 50 мг гидрокортизона за 15–30 мин до манипуляции. При тяжелых соматических заболеваниях (гриппе, пневмонии) рекомендуют переход на внутримышечные инъекции 150–200 мг гидрокортизона в сутки.

При объемных вмешательствах и родах рекомендуют следующую схему ведения пациента: перед операцией (началом родовой деятельности) внутримышечно вводят 75–100 мг гидрокортизона, во время операции (родов) — внутривенно капельно 100–300 мг гидрокортизона гемисукцината* в 5–10% растворе глюкозы (в зависимости от длительности вмешательства). При гладком течении послеоперационного периода в первые три дня внутримышечно вводят 100–150 мг гидрокортизона в сутки, затем 3–5 дней — 75–100 мг/сут, после чего пациента переводят на таблетированные препараты по обычной схеме.

Особую группу больных, потенциально подверженных ОНН, составляют пациенты, ранее лечившиеся глюкокортикоидами по поводу неэндокринных заболеваний. На фоне длительного (>1,5 мес) приема глюкокортикоидных препаратов (15 мг преднизолона или его эквивалента) снижается активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Синдром отмены, протекающий как ОНН, возникает у больных при быстром уменьшении дозы гормонов, поэтому отмену глюкокортикоидов необходимо производить постепенно. Если дозировка превышала 15 мг преднизолона (или его эквивалента), то можно снизить дозу достаточно быстро (на 2,5–5,0 мг преднизолона каждые 2–3 дня) до 15 мг, затем отмену производить более медленно, на $\frac{1}{4}$ таблетки преднизолона (или его эквивалента) каждые 7–10 дней.

После полной отмены глюкокортикоидов в течение года у таких больных при операционном, инфекционном или другом стрессе возможно развитие несостоятельности функции коры надпочечников, требующее медикаментозной коррекции.

ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Синдром гипокортицизма, болезнь Аддисона, надпочечниковая недостаточность — тяжелое полисимптомное эндокринное заболевание, обусловленное снижением продукции гормонов коры надпочечников вследствие деструкции надпочечников различного генеза.

Этиология

- Аутоиммунное поражение коры надпочечников часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринопатиями — так называемый аутоиммунный полигландулярный синдром.
- Туберкулез.
- Другие причины:
 - ✧ бактериальное/инфекционное поражение надпочечников (ВИЧ-инфекция, грибковые инфекции, сифилис, амилоидоз);
 - ✧ метастазы первичных опухолей вненадпочечниковой локализации;
 - ✧ адренолейкодистрофия (болезнь Зиммерлинга–Крейтцфельда, меланодермическая лейкодистрофия) — генетическое заболевание с X-сцепленным рецессивным типом наследования, протекающее с преимущественным поражением белого вещества нервной системы и коры надпочечников;
 - ✧ тотальное удаление надпочечников (например, при болезни Иценко–Кушинга);
 - ✧ двустороннее кровоизлияние в надпочечники на фоне терапии антикоагулянтами;
 - ✧ применение блокаторов стероидогенеза в надпочечниках (аминоглутетимида, митотана, кетоконазола, барбитуратов, спиронолактона).

Патогенез

При аутоиммунном поражении надпочечников мишенью для антител служат ключевые ферменты стероидогенеза, наиболее часто CYP21A2 (P450c21 или 21-гидроксилаза). Антитела к 21-гидроксилазе выявляют у 64–86% больных с НН. Титр антител наиболее высокий в дебюте заболевания. В дебюте заболевания отмечается компенсаторное повышение активности ренина плазмы для поддержания нормальной концентрации альдостерона, однако секреция альдостерона прогрессивно снижается. В дальнейшем (через месяцы или даже годы) постепенно угасает

и секреция кортизола. Постепенно снижается активность секреции кортизола в ответ на стимуляцию АКТГ, затем стабильно повышаются базальные концентрации АКТГ, далее снижается концентрация кортизола в крови, что сопровождается развитием соответствующих клинических симптомов.

Поражение надпочечников **при активной форме туберкулеза** — следствие гематогенной диссеминации инфекции. Очаги туберкулеза вненадпочечниковой локализации обычно выявляют, однако клинические признаки заболевания могут отсутствовать.

Адренолейкодистрофия — заболевание, обусловленное делецией гена *ALD* (22q28), проявляется недостаточностью лигноцероил-КоА-лигазы, что приводит к нарушению β -окисления насыщенных длинноцепочечных жирных кислот в пероксисомах и последующему накоплению их вместе с эфирами холестерина в клетках нервной системы и коркового вещества надпочечников в виде слоистых, триламинарных внутриклеточных включений.

Метастатическая деструкция надпочечников наиболее часто наблюдается при неходжкинской крупноклеточной лимфоме и РЛ, реже в надпочечники метастазирует рак почки, мочевого пузыря, предстательной железы, толстого кишечника.

Грибковая инфекция (кокцидиомикоз, паракокцидомикоз, бластомикоз) как причина первичной ХНН встречается редко. Субклиническую ХНН выявляют у 8–14% ВИЧ-инфицированных больных. Явные клинические проявления ХНН встречаются крайне редко и обычно на поздних стадиях СПИДа. Часто первичная ХНН при ВИЧ-инфекции развивается в результате поражения коры надпочечников инфильтративным процессом (цитомегаловирусной и грибковой инфекцией, саркомой Капоши, лимфомой и др.).

Клиническая картина

Основные симптомы ХНН — выраженная общая и мышечная слабость — в дебюте заболевания могут возникать периодически, во время стрессов. Затем интенсивность их увеличивается к концу дня и проходит после ночного отдыха, в дальнейшем, с прогрессом заболевания, слабость нарастает и становится постоянной, приобретая характер адинамии. Наряду с физической адинамией развивается нервно-психическая астенизация вплоть до развития ступора или психоза.

Потеря массы тела связана со снижением аппетита, нарушением всасывания в кишечнике, дегидратацией.

Гипотензию, характерный симптом первичной ХНН, нередко отмечают уже на ранних стадиях заболевания. Головокружения и обмороки обусловлены снижением АД.

Гиперпигментация кожи и слизистых — частый и ранний признак первичной ХНН. В дебюте заболевания больные отмечают длительную сохранность загара после инсоляции.

Желудочно-кишечные расстройства (потерю аппетита, тошноту, рвоту) иногда наблюдают уже в начале заболевания и обя-

зательно при нарастании НН. Реже бывают расстройства стула (диарея или запоры). Некоторые больные ощущают постоянную потребность в соленой пище.

Нередко отмечают никтурию на фоне снижения клубочковой фильтрации и почечного кровотока.

См. также «Синдром гипокортицизма».

Диагностика

Анамнез

Первичная ХНН характеризуется незаметным началом и медленным нарастанием утомляемости, мышечной слабости, потерей аппетита, снижением массы тела, гиперпигментацией кожи и слизистых оболочек, гипотензией.

Первые симптомы НН — слабость и утомляемость — неспецифические, поэтому очень важно уточнить время их возникновения, скорость развития и сочетание с другими признаками НН.

См. также «Синдром гипокортицизма».

Физикальное обследование

Отмечают гиперпигментацию в виде диффузного коричневого, рыжего или бронзового потемнения как на открытых, так и закрытых частях тела, особенно в местах трения одежды, на ладонных линиях, в послеоперационных рубцах, на слизистых оболочках полости рта, в области ареол сосков, анального отверстия, наружных половых органов. У некоторых больных наблюдают темные веснушки, участки депигментации — витилиго, что позволяет говорить об аутоиммунном процессе. Витилиго, как правило, обнаруживают у больных, имеющих антитела к клеткам надпочечников.

Потеря массы тела — обязательный симптом НН.

Гипотензия характеризуется уровнем систолического АД 80–90 мм рт.ст., диастолического — ниже 60 мм рт.ст. АД у больных с сопутствующей АГ в норме или умеренно повышенное.

Гипогликемические состояния возникают как натошак, так и через 2–3 ч после приема пищи, богатой углеводами. Приступы сопровождаются слабостью, чувством голода, повышенной потливостью.

Более чем у половины больных наблюдают нарушения функций ЦНС в виде снижения умственной деятельности и памяти, апатии, раздражительности.

У женщин отмечают уменьшение и полное исчезновение подмышечного и лобкового оволосения, так как у них надпочечники — основной источник андрогенов. Прекращение секреции надпочечниковых андрогенов у мужчин мало влияет на состояние половых функций и оволосение, так как основной синтез этих гормонов происходит в интерстиции семенников.

Лабораторные и инструментальные исследования

См. «Синдром гипокортицизма».

Дифференциальная диагностика

Клиническая диагностика ранней стадии НН затруднена, жалобы на слабость и утомляемость весьма распространенные и неспецифические.

Мышечная слабость, особенно сочетающаяся с раздражительностью, неустойчивостью настроения, свойственна скорее невротическим синдромам. При нейроциркуляторной дистонии по гипотензивному типу мышечная слабость обычно непостоянная, усиливается под влиянием психоэмоциональных факторов, а также в течение дня. Такая симптоматика не сопровождается электролитными расстройствами.

Артериальная гипотензия требует дифференциальной диагностики с эссенциальной АГ.

Сочетание артериальной гипотензии с потерей массы тела встречается при язвенной болезни желудка, хроническом энтероколите и панкреатите, нервной анорексии, онкологическом процессе. При нервной анорексии, несмотря на резкое снижение массы тела, пациенты обычно сохраняют хорошее самочувствие и работоспособность.

При септических состояниях наблюдают клиническую картину, напоминающую НН (слабость, гипотензию, анорексию, гипогликемию). НН может быть вызвана сепсисом (менингококцемия).

Потерю массы тела и выраженную слабость наблюдают при развитии тиреотоксикоза и СД, однако в этих случаях аппетит в норме.

При гиперпигментации дифференциальную диагностику проводят с спеллагрой, дерматомиозитом, склеродермией, метастазами меланомы, циррозом печени, гемохроматозом, пигментно-сосочковой дистрофией кожи (*acantosis nigricans*), отравлением солями тяжелых металлов.

Лечение

Цели

- Возмещение недостатка жизненно важных гормонов коры надпочечников.
- Устранение причины поражения надпочечников (терапия туберкулеза, сепсиса, грибковых заболеваний и пр.).

Показание к госпитализации

Декомпенсация состояния, сопровождаемая рвотой, дегидратацией, падением АД.

Немедикаментозное лечение

Диета пациентов с ХНН. Общая калорийность пищи на 20–25% выше обычной для данного возраста, пола и профессии. Важно достаточное количество белка (1,5–2,0 г/кг), углеводов и жиров. Мясо включают в пищу в виде разнообразных блюд, лучше протертых (у больных снижена секреторная функция желудка), паровых котлет, при хорошей переносимости — рубленое

мясо, сельдь с картофелем. Из жиров предпочтительнее сливочное масло, содержащее витамины и хорошо утилизируемое. В рацион включают достаточное количество углеводов, в том числе легкоусвояемых. Во избежание развития гипогликемической реакции после неадекватного выброса инсулина на фоне сниженной секреции контринсулярных гормонов углеводы употребляют в пищу дробно в течение дня. Дополнительно назначают поваренную соль до 10–15 г натрия хлорида в сутки, ограничивают продукты, богатые солями калия (чернослив, абрикосы, изюм, инжир, мандарины, печеный картофель). Важное место занимают витамины. В пищевой рацион включают различные овощи и фрукты в сыром виде, соки.

Медикаментозное лечение

У больных с установленным диагнозом НН препараты глюкокортикоидов применяют пожизненно.

Препарат выбора — гидрокортизон. Также используют кортизона ацетат (предшественник гидрокортизона, которому для превращения в активную форму необходимо пройти ряд метаболических превращений в печени). В тех случаях, когда у пациента в перерывах между приемами препаратов гидрокортизона (период действия — до 6 ч) наступает ухудшение самочувствия, используют преднизолон (период действия — до 12 ч).

Дексаметазон и другие длительно действующие синтетические аналоги глюкокортикоидов в лечении НН не применяют, так как они не обладают всем спектром физиологических свойств гидрокортизона: лишены минералокортикоидной активности, не корректируют водно-электролитные расстройства и нарушения гемодинамики, имеют слишком долгий период полувыведения, что способствует быстрому развитию симптомов передозировки (ятрогенного гиперкортицизма).

Препараты глюкокортикоидов вводят с учетом ритма секреции ($\frac{2}{3}$ суточной дозы утром и $\frac{1}{3}$ — вечером).

Дозу препарата подбирают индивидуально. Главный критерий эффективности лечения — отсутствие клинических симптомов недостаточности и/или избытка глюкокортикоидов. Доза препарата минимальная, но достаточная для поддержания нормального самочувствия.

Средняя суточная доза 15–25 мг гидрокортизона в сутки или эквивалент (табл. 14-5).

Таблица 14-5. Эквивалентность дозы глюкокортикоидов

Препарат	Эквивалентная доза, мг
Гидрокортизон	20
Кортизон	25
Преднизолон	5

Суточная секреция гидрокортизона надпочечниками — менее 30 мг. Кроме того, лечение НН дозами гидрокортизона 30 мг/сут

(или эквивалент) и более может привести к развитию побочных эффектов избытка глюкокортикоидов, а также вызывать снижение МПКТ, поэтому желательно подбирать ежедневную дозу менее 30 мг/сут.

Признаки передозировки глюкокортикоидов:

- быстрое увеличение массы тела;
- мышечная слабость;
- повышение АД;
- головные боли;
- задержка жидкости (отеки);
- снижение уровня калия и повышение уровня натрия в плазме.

В этом случае дозу вводимых препаратов снижают в 1,5–2 раза. Устранение симптомов гиперкортицизма происходит медленно — в течение 4–8 нед. Явления передозировки часто отмечают при назначении синтетических глюкокортикоидов, таких как дексаметазон.

Для коррекции минералокортикоидной недостаточности применяют флудрокортизон по 0,05–0,2 мг внутрь 1 раз в сутки утром натощак.

Примерные схемы лечения.

- Гидрокортизон 10 мг внутрь после завтрака, 5 мг в 16:00–18:00;
- + флудрокортизон 0,1 мг $1/2$ таблетки внутрь утром.
- Гидрокортизон 10 мг внутрь после завтрака, 5 мг после обеда, 5 мг после ужина;
- + флудрокортизон 0,1 мг 1 таблетка внутрь утром.
- Гидрокортизон 15–20 мг после завтрака, 5–10 мг в 16:00–18:00;
- + флудрокортизон 0,1 мг $1\frac{1}{2}$ таблетки внутрь утром.
- Преднизолон 5,0–7,5 мг после завтрака, гидрокортизон 10 мг после обеда, 5 мг после ужина;
- + флудрокортизон 0,1 мг 1 таблетка внутрь утром.

Дозу препарата подбирают в зависимости от тяжести заболевания, степени компенсации, состояния больного (стресс, покой).

Анаболические стероиды при ХНН назначают лицам обоих полов, так как ЗГТ глюко- и минералокортикоидами не устраняет этого дефицита. Лечение анаболическими стероидами проводят курсами 2–3 раза в год. Нандролон, содержащий 50 мг нандролона декааноата в 1 мл, назначают глубоко внутримышечно 25–100 мг каждые 3–4 нед в течение 3 мес через три, у женщин — во вторую фазу менструального цикла.

Особые случаи.

- Любой стресс — эмоциональные и физические перегрузки, повышение температуры тела, травмы, оперативные вмешательства (без общей анестезии) — может спровоцировать повышенную потребность в глюкокортикоидах. В таких ситуациях необходимо на некоторый период време-

ни увеличивать дозу гормонов в 2–5 раз по сравнению с поддерживающей. Ударные дозы снижают через 1–2 дня после стрессовой ситуации.

- При хирургических операциях в условиях общей анестезии необходимо парентеральное введение гидрокортизона: при плановых вмешательствах — 50–100 мг гидрокортизона внутримышечно накануне операции вечером и в день операции утром, внутривенное введение гидрокортизона — по 50–100 мг во время операции и каждые 6–8 ч в первые сутки после нее. Прекращают внутривенное введение гормонов, когда пациент может принимать таблетированные формы препаратов. При необходимости продолжают внутримышечные инъекции гидрокортизона. При операции в экстренных условиях дозировку глюкокортикоидов увеличивают в зависимости от состояния пациента.
- При выраженной декомпенсации и/или невозможности приема внутрь (отсутствие аппетита, рвота вследствие интеркуррентного заболевания, бессознательное состояние и т.п.) глюкокортикоиды вводят парентерально. Рекомендуют внутримышечные инъекции гидрокортизона 3–4 раза в сутки в дозе 50, 75, 100 мг с постепенным ее снижением и переводом больного на прием препаратов внутрь.
- Во время беременности дозы заместительной терапии увеличивают после 3-го месяца. При родах гормоны вводят, как при плановых операциях.
- У больных с сочетанием ХНН и гипотиреоза сначала добиваются полной компенсации НН, а затем начинают лечение тиреоидными препаратами (поскольку тиреоидные гормоны ускоряют распад кортизола и могут вызвать аддисонический криз).

Если доза применяемых препаратов велика (>3 мг/сут), а компенсации НН не наступает, проводят поиск возможных причин нарушения самочувствия пациента: проверяют срок годности ЛС, проводят обследование для исключения очагов хронической инфекции, возможных сопутствующих инфекционных заболеваний. При НН часто наблюдают снижение иммунитета и течение воспалительных заболеваний без обычной клинической симптоматики (повышение температуры, болевой синдром).

Дальнейшее ведение

При стабильном состоянии больного плановое обследование необходимо проводить 1 раз в год. В него включают:

- направленный сбор анамнеза для выяснения общего состояния, состояния аппетита, физической активности;
- измерение массы тела;
- измерение ЧСС, АД стоя и сидя;
- исследование электролитов крови, глюкозы плазмы крови натощак;

- оценку минералокортикоидной активности ренина и глюкокортикоидной активности АКТГ плазмы крови;
- денситометрию при дозе глюкокортикоидов более 30 мг/сут.

Определение кортизола в плазме крови и свободного кортизола в суточной моче неинформативно для оценки адекватности лечения (на фоне терапии не проводят).

Пациента информируют о заболевании, предупреждают о необходимости постоянно иметь запас указанных препаратов в таблетках (гидрокортизон, преднизолон) и ампулах.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома — опухоль из хромоаффинной ткани, продуцирующая биологически-активные вещества (адреналин, норадреналин, дофамин).

Этиология

- Sporадические формы (70%).
- Семейные (наследственные) формы (30%).
 - ✧ Синдромы МЭН 2а и 2б.
 - ✧ SDH-синдром.
 - ✧ Болезнь фон Хиппеля–Линдау.
 - ✧ Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа).

Патогенез

Один из факторов, влияющих на колебания АД при феохромоцитоме, — значительное депо невостребованных катехоламинов в окончаниях симпатических нервов. Любая стимуляция симпатической системы может спровоцировать криз, вызванный нейрогенными эффектами норадреналина, выброшенного из синаптического депо, а не из хромоаффинной опухоли. В этом случае значительного повышения уровня катехоламинов не будет.

Клинические проявления феохромоцитомы крайне разнообразны, что объясняется многими причинами:

- вариабельностью развития рецепторного аппарата к катехоламинам в различных органах;
- избыточным депонированием норадреналина за счет механизма обратного нейронального захвата в пресинаптических окончаниях симпатической нервной системы;
- расстройством рецепторной чувствительности на фоне длительно существующей гиперкатехоламинемии;
- нарушением общего системного контроля за гемодинамикой в условиях возникающей у пациентов с феохромоцитомой относительной гиповолемией;
- внутриопухолевым метилированием адреналина, норадреналина и дофамина, что приводит к образованию неактивных фракций катехоламинов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина).

Среди причин, влияющих на уменьшение объема циркулирующей жидкости у пациентов с феохромоцитомами, отмечают централизацию кровообращения. Это происходит вследствие повышения периферического сосудистого сопротивления и эффекта шунтирования. Весомый компонент в формировании гиповолемии — выход жидкости из сосудистого русла в третье пространство. Это происходит в результате изменения проницаемости сосудистой стенки из-за стойкой вазоконстрикции и вследствие формирования фибромускулярной дисплазии при длительном сосудистом спазме. Немаловажные моменты, влияющие на возникновение гиповолемии, — повышенная потливость и хронические запоры.

Гиповолемия при феохромоцитоме — один из ведущих синдромов, определяющих тяжесть состояния больного. Оказывая маскирующее влияние на результаты измерения периферического АД, что зачастую приводит к диагностическим ошибкам и неправильным лечебным решениям, синдром гиповолемии в значительной степени ответственен за нарушения микроциркуляции в жизненно важных органах.

В патогенезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы важную роль играет возникновение морфологических изменений в миокарде на фоне гиперкатехоламинемии. Одно из самых частых заблуждений, которое приводит к позднему выявлению феохромоцитомы, — гипердиагностика ишемии миокарда. Необходимо отметить, что как электрокардиографические, так и лабораторные признаки разрушения миокардиоцитов неспецифичны. Возникновение аритмий, некрозов миокарда, лабораторного цитолитического синдрома и электро- и эхокардиографических изменений в подавляющем большинстве наблюдений феохромоцитомы не связано с изменениями коронарного кровообращения. Основная причина кардиотоксических изменений при гиперкатехоламинемии — внутриклеточное нарушение действия ферментов, ответственных за процесс фосфорилирования. Это приводит к изменению меж- и внутриклеточного ионообмена и окислительного внутриклеточного цикла (так называемой токсической катехоламиновой миокардиодистрофии). Высокая постнагрузка на фоне некоронарогенной миокардиодистрофии или некроза миокарда может привести к возникновению острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме, отеку легких). При длительном анамнезе феохромоцитомы и прогрессирующем кардиосклерозе на фоне гипертрофии миокарда возникает концентрическая, а затем дилатационная кардиомиопатия, неизбежно приводящая к ХСН. Пароксизмы нарушения сердечного ритма — фактор высокого риска внезапной сердечной смерти у этих больных.

Катехоламиновый шок — наиболее опасное проявление феохромоцитомы. При его развитии отмечают стойкую неуправляемую гипотонию на фоне нарушений сердечного ритма, которые приводят к неэффективному сердечному выбросу. Это связано, с

одной стороны, с изменением чувствительности адренорецепторов на фоне постоянной интенсивной стимуляции, истощением клеток проводящей системы сердца, а с другой — с изменением механизмов инактивации катехоламинов.

Немаловажный фактор в нарастающей гипотонии — гиповолемия, которая прямо пропорционально соответствует интенсивности и продолжительности катехоламиновой интоксикации. При катехоламиновом шоке возникает парадоксальная ситуация, когда в центральных сосудах отмечают вазоконстрикторный статус (систолическое АД в аорте на уровне 300 мм рт.ст. и более) и сосудистую гипотонию на периферии. Проводимые в этих условиях лечебные мероприятия не способствуют ни улучшению состояния больного, ни правильному диагнозу.

Из имеющих клиническое значение патофизиологических эффектов при феохромоцитоме необходимо обратить внимание на возникновение вторичного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, что обусловлено ускорением гликогенолиза в печени, уменьшением выработки инсулина за счет стимуляции α -адренорецепторов ПЖ.

Классификация

Представлена в табл. 14-6.

Таблица 14-6. Классификация феохромоцитомы

Критерий	Форма	Рубрификация
Локализация	Надпочечниковая (90%)	Двусторонняя (10–15%) — синхронная или метасинхронная
		Односторонняя
	Вненадпочечниковая	Паравerteбральные симпатические ганглии
		Внутри- и внеорганные скопления хромаффинной ткани
		Хемодектомы (<i>glomus carotis</i> , внутреннее ухо)
Клиническое течение	Бессимптомная форма	—
	Симптоматическая гипертензия	Пароксизмальная форма
		Персистирующая форма
		Смешанная форма
Атипичная форма	Гипотоническая форма	
	В сочетании с гиперкортицизмом	
Тяжесть состояния	Тяжелое течение	Осложнения со стороны сердечно-сосудистой, цереброваскулярной или азотвыделительной систем, проявления тяжелого диабета
	Средней тяжести	Частые кризы, отсутствие осложнений, патогенетически связанных с феохромоцитомой
	Легкое течение	Редкие кризы или бессимптомная форма

Морфологическое строение	Доброкачественное	Трабекулярный тип
		Альвеолярный тип
		Дискомплексированный тип
		Смешанный тип
	Злокачественное	По признакам полиморфизма, атипии, капсулярной и сосудистой инвазии — распространенность до 65%
По признакам метастазирования и инвазии в окружающие органы — распространенность до 5%		
Мультицентрическое	—	

Клиническая картина

Основной симптом — артериальная гипертензия (постоянная, пароксизмальная или смешанная форма).

Характерная особенность гемодинамического (гипертонического) криза при феохромоцитоме — его кратковременность и так называемая самокупируемость.

Возможно провоцирование приступа каким-нибудь фактором: физической нагрузкой, пальпацией опухоли, переменой положения тела, обильной едой, продолжительным голоданием, наркозом, эмоциональной травмой, приемом β -адреноблокаторов, дефекацией и, в редких случаях (при локализации опухоли в мочевом пузыре) мочеиспусканием. При других формах АГ такие провокационные факторы практически не встречаются.

Один из наиболее постоянных симптомов в межприступном периоде — головокружение, усиливающееся при ортостазе. Постуральная гипотония — неспецифический симптом, который имеет тем большую выраженность, чем выше амплитуда и интенсивность гипертензии. Этот признак крайне важен для оценки тяжести состояния пациента, так как свидетельствует о гиповолемии.

СД при феохромоцитоме, как правило, не имеет клинически упорного течения. Часто встречаются нарушение толерантности к глюкозе и/или пароксизмальная гипергликемия на фоне гипертензивного приступа.

При исследовании глазного дна выявляют спастическую ангиопатию. При феохромоцитоме выраженность изменений глазного дна не соответствует злокачественности течения гипертензии. Описаны наблюдения снижения зрения вплоть до полной его потери. Выраженные изменения сосудов глазного дна отмечают в основном у детей и при ОНМК.

Диагностика

Анамнез и физикальный осмотр

При семейных формах этого заболевания обнаруживают анамнестические и/или физикальные симптомы принадлежности к наследственным синдромам. В число этих симптомов включают множественные кожные нейрофибромы и «кофейные пятна» при синдроме Реклингхаузена, гемангиоматоз сетчатки при синдроме фон Хиппеля–Линдау. При синдроме МЭН 2б выявляют множественные ганглионейромы слизистых оболочек полости рта и других отделов ЖКТ, марфаноподобную внешность.

Лабораторные исследования

Определение содержания метилированных производных катехоламинов (метанефрина, норметанефрина) в крови и моче. Метод позволяет получить дополнительную информацию, так как экскреция метилированных производных катехоламинов отражает преобладающий тип секреции катехоламинов опухолью (влияет на анестезиологическую тактику). Так, норадреналиновый тип секреции (повышение преимущественно норметанефрина) характеризуется более выраженным влиянием на АД, амплитуду тахикардии, аритмогенность; преобладание выработки адреналина (метанефрина) более опасно с точки зрения возникновения брадикардии, при этом менее агрессивно вазопрессорное воздействие.

Этот метод может быть использован однократно у пациентов с АГ в качестве скрининга симптоматического характера заболевания.

Инструментальные исследования

- УЗИ надпочечников.
- КТ/МРТ надпочечников. При МРТ отличительной особенностью феохромоцитомы от других опухолей надпочечника служит то, что на T_2 -взвешенных изображениях отмечается высокая интенсивность сигнала.

При неясной локализации опухоли (вненадпочечниковом расположении хромаффинном) обязательные исследования следующие.

- УЗИ сердца (перикарда).
- УЗИ мочевого пузыря.
- МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон на аксиальных срезах.
- КТ грудной клетки.

Дополнительные способы выявления нетипичной локализации опухоли.

- Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченым изотопами ^{123}I или ^{131}I . Это соединение концентрируется в клетках хромаффинной ткани и интегрируется в процесс синтеза катехоламинов.
- ПЭТ с (18F)-дигидроксифенилаланином. Данное исследование при высокой специфичности имеет преимущества по

сравнению со скintiграфией с метайодбензилгуанидином за счет более высокой чувствительности.

- Применение накопительных методов (сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином и ПЭТ) показано при подозрении на множественное поражение, нетипичную локализацию феохромоцитомы, при диагностике метастазов.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Есть данные об успешном лечении метастазов злокачественной феохромоцитомы с помощью ^{131}I -метайодбензилгуанидина, ^{177}Lu -DOTA-октреотат и ^{90}Y -DOTA-октреотат.

Медикаментозное лечение

Симптомы катехоламиновой секреции могут быть купированы адренергическими блокаторами или α -метилпаратирозином. Очевидно, что эти средства не оказывают влияния на рост опухоли и метастазирование.

Основная задача медикаментозной терапии — подготовка к оперативному лечению. Основная стратегическая цель предоперационной подготовки — увеличение функциональных резервов органов-мишеней в преддверии предстоящей операции и неизбежных гемодинамических кризов.

Основной препарат выбора для предоперационной подготовки больных с феохромоцитомой на современном этапе — селективный пролонгированный α_1 -адреноблокатор доксазозин. Препарат применяют внутрь, он воздействует на весь спектр α_1 -адренорецепторов резистивных сосудов. Период полураспада — до 22 ч. Эффективная доза достигается через 2–3 ч. Назначают в дозе 1–16 мг в день на 1–2 приема с начальной дозой 2–4 мг/сут. При отсутствии гиповолемии препарат не вызывает гипотензии в межприступном периоде. Доксазозин дозируют по гипотензивному эффекту и исчезновению гиповолемических проявлений.

В отличие от α -адреноблокаторов с симптоматическим механизмом действия применение α -метилпаратирозина (метирозина, демсера) основано на патогенетических аспектах феохромоцитомы. Препарат блокирует тирозинкиназу, регулирующую синтез катехоламинов. Назначают препарат в начальной дозе 250 мг 4 раза в день с последующим возможным ее увеличением до 4 г/сут. Из побочных эффектов необходимо отметить возможность пролонгированной интра- и послеоперационной гипотонии, а также различный спектр психастенических проявлений, в связи с чем использование его в качестве основного средства предоперационной подготовки ограничено. α -Метилпаратирозин считается средством выбора при лечении метастазов феохромоцитомы.

В сочетании с гипотензивными средствами одним из основных этапов предоперационной подготовки может быть достижение β -адреноблокирующего эффекта при тахикардии или нарушениях ритма. При существующем избытии препаратов

этой группы предпочтение отдают кардиоселективным средствам. Это важно из-за нежелательных эффектов блокирования β_2 -адренорецепторов: гипокалиемии и парадоксальной гипертензии. Назначение β -адреноблокаторов возможно после достижения α -блокирующего эффекта. При несоблюдении этого условия не исключено парадоксальное ухудшение течения кризовой гипертензии, что связано с нивелированием β_2 -дилатирующего эффекта адреналина.

Перед операцией пролонгированные α -адреноблокаторы и препараты, влияющие на синтез катехоламинов, необходимо отменить.

Хирургическое лечение

Основной метод лечения хромоффином — хирургическое удаление опухоли.

Препаратами выбора для анестезии у пациентов с феохромоцитомами считают пропофол (диприван), гексобарбитал (гексенал), тиопентал натрия, диазепам (седуксен), фентанил.

Современные ингаляционные анестетики: энфлюран, изофлюран, севофлюран. Обладая мощным анестезирующим действием, они практически лишены аритмогенного эффекта.

На современном этапе наиболее предпочтительно для эффективного контроля за интраоперационной гемодинамикой применение α -блокаторов (фентоламина, троподифена) или периферических вазодилататоров (натрия нитропруссид). Использование нитропруссид натрия обеспечило анестезиологов мощным, быстротитруемым препаратом для управления внезапными колебаниями АД. Применяемые α -адреноблокаторы не так легко и доступно титруются (дозированы), как нитропруссид натрия. Период его полураспада составляет около 1 мин, аналогичный показатель для фентоламина (тропафена) — 19 мин. Очевидно, что следовой эффект после введения α -адреноблокаторов может усугубить гипотонию, возникающую после отключения катехоламинпродуцирующей опухоли от центрального кровотока.

Нарушения сердечного ритма (тахикардия, суправентрикулярные экстрасистолы) купируются β -адреноблокаторами. Оптимальное средство, сочетающее кардиоселективность и короткий период действия, что важно при интраоперационном его назначении, по мнению большинства авторов, — эсмолол. Удаление феохромоцитомы, как никакая другая операция, требует четкого взаимодействия хирурга и анестезиолога, так как изменение АД напрямую зависит от их действий.

Методика сохранения ткани надпочечника позволяет сохранить корковую функцию, тем не менее альтернативой этому может быть местный рецидив опухоли. Оперативное лечение в условиях рубцового процесса несет большую вероятность осложнений, чем при первичных операциях.

Золотым стандартом объема оперативного вмешательства при феохромоцитоме является адреналэктомия с опухолью.

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

СИНДРОМ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ

Синдром гиперкальциемии — повышение содержания свободного кальция в крови, сопровождающееся характерными клиническими проявлениями.

Симптомы гиперкальциемии обычно развиваются при повышении концентрации свободного кальция в крови до 2,0–2,5 ммоль/л (8–10 мг/дл), общего кальция — до 3,0–3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл), и в этих случаях гиперкальциемия уже имеет угрожающий характер.

Неотложные мероприятия

При подозрении на гиперкальциемию необходимо срочно определить содержание свободного и/или общего кальция в крови.

Тяжелую гиперкальциемию необходимо начать лечить незамедлительно: отменить ЛС, способствующие повышению концентрации кальция, провести адекватную регидратацию наряду с назначением форсированного диуреза.

- При отсутствии тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы и почечной недостаточности введение 0,9% раствора хлорида натрия начинают со скорости 300–500 мл/ч и проводят до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза (≥ 200 –300 мл/ч), что способствует нормализации экскреции кальция с мочой в объеме до 2,5–7,5 ммоль/сут и снижению кальциемии в среднем на 0,6 ммоль/л. При отсутствии адекватного диуреза в течение нескольких часов после начала инфузионной терапии показан срочный гемодиализ с бескальциевым диализирующим раствором.
- На фоне продолжающейся инфузионной терапии для увеличения экскреции кальция с помощью фуросемида проводят форсированный диурез (до 6 л/сут) под контролем содержания магния и калия в крови. При ХСН или ХПН из-за невозможности активной инфузионной терапии показан срочный гемодиализ или перитонеальный диализ. Использование

диализирующего раствора без кальция или с низким содержанием этого электролита позволяет за 24–48 ч вывести из организма до 5,0–12,5 ммоль/л (200–500 мг/дл) кальция и снизить его концентрацию в крови на 0,7–3,0 ммоль/л (3–12 мг/дл) под контролем содержания фосфора в крови.

Параллельно с этим показано введение бисфосфонатов — антирезорбтивных препаратов, непосредственно снижающих содержание кальция в крови. Они эффективны при гиперкальциемии любого генеза. При паранеопластической гиперкальциемии назначают памидроновую кислоту в дозе 15–90 мг однократно внутривенно капельно в течение 4–6 ч, ибандроновую кислоту в дозе 2–6 мг однократно внутривенно капельно в 500 мл 0,9% раствора хлорида натрия или 5% раствора декстрозы в течение 2 ч, золедроновую кислоту — по 4–8 мг. Альтернативным препаратом служит кальцитонин в дозе 4–8 ЕД/кг массы тела (200–500 ЕД) в сутки внутримышечно, внутривенно или подкожно каждые 6–12 ч.

Гиперкальциемический криз при первичном гиперпаратиреозе считают показанием для экстренной операции — удаления аденомы околощитовидной железы.

Классификация

Степени повышения концентрации кальция в крови.

- Легкая — повышение содержания общего кальция в крови до 3 ммоль/л (12 мг/дл), свободного кальция — до 2 ммоль/л (8 мг/дл).
- Умеренная — повышение содержания общего кальция в крови до 3,0–3,5 ммоль/л (12–14 мг/дл), свободного кальция — до 2,0–2,5 ммоль/л (8–10 мг/дл).
- Тяжелая — содержание общего кальция в крови превышает 3,5 ммоль/л (14 мг/дл), свободного кальция — 2,5 ммоль/л (10 мг/дл).

Клиническая характеристика

Умеренная и тяжелая гиперкальциемия оказывают выраженное воздействие на различные системы органов (табл. 15-1).

Таблица 15-1. Клинические проявления гиперкальциемии

Системы органов	Симптомы
Нервная	Нарушения сознания (от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы)
Мочевыделительная	Нарушение концентрационной функции почек, полиурия до 3–5 л/сут, дегидратация, потеря натрия, калия, магния, фосфора, снижение скорости клубочковой фильтрации, олигоурия
Сердечно-сосудистая	Увеличение АД, укорочение интервала Q–T и удлинение интервала P–R и комплекса QRS, АВБ, иногда асистолия
ЖКТ	Снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит

При длительной умеренной или высокой гиперкальциемии возможны нефрокальциноз и обызвествление кожи, сосудов, легких, сердца и желудка.

Поскольку основными причинами повышения концентрации кальция в крови бывают первичный гиперпаратиреоз и костные метастазы, при гиперкальциемии пациенты часто жалуются на боли в костях и суставах.

Гиперкальциемический криз — осложнение тяжелого гиперпаратиреоза, возникающее на фоне резкого повышения содержания кальция в крови при инфекционных заболеваниях, переломах, длительной иммобилизации, беременности, приеме антацидов. При этом зависимость степени проявлений от содержания кальция может не быть линейной. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы. В 57–60% случаев криз заканчивается летально.

Этиология

- Почти в 90% случаев причиной гиперкальциемии бывают первичный (иногда третичный на фоне ХПН) гиперпаратиреоз или паранеопластический процесс, приводящие к выраженной активации процессов костной резорбции. Гиперкальциемию отмечают как при множественных, так и при солидных опухолях (РМЖ, опухолях легких и почек), гемобластозах (миеломной болезни, лимфомах, лимфогранулематозе, лейкозах), лейкемии. Реже она возникает при раке толстой кишки и простаты. Возможны эктопические раковые образования неоколоцитовой железы, которые выделяют ПТГ (чаще это РМЖ).
- Гиперкальциемию обнаруживают более чем у 30% больных РМЖ и обширными костными метастазами, принимающих эстрогены или антиэстрогены, а также при введении изотретиноина.
- При иммобилизации и болезни Педжета гиперкальциемия возникает в результате усиления костной резорбции.
- Гипертиреоз вследствие активизации костной резорбции сопровождается умеренной гиперкальциемией в 15–20% случаев. При достижении эутиреоидного состояния содержание кальция в крови нормализуется.
- Повышенное всасывание кальция — редкое состояние, которое при сочетании с гипокальциурией может приводить к гиперкальциемии, что отмечают при ХПН (до 50% случаев) и молочно-щелочном синдроме. Кальций активно и пассивно всасывается в тонкой кишке. Активный транспорт, стимулируемый метаболитами витамина D, физиологически более важен.

- Гипервитаминоз D наблюдают при длительном приеме витамина D в дозе более 50 000 МЕ/сут, что может происходить при лечении некоторых дерматозов (кальципотриолом, кальцитриолом), гипопаратиреоза. Кальцитриолиндуцированная гиперкальциемия может иметь эндогенное происхождение, в частности, ее регистрируют при хронических гранулематозах (саркоидозе), злокачественной лимфоме, феохромоцитоме и акромегалии в составе МЭН-синдрома, а также на фоне идиопатической гиперпродукции кальцитриола, при которой показано назначение глюкокортикоидов.
- Длительный прием препаратов лития может приводить к легкому хроническому гиперпаратиреозу и умеренной гиперкальциемии, которые исчезают на фоне отмены ЛС. В случае сохранения гиперкальциемии необходимо исключить первичный гиперпаратиреоз.
- К гиперкальциемии также могут приводить длительный прием тиазидных диуретиков и теофиллиновая интоксикация.
- ОНН и ХНН сопровождаются повышением костной резорбции, канальцевой реабсорбции кальция, гемоконцентрацией и, возможно, увеличением связывания кальция с белками крови, что вызывает гиперкальциемию, для купирования которой назначают глюкокортикоиды в течение нескольких дней.
- Острая почечная недостаточность на фоне острого некроза скелетных мышц в течение диуретической фазы сопровождается гиперкальциемией, обусловленной высвобождением кальция, ранее депонированного в поврежденной мышце, реакцией на гиперфосфатемию, умеренным вторичным гиперпаратиреозом, повышением содержания кальцитриола в крови. Концентрация кальция нормализуется после трансплантации почки.
- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия — редкое заболевание с аутосомно-доминантным наследованием, характеризующееся умеренной гиперкальциемией, гипокальциурией (вследствие повышения реабсорбции кальция в канальцах почек), нормальным или умеренно повышенным содержанием магния и ПТГ в крови. Причиной этого нарушения является мутация, приводящая к снижению чувствительности кальцийчувствительных рецепторов в клетках околощитовидной железы и почек. По этой причине для поддержания нормальной концентрации ПТГ (для предотвращения ее повышения) необходимо более высокое содержание кальция в крови. У большей части пациентов с этим заболеванием отмечают симптомы гиперкальциемии, однако терапию не проводят. После субтотальной паратиреоидэктомии гиперкальциемия не исчезает.
- Метафизарная хондродисплазия Янсена — редкая форма карликовости, которая связана с бессимптомной, но вы-

раженной гиперкальциемией и гипофосфатемией. Причиной болезни является мутация гена рецептора ПТГ и ПТГ-подобного пептида. Клетки окоштитовидной железы в норме, содержание ПТГ и ПТГ-подобного пептида в крови в норме или снижено.

- Врожденный дефицит лактазы сопровождается гиперкальциемией и кальцинозом мозгового вещества почек у новорожденных вследствие увеличения всасывания кальция в подвздошной кишке в присутствии негидролизованной лактозы. Гиперкальциемия быстро купируется после введения безлактозной диеты, но нефрокальциноз может сохраниться.

Патогенез

Содержание кальция в крови — одна из наиболее постоянных величин в организме. Истинная гиперкальциемия возникает, когда концентрация кальция в крови превышает выделение кальция с мочой или содержание в костях. При гипервитаминозе D увеличиваются кишечное всасывание кальция и костная резорбция, а первичный гиперпаратиреоз ассоциирован с усилением костной резорбции, канальцевой реабсорбцией кальция и синтезом кальцитриола в почках.

Вследствие прямого токсического действия повышенного содержания кальция на процессы канальцевой реабсорбции при гиперкальциемии происходит нарушение концентрационной функции почек. Выраженная дегидратация сопровождается снижением скорости клубочковой фильтрации, поэтому полиурическая стадия сменяется олигоурической, что еще более способствует увеличению гиперкальциемии.

Одновременно с этим появляются симптомы гиперкальциемического поражения нервной системы, выражающиеся на ранних этапах нарушением сознания от небольшой депрессии, слабости и заторможенности до галлюцинаций, дезориентации и комы.

При умеренном повышении концентрации кальция в крови сократимость миокарда может возрастать, но при содержании этого иона в крови более 3,5 ммоль/л (14 мг/дл) сократимость миокарда, наоборот, снижается. При гиперкальциемии может повышаться АД, а также усиливаться токсичность сердечных гликозидов. Гипокалиемия, развивающаяся вследствие нарушения концентрационной функции почек, способствует потенцированию проаритмогенного эффекта повышенного содержания кальция в крови. Тяжелая гиперкальциемия может быть непосредственной причиной АВ-блокады и других нарушений проведения вплоть до остановки сердца и внезапной смерти. Однако клинически значимые состояния, связанные с этими нарушениями функционирования миокарда при электролитных нарушениях, при гиперкальциемическом кризе возникают сравнительно редко. Основными причинами смерти бывают угнетение деятельности ЦНС и кома.

также комбинация памидроновой кислоты и кальцитонина. Повторную инфузию ибандроновой кислоты проводят через 18–19 сут после введения 2–4 мг или через 26 сут после применения препарата в дозе 6 мг. Лечение кальцитонином продолжают в дозе 200–400 ЕД ежедневно внутримышечно, подкожно или интраназально. Для предупреждения привыкания к нему назначают глюкокортикоиды, которые способствуют снижению концентрации кальция в крови, уменьшая его кишечную абсорбцию. Показанием к применению глюкокортикоидов, поскольку они имеют цитостатический эффект, служат также гемобласты (миеломная болезнь, метастазы РМЖ в кости). Преднизолон назначают в суточной дозе 40–100 мг в течение не более 10 сут. При тяжелой паранеопластической гиперкальциемии, резистентности к бисфосфонатам можно использовать митомицин (противоопухолевый препарат, подавляющий синтез РНК, в том числе в остеокластах) в дозе 25 мкг/кг массы тела (10% обычной химиотерапевтической дозы), которую вводят в течение 4 ч ежедневно на протяжении 3–4 сут. Нитрат галлия способствует снижению мобилизации кальция из костей, связываясь с гидроксипатитом и уменьшая его растворимость. Препарат вводят внутривенно капельно непрерывно в течение 5 сут.

В случае умеренной гиперкальциемии при бессимптомном и легком первичном гиперпаратиреозе и других состояниях экстренная инфузионная терапия не показана. Достаточно назначить бисфосфонаты внутрь: алендроновую кислоту в дозе 10 мг 1 раз в сутки, или 70 мг 1 раз в неделю, натошак.

Кальцитриолиндуцированная гиперкальциемия бывает кратковременной вследствие короткого периода полураспада, поэтому следует только отменить препарат и увеличить прием жидкости или внутривенно назначить 0,9% раствор хлорида натрия.

Кальцидиолиндуцированная гиперкальциемия бывает более длительной, поэтому может появиться необходимость назначения глюкокортикоидов и бисфосфонатов.

При гипофосфатемии применяют фосфаты внутрь в дозе 1000–1500 мг/сут в пересчете на фосфор, в несколько приемов. Максимальная доза составляет 3000, а при внутривенном введении (в течение 4–6 ч) — 1000 мг/сут. Фосфаты противопоказаны при гиперфосфатемии и концентрации общего кальция в крови более 3 ммоль/л, поэтому их не используют для купирования гиперкальциемического криза.

СИНДРОМ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Синдром гипокальциемии обусловлен либо увеличением выхода ионизированного кальция из кровотока (вследствие отложения в тканях, включая кость, потери с мочой или увеличенным связыванием кальция в сыворотке), либо уменьшением поступления кальция в циркуляцию (синдром мальабсорбции, снижение

костной резорбции). Синдром развивается вследствие понижения концентрации ионизированного кальция в плазме крови ниже минимально допустимого значения.

Неотложные мероприятия

Необходимы при остро развившейся и выраженной гипокальциемии, когда уровень общего кальция менее 1,9 ммоль/л (7,6 мг%).

Проявления выраженной гипокальциемии — острые симптомы нервно-мышечной возбудимости: парестезии, судороги, эпилептиформные приступы, остановка дыхания, ларингоспазм, бронхоспазм.

Наряду с низкой концентрацией общего кальция в сыворотке крови определяется низкий уровень ионизированного кальция (<0,9 ммоль/л), иногда возможно развитие гипомагниемии (чаще наблюдается при алкоголизме, выраженной мальабсорбции и в ранний послеоперационный период после паратиреоидэктомии).

Лечение острой гипокальциемии зависит от ее выраженности, тяжести симптомов повышенной нервно-мышечной возбудимости и ответа на лечение.

- Внутривенное медленное (в течение 5 мин) введение от 10–20 до 50 мл 10% раствора кальция глюконата, разведенного в 50–200 мл 5% раствора глюкозы или 0,9% раствора хлорида натрия. Вливание можно повторить при отсутствии положительной динамики в состоянии пациента или сохранении низкого уровня кальция в течение 30 мин.
- При продолжающейся гипокальциемии внутривенно капельно вводят 100 мл 10% раствора кальция глюконата в 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Начинают инфузию со скоростью 50 мл/ч, затем титруют для поддержания уровня кальция в крови в нормальных пределах. В среднем вводят за 4–6 ч 15 мг/кг массы тела элементарного кальция, увеличивая его уровень в крови на 0,5–0,75 ммоль/л. Если гипокальциемия сохраняется, назначают внутрь витамин D. В острой ситуации предпочтительны активные метаболиты или их аналоги, так как они обладают более быстрым действием. Доза альфакальцидола или кальцитриола составляет 0,5–3,0 мкг/сут.
- У части пациентов с гипокальциемией может снизиться уровень магния в крови. Его надо скорректировать до того, как нормализуется уровень кальция. При гипомагниемии вводят внутривенно струйно за 10–20 мин 2 г сульфата магния, потом — капельно 1 г в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида за час. Восполнение дефицита магния продолжают до достижения его уровня в крови более 0,4 ммоль/л. Если гипокальциемия была связана с потерей магния, то восстановление уровня кальция происходит в промежутке от нескольких минут до часа после нормализации уровня магния в крови.

Классификация

Гипокальциемия.

- Обусловленная низкой концентрацией ПТГ в крови.
- Обусловленная резистентностью к ПТГ, наблюдается при повышенном его содержании.

Клиническая картина

- Бессимптомное течение — при содержании общего кальция в сыворотке крови 2,0–2,2 ммоль/л.
- С симптомами — при более низких значениях общего кальция в сыворотке крови:
 - ✧ повышенная нервно-мышечная возбудимость:
 - ларингоспазм, бронхоспазм;
 - парестезии (чаще в пальцах рук, ног, вокруг рта);
 - симптомы Хвостека и Труссо;
 - тетания, карпопедальный спазм, судороги;
 - удлинение интервала Q–T на ЭКГ;
 - ✧ эктопическая кальцификация (например, в базальных ганглиях, что может сопровождаться экстрапирамидными нарушениями);
 - ✧ субкапсулярная катаракта.

Этиология и патогенез

Концентрация внеклеточного кальция жестко регулируется в узких физиологических пределах; основные регулирующие гормоны — ПТГ, витамин D и его активные метаболиты. Околощитовидные железы секреторируют ПТГ в зависимости от концентрации ионизированного кальция в плазме.

Причины гипокальциемии: снижение ПТГ или развитие резистентности к его действию, прием некоторых ЛС и др. Заболевания, связанные с развитием гипокальциемии, могут происходить либо вследствие деструкции околощитовидных желез, либо в результате их недоразвития, либо при нарушении действия ПТГ на органы-мишени. Эти болезни могут быть обусловлены генетической патологией: дефектом рецептора ПТГ или ПТГ-подобного пептида, а также нечувствительностью к ПТГ.

- Гипокальциемия вследствие низкого уровня ПТГ (гипопаратиреоза).
 - ✧ Агенезия околощитовидных желез (в том числе синдром ди Джорджи).
 - ✧ Деструкция околощитовидных желез:
 - инфильтрация метастазами или поражение при системных заболеваниях соединительной ткани;
 - в результате облучения;
 - после операций на ЩЖ или околощитовидной железе.
 - ✧ Аутоиммунное поражение околощитовидных желез.
 - изолированное;

- полигландулярное (тип I).
- ◇ Снижение секреции ПТГ:
 - гипомагнемия;
 - дефекты гена ПТГ;
 - неонатальная гипокальциемия (связанная с гиперкальциемией матери);
 - синдром голодных костей (после паратиреоидэктомии);
 - мутации кальцийчувствительного рецептора.
- Гипокальциемия при высоком уровне ПТГ (вторичный гипопаратиреоз).
 - ◇ Дефицит витамина D:
 - болезни печени;
 - мальабсорбция;
 - недостаток питания, инсоляции;
 - острая или хроническая почечная недостаточность.
 - ◇ Резистентность к витамину D:
 - дефекты рецепторов к витамину D;
 - почечная канальцевая дисфункция (синдром Фанкони).
 - ◇ Резистентность к ПТГ (псевдогипопаратиреоз, гипомагнемия).
- Гипокальциемии, вызванные приемом ЛС.
 - ◇ Донаторы кальция (геотрансфузии цитратной крови, прием фосфатов).
 - ◇ Ингибиторы костной резорбции (бисфосфонаты, кальцитонин).
 - ◇ Препараты, нарушающие метаболизм витамина D (противосудорожные, кетоконазол).
- Прочие гипокальциемии, вызванные:
 - ◇ генетической патологией околощитовидных желез (табл. 15-2);
 - ◇ гипервентиляцией;
 - ◇ массивным лизисом опухоли;
 - ◇ остеобластическими метастазами;
 - ◇ острым панкреатитом;
 - ◇ острым рабдомиолизом;
 - ◇ токсическим шоком.

Таблица 15-2. Гипокальциемия, вызванная генетической патологией околощитовидных желез

Заболевание	Тип наследования	Ген, продукт экспрессии	Локализация гена
Изолированный гипопаратиреоз	Аутосомно-доминантный	ПТГ	11p15
	Аутосомно-рецессивный	<i>GCMB</i>	11p15,6p23–24
	X-связанный, рецессивный	<i>SOX3</i>	Xq26–27

Гипокальциемическая гиперкальциурия	Аутосомно-доминантный	<i>CaSR</i>	3q21.1
Гипопаратиреоз, ассоциированный с синдромами:			
– ди Джорджи	Аутосомно-рецессивный	<i>TDX1</i>	22q11.12/10p
– HDR		<i>GATA3</i>	10p13–14
– Кенни–Кейффи (Кеннеу-Сэффи), Саньяд–Сакати (Sanjad-Sakati)		<i>TBCE</i>	1q-43–44
Нефропатия, глухота	Аутосомно-доминантный	?	?
Неврогенная глухота без ренальной дисплазии			
Псевдогипопаратиреоз (тип Ia)	Аутосомно-доминантный	<i>GNAS1</i> , экзоны 1–13 делеции	20q13.3
Псевдогипопаратиреоз (тип Ib)			

Диагностика

Анамнез

- Обращают внимание на заболевания, перечисленные в табл. 15-2.
- Выявляют наличие судорог, случаев внезапной потери сознания, жалоб на снижение памяти, боли в области большеберцовых и костей предплечья, ключиц, грудины.
- Наличие катаракты.
- Сведения о ХПН, патологии ЖКТ.
- Особое внимание уделяют возможности развития постоперационного гипопаратиреоза.

Физикальное обследование

- Судорожные сокращения мышц различных групп:
 - ✧ ларингоспазм, бронхоспазм;
 - ✧ ЖКТ (дисфагия, рвота, диарея или запоры);
 - ✧ скелетных (парестезии, фибриллярные подергивания, тонические судороги).
- Вегетативные нарушения (жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение).
- Трофические нарушения (катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение).
- Изменения психики (неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия).

Лабораторные исследования

- Для подтверждения гипокальциемии необходимо определение содержания:
 - ✧ общего кальция в сыворотке крови (2–3 раза);
 - ✧ ионизированного кальция в плазме (особенно при атипичных симптомах гипокальциемии, у пациентов с гипобуеминурией).

Если недоступно прямое измерение содержания ионизированного кальция, определяют уровень альбумина в крови и рассчитывают концентрацию общего кальция в зависимости от его уровня. Концентрация общего кальция снижается на 0,2 ммоль/л при падении уровня альбумина на 10 г/л. При содержании общего кальция 2,0 ммоль/л скорректированная на альбумин истинная концентрация кальция составит 2,4 ммоль/л, что укладывается в нормальные значения.

При отсутствии ХПН, острого панкреатита, билиарного цирроза, синдромов клеточного лизиса наиболее вероятные причины гипокальциемии — нарушение секреции ПТГ и/или нечувствительность органов-мишеней, а также недостаток или патология метаболизма витамина D.

- Для уточнения причин гипокальциемии выполняют:
 - ✧ биохимический анализ крови: определение концентрации креатинина, билирубина, фосфата, активности амилазы, АСТ, АЛТ, концентрации магния в сыворотке;
 - ✧ определение концентрации ПТГ;
 - ✧ исследование содержания витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_3$]
- Определение содержания магния в сыворотке крови.
 - ✧ Концентрация магния должна быть определена у каждого пациента с гипокальциемией, причина которой неясна. Гипомагниемия может вызывать гипокальциемию, индуцируя устойчивость к ПТГ или его дефицит. Снижение уровня магния чаще наблюдают у пациентов с мальабсорбцией или алкоголизмом.
 - ✧ У пациентов с концентрацией магния в сыворотке более 0,4 ммоль/л и у лиц без гиперфосфатемии, вызванной ХПН или распадом тканей, должны быть обязательно измерены уровни сывороточного фосфата, ПТГ, витамина D и его метаболитов.
- Определение содержания фосфора в сыворотке крови.
 - ✧ Гипофосфатемия указывает либо на избыточную секрецию ПТГ, которая связана с вторичным гиперпаратиреозом на фоне гипокальциемии (как правило, вследствие дефицита потребления витамина D или нарушения его метаболизма), либо на низкое потребление фосфата с пищей. У пациентов с гипофосфатемией (за счет низкого потребления фосфата) теоретически весь фильтруемый фосфат реабсорбируется и фракционная экскреция будет менее 5%. Фракционная экскреция фосфата более 5% может указывать на фосфатурию и вторичный гиперпаратиреоз.
 - ✧ Гиперфосфатемия и гипокальциемия при отсутствии ХПН и признаков тканевого распада указывают на гиперпаратиреоз или псевдогипопаратиреоз.
- Измерение концентрации ПТГ в крови.
 - ✧ Дает существенную информацию у пациентов с гипокальциемией, но должно быть корректно интерпретировано

(при условии многократного измерения кальция). Гипокальциемия — наиболее сильный стимул для секреции ПТГ, поэтому (при сниженной или даже нормальной его концентрации) она может быть доказательством гипопаратиреоза.

- ◇ Существуют варианты изменения концентрации ПТГ в зависимости от причины гипокальциемии:
 - концентрация может быть высокой, нормальной или пониженной при гипомагниемии;
 - снижение концентрации у большинства пациентов с гипопаратиреозом;
 - увеличение концентрации при псевдогипопаратиреозе или патологии метаболизма витамина D, ХПН.
 - ◇ Нормальную концентрацию ПТГ часто определяют у пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией и при редкой патологии, характеризующейся мутацией гена кальцийчувствительного рецептора (семейной гипокальциурической гиперкальциемии).
 - Определение концентрации кальцидиола и кальцитриола в сыворотке крови.
 - ◇ Дефицит витамина D вызывает уменьшение кишечной абсорбции кальция, что приводит к развитию гипокальциемии, а низкая концентрация кальция стимулирует секрецию ПТГ. С другой стороны, уменьшается ингибирующее действие кальцитриола на ПТГ. Дефицит витамина D также уменьшает кишечную абсорбцию фосфата. Таким образом, у пациентов с дефицитом витамина D наблюдают мягкую или умеренную гипокальциемию и более выраженную гипофосфатемию.
 - ◇ Различные варианты концентрации кальцидиола [$25(\text{OH})\text{D}_3$] и кальцитриола [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] в зависимости от причины гипокальциемии.
 - Низкий уровень кальцидиола у пациентов с гипокальциемией и гипофосфатемией указывает, что потребление витамина D или его абсорбция и выработка в коже снижены; другие причины: противосудорожная терапия (фенитоин), наследственные болезни или нефротический синдром (при котором теряется с мочой витамин D-связывающий белок).
 - Комбинация нормального или повышенного уровня кальцидиола со сниженной концентрацией кальцитриола указывает на ХПН или витамин D-резистентный рахит типа 1 (дефицит почечной 1 α -гидроксилазы).
 - Уровень кальцитриола низкий у пациентов с гипопаратиреозом.
 - Наследственный витамин D₃-резистентный рахит типа 2 связан с дефектом в рецепторе витамина и может

быть заподозрен, если уровень кальцитриола в крови высокий.

Инструментальные исследования

Для дифференциальной диагностики заболеваний, связанных с гипокальциемией, используют рентгенографию костей (при подозрении на рахит или остеомаляцию), костную денситометрию (для установления остеопении и мониторинга лечения), КТ головного мозга (в целях исключения обызвествления базальных ядер).

Лечение

Немедикаментозное лечение

- Достаточное потребление солей кальция с пищей (1500–2000 мг элементарного кальция).
- Минимальное использование кремов, защищающих кожу от воздействия ультрафиолетовых лучей.
- Пребывание на солнце (≥ 10 –30 мин/сут).

Медикаментозное лечение

Пациенты с гипопаратиреозом нуждаются в длительной терапии солями кальция и препаратами витамина D. Необходимо поддерживать уровень кальция в крови на нижней границе нормы для предотвращения гиперкальциурии и нефролитиаза. Лечение заболеваний, связанных с дефицитом или нарушениями метаболизма витамина D, требует применения адекватных форм витамина, доз препаратов и длительного лечения).

- Препараты витамина D, суточные дозы:
 - ✧ альфакальцидол — 0,5–3,0 мкг;
 - ✧ дигидротахистерол — 0,2–1,0 мг;
 - ✧ кальцитриол — 0,5–2,0 мкг;
 - ✧ колекальциферол (витамин D₃) — 10 000–50 000 МЕ (0,25–1,25 мг);
 - ✧ эргокальциферол (витамин D₂) — 10 000–50 000 МЕ (0,25–1,25 мг).
- У пациентов с заболеваниями почек применяют только активные метаболиты витамина D (кальцитриол) и их аналоги (альфакальцидол), поскольку у них нарушено превращение кальцидиола [25(OH)D₃] в кальцитриол [1,25(OH)₂D₃].
- У пациентов с патологией печени применяют активные метаболиты витамина D, так как его окисление в 25-й позиции происходит в печени.
- Лечение пациентов с витамин D₃-резистентными рахитами проводят кальцитриолом или альфакальцидолом в дозах, превышающих стандартные в 2–3 раза.

Лечение гипокальциемии, вызванной дефицитом магния, требует применения магния сульфата в сочетании с витамином D и солями кальция.

- Лечение симптоматической гипوماгнемии необходимо начинать с внутривенного введения магния сульфата.

- Хронический дефицит магния или его бессимптомные формы восполняют назначением солей магния внутрь.

Основные принципы лечения и наблюдения за больными с гипокальциемией представлены в табл. 15-3.

Таблица 15-3. Принципы лечения и наблюдения за больными с гипокальциемией

Категория	Что оценивать	Как оценивать	Частота исследования	Примечания
Анамнез	Симптомы, указывающие на неадекватное лечение	Онемение вокруг рта, парестезии, спазмы и др. Признаки латентной тетании	Один раз в 6 мес	
	Симптомы гиперкальциемии или витамин D-токсичности	Анорексия, тошнота, утомляемость, нефролитиаз и др. Симптомы гиперкальциемии		
Осмотр	Признаки латентной тетании	Симптомы Хвостека и Труссо		
Лабораторное тестирование	Адекватность терапии	Уровень в крови общего и/или ионизированного кальция	Один раз в 3–6 мес	Цель — поддержание концентрации кальция на нижней границе нормы
	Адекватность терапии	Измерение $25(\text{OH})\text{D}_3$ и/или $25(\text{OH})_2\text{D}_3$	Один раз в год	Оценка адекватности терапии и всасывания при дефиците витамина D или нарушениях его метаболизма
	Оценка адекватности терапии при дефиците витамина D	Измерение интактного ПТГ в крови	Один раз в 6 мес	Уровень ПТГ должен нормализоваться при адекватном восполнении дефицита витамина D
	Мониторинг токсичности терапии	Исследование суточной экскреции кальция и креатинина, определение кальция и креатинина в крови		Если суточная экскреция кальция превышает 300 мг/дл, терапия требует коррекции

СИНДРОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Синдром гиперпаратиреоза — клинический синдром, возникающий вследствие гиперпродукции ПТГ в результате первичного поражения околощитовидных желез (объемного образования, гиперплазии) либо на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма различного генеза.

Код МКБ-10

E21.0. Первичный гиперпаратиреоз.

Классификация

Первичный гиперпаратиреоз — повышение продукции ПТГ в результате развития объемного образования или гиперплазии одной или нескольких околощитовидных желез.

По этиологии:

- солитарная аденома;
- множественные аденомы;
- карцинома;
- гиперплазия околощитовидных желез и первичный гиперпаратиреоз в рамках синдромов МЭН 1 и МЭН 2.

Основным звеном патогенеза служит дефект кальцийчувствительных рецепторов опухолевых и гиперплазированных клеток околощитовидных желез, порог чувствительности к кальцию которых по сравнению с нормой снижен или полностью отсутствует.

Вторичный гиперпаратиреоз — компенсаторное повышение продукции ПТГ в ответ на гипокальциемию различного генеза. Возникает:

- при ХПН и других почечных заболеваниях, когда гипокальциемия развивается в результате уменьшения массы действующих нефронов, что приводит к гиперфосфатемии (с последующим реципрокным снижением количества ионов кальция в крови), снижению синтеза кальцитриола почками;
- заболеваниях ЖКТ (синдроме мальабсорбции, заболеваниях печени), которые приводят к гиповитаминозу витамина D со снижением всасывания кальция;
- костных заболеваниях (остеомалация, фиброзном остеоите);
- дефиците витамина D любой этиологии.

Снижение содержания кальция приводит к уменьшению количества и чувствительности кальцийчувствительных рецепторов околощитовидных клеток. Дефицит кальцитриола приводит к уменьшению рецепторов к нему (что снижает супрессивное действие на продукцию ПТГ) и дополнительному уменьшению всасывания кальция. Ответное повышение продукции ПТГ приводит к активизации процессов костной резорбции, а при длительной стимуляции — к гиперплазии околощитовидных желез.

Третичный гиперпаратиреоз характеризуется развитием автономной гиперпродукции ПТГ с формированием аденомы на фоне гиперплазии околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе.

С точки зрения выраженности клинических симптомов различают следующие формы гиперпаратиреоза:

- бессимптомную;
- малосимптомную;
- манифестную.

Клиническая картина

Яркая при первичном гиперпаратиреозе в его тяжелом проявлении, когда помимо основных симптомов гиперпаратиреоза (костных и нефрологических нарушений) присоединяются признаки гиперкальциемии различной степени.

Клинические проявления вторичного и третичного гиперпаратиреоза обусловлены основным заболеванием.

Основные формы почечных остеоидистрофий, связанных с вторичным гиперпаратиреозом, — фиброзный остеит и остеомаляция.

- **Фиброзный остеит.** Заболевание длительно протекает бессимптомно. С прогрессированием могут появляться боли в костях, кожный зуд, миопатия, диффузная кальцификация, кальцифилаксия. При тяжелом гиперпаратиреозе возникают переломы костей, костные деформации. Усугубляется анемия, обусловленная, с одной стороны, фиброзом костного мозга, с другой — нарушением синтеза эритропоэтина при ХПН. Для стадии вторичного гиперпаратиреоза, протекающей с проявлениями фиброзного остеита, характерны высокий уровень ПТГ (>500 нг/мл), высокая активность ЩФ, гиперфосфатемия.
- **Остеомаляция.** Характеризуется нарушениями минерализации; процессы ремоделирования костной ткани резко замедлены. Максимальной выраженности вторичный гиперпаратиреоз достигает у больных, длительно находящихся на гемодиализе, в то время как первые признаки остеомаляции проявляются уже на начальных стадиях ХПН. Во время гемодиализа дополнительное неблагоприятное влияние на скелет оказывает аккумуляция в организме алюминия в результате повышенного его поступления с содержащими алюминий гелями, некоторыми растворами и неочищенной от алюминия водопроводной водой, используемой для гемодиализа. Для клинической картины характерны интенсивные оссалгии, частые патологические переломы в сочетании с поражением ЦНС. Изменения в костях могут доходить до угнетения кроветворения. Энцефалопатия варьирует от бессимптомных изменений на электроэнцефалограмме до диализной деменции.

Третичный гиперпаратиреоз клинически протекает как выраженная форма вторичного гиперпаратиреоза. Содержание ПТГ в крови при этом превышает нормальный уровень в 10–20 раз.

Диагностика

Строится на выявлении повышенного уровня ПТГ и (для определения патогенетических звеньев и дальнейшей тактики ведения) уровня кальция и фосфора в сыворотке крови.

Исследование уровня ПТГ необходимо проводить:

- при выявлении снижения либо повышения содержания кальция и фосфора в сыворотке крови;

- любых метаболических нарушениях костной системы;
- частых нетравматических переломах;
- рецидивирующей мочекаменной болезни;
- ХПН различной степени выраженности;
- частом рецидивировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- диарее, аритмиях и длительных психоневрологических расстройствах.

Анамнез

По данным анамнеза, при наличии жалоб на рецидивирующую мочекаменную болезнь или частые нетравматические переломы костей можно сразу предположить тяжелую форму первичного гиперпаратиреоза. При выявлении признаков ХПН, и тем более данных о применении пациентом какого-либо вида диализа следует сразу предположить развитие у него вторичного гиперпаратиреоза.

Физикальное обследование

При осмотре у пациентов с гиперпаратиреозом нередко можно отметить мышечную слабость, формирование утиной походки. Следует обратить внимание на деформацию скелета, костные разрастания в области костей лицевой части черепа, крупных суставов, трубчатых костей. У пациентов с ХПН отмечают вялость, бледность (с серым оттенком) кожных покровов. При значительной выраженности гипер- или гипокальциемии отмечают характерные признаки этих состояний.

Лабораторные исследования

Повышенное содержание ПТГ — прямое доказательство увеличения его продукции, но следует помнить, что более 80% гормона в крови — неактивный С-терминальный фрагмент. Для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, содержание ПТГ в крови должно быть в 2–3 раза выше, чем у здоровых, и составлять примерно 130–260 пг/мл. Но при повышении более 500 пг/мл необходимо проводить оценку состояния костей (рентгенографию, остеоденситометрию) и топическую диагностику.

Для диагностики причины гиперпаратиреоза прежде всего необходимо исследование уровня кальция в сыворотке крови, причем исследование ионизированного кальция в плазме крови более информативно.

Диагностика первичного гиперпаратиреоза освещена в соответствующей главе.

Пациенты с вторичным гиперпаратиреозом на фоне ХПН нуждаются в постоянном тщательном контроле функций почек. Содержание фосфора в крови при вторичном гиперпаратиреозе, обусловленном ХПН, чаще повышено. Важный показатель компенсации фосфорно-кальциевого обмена и прогноза вторичного гиперпаратиреоза — произведение концентрации кальция на

концентрацию фосфора, которое в норме должно быть до 4,5 при измерении в ммоль/л.

Экскреция оксипролина, уровень остеокальцина, ЩФ, ее костный изофермент, и С-, и N-ТХ — всегда повышены при терминальной стадии ХПН в 1,5–20 раз, что характеризует повышение активности костного ремоделирования.

При вторичном гиперпаратиреозе, этиологией которого служит заболевание ЖКТ, содержание кальция в сыворотке крови снижено, фосфора — нормальное или пониженное.

Инструментальные исследования

Визуализацию околощитовидных желез проводят с помощью УЗИ, КТ, МРТ и радионуклидных методов.

В большинстве случаев при вторичном гиперпаратиреозе данных об увеличении околощитовидных желез не выявляют. При длительном сохранении гипокальциемии и стимуляции гиперпродукции ПТГ можно наблюдать увеличение одной или нескольких желез. При третичном гиперпаратиреозе выявляют одну аденому на фоне нескольких гиперплазированных околощитовидных желез.

Степень активности увеличенных околощитовидных желез хорошо видна при скинтиграфии с таллием-технецием, селен-метионином, октреотидом или технетрилом (MIBI).

Костные нарушения выявляют с помощью рентгенографии кистей и других трубчатых костей, костей таза, позвоночника и денситометрического исследования проксимального отдела бедра и лучевой кости. Золотым стандартом точной диагностики почечных остео дистрофий является костная биопсия с морфометрией, тетрациклиновым тестом и окраской на алюминий.

При выявлении гиперпаратиреоза обязательны исследования состояния и функций почек (УЗИ, клинический анализ мочи, оценка фильтрационной способности) в целях выяснения их поражения и степени ХПН (при наличии) и состояния ЖКТ (гастроскопия, оценка функции кишечника).

Дифференциальная диагностика

Необходимо проводить дифференциальную диагностику со злокачественными новообразованиями, остеолитическими метастазами злокачественных опухолей, псевдогиперпаратиреозом при эктопической секреции ПТГ опухолью, гематологическими злокачественными процессами (миеломной болезнью, лимфомой, лейкозом, лимфогранулематозом), болезнью Педжета, почечной недостаточностью (вторичным и третичным гиперпаратиреозом), при инсипидарном синдроме — с несхарным диабетом.

Лечение

Цель — нормализация уровня кальция и по возможности ПТГ в крови, ликвидация симптомов гиперпаратиреоза, предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений. При

лечении любой формы вторичного и третичного гиперпаратиреоза помимо этого усилия направлены на поддержание кальций-фосфорного соотношения крови на уровне не более 4,5.

Подробности лечения первичного гиперпаратиреоза и неотложные мероприятия по диагностике и лечению в случае развития гиперкальциемического криза см. в разделе «Первичный гиперпаратиреоз».

Одной из важных задач лечения вторичного гиперпаратиреоза являются профилактика и терапия гиперфосфатемии. Диетотерапия с ограничением потребления фосфорсодержащих продуктов (молочных, бобовых, соевых, белковых продуктов, овощных смесей, яиц, печени, лососевых рыб, сардин, тунца, кукурузного хлеба, ячменя, вафель, хлеба с отрубями, шоколада, орехов, кофе, пива, колы) — действенный инструмент снижения гиперфосфатемии.

Также используют возможность связывания фосфора приемом кальция карбоната в больших дозах:

- внутрь во время или после еды, запивая стаканом воды, от 500 до 2500 мг 2–3 раза в сутки;
- в сочетании с колекальциферолом: внутрь 1250 мг кальция карбоната + 400 МЕ колекальциферола 2 раза в сутки длительно, постепенно увеличивая дозу каждые 2–4 нед под контролем фосфора в сыворотке крови до 4000–6000 мг/сут.

Также у пациентов с ХПН, находящихся на гемодиализе, для связывания фосфора в ЖКТ и нормализации липидного обмена возможно применение севеламера[®]. Его механизм действия заключается в связывании фосфатов в ЖКТ, за счет чего снижается содержание фосфора в крови у пациентов с ХПН, находящихся на лечении гемодиализом. Кроме того, севеламер[®] снижает уровень общего и холестерина ЛПНП. Препарат еще не зарегистрирован в России. При выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других средств возможно кратковременное (≤ 1 мес) применение антацидов.

В целях повышения уровня кальция крови и снижения уровня ПТГ при гипокальциемии, вторичном гиперпаратиреозе, остеопорозе, ХПН у детей, проведении противосудорожной терапии у больных с ХПН, проксимальной миопатии применяют активные метаболиты витамина D либо в постоянном, либо в интермиттирующем режиме под контролем содержания кальция и фосфора в сыворотке крови 1 раз в 2 нед при подборе дозы.

При тяжелом вторичном гиперпаратиреозе (ПТГ ≥ 600 нг/мл) более эффективно внутривенное введение. Дозы подбирают индивидуально. Далее контроль биохимического анализа крови проводят 1 раз в месяц, ПТГ — 1 раз в 6 мес. Применяют:

- альфакальцидол внутрь 1–4,0 мкг/нед длительно (ежедневно, через день или 1 раз в неделю), или
- кальцитриол внутривенно 2–4 мкг 2 раза в неделю 2–4 мес. Далее внутрь 0,75–4,0 мкг/нед ежедневно, через день или 1 раз в неделю.

- Парикальцитол ПТГ/80 (для внутривенной формы), ПТГ/120 для пероральной формы.

При вторичном гиперпаратиреозе любой тяжести, сопровождающем ХПН, эффективным в снижении ПТГ является применение парикальцитола – нового селективного активатора рецепторов витамина D. Парикальцитол является единственным препаратом в России, зарегистрированным для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза на 3, 4 и 5 стадиях хронического заболевания почек по классификации K/DOQI. В рандомизированных двойных слепых сравнительных исследованиях показано, что парикальцитол обладает преимуществом как перед альфакальцидолом, так и перед кальцитриолом в эффективности в отношении большего снижения концентрации ПТГ и в меньшей частоте развития гиперкальциемии. Также продемонстрировано преимущество перед кальцитриолом в выживаемости, частоте и длительности госпитализации пациентов на диализе.

Применение парикальцитола способствует снижению протеинурии, как самостоятельного фактора прогрессирования ХПН.

По данным клинических исследований частота побочных явлений, в частности гиперкальциемии, при использовании парикальцитола не отличается от таковой при использовании плацебо.

В России зарегистрированы пероральная и внутривенная формы, позволяющие выбрать более удобный способ введения. Раствор парикальцитола обычно вводят через катетер для гемодиализа. Если у больного отсутствует гемодиализный катетер, то препарат можно вводить медленно внутривенно в течение не менее 30 с, чтобы свести к минимуму боль при инфузии. Начальная доза подбирается индивидуально в зависимости от стадии ХПН и сывороточной концентрации ПТГ. Существуют два метода выбора стартовой дозы парикальцитола. В клинических исследованиях максимальная безопасная доза достигала 40 мкг. При выборе начальной дозы по массе тела рекомендуемая стартовая доза парикальцитола составляет 0,04–0,1 мкг/кг (2,8–7 мкг). Ее вводят в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа. При выборе стартовой дозы с учетом исходного уровня ПТГ у больных ХПН (хронической нефропатией V стадии) для анализа уровня биологического активного (интактного) паратиреоидного гормона (ПТГ) используют метод второго поколения. Стартовую дозу рассчитывают по формуле, приведенной ниже, и вводят внутривенно в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа:

$$\text{Стартовая доза (мкг)} = \frac{\text{исходный уровень ПТГ (пг/мл)}}{80}$$

В дальнейшем может потребоваться коррекция дозы под контролем уровня ПТГ, кальция и фосфора в крови. При повышении скорректированного уровня кальция (>11,2 мг/дл) или стойком повышении концентрации фосфора (>6,5 мг/дл) необходимо снизить дозу препарата, пока эти показатели не нормализуются.

При наличии гиперкальциемии или стойкого увеличения производства Са х Р более 75 следует снизить дозу препарата или сделать перерыв в лечении, пока не нормализуются указанные параметры. Затем можно возобновить терапию парикальцитолом в меньшей дозе.

Если добиться адекватного ответа ПТГ не удастся, то дозу можно увеличивать на 2–4 мкг каждые 2–4 недели. При уменьшении уровня ПТГ <150 пг/мл дозу препарата следует снизить.

При тяжелой гипокальциемии и нарушенном всасывании:

- альфакальцидол внутрь 1–2 мкг 2 раза в сутки длительно, или
- кальцитриол внутрь 1,0–1,5 мкг 2 раза в сутки длительно, или
- колекальциферол внутримышечно 200 000 МЕ (5 мг) 1 раз в 2 нед длительно.
- Парикальцитол ПТГ/80 (для внутривенной формы), ПТГ/120 для пероральной формы.

Кальцимитетики — новые препараты для нормализации уровня ПТГ и кальция как при вторичном (на фоне ХПН), так и при первичном гиперпаратиреозе. Посредством воздействия на кальцийчувствительные рецепторы околотитовидных желез они значительно снижают уровень ПТГ и незначительно — уровень фосфора и кальция. При действии на кальциевые рецепторы костных клеток вызывают обратное развитие фиброзного остейта. Применяют цинакальцет[®] в дозе 30–180 мг ежедневно длительно.

Хирургическое лечение

Показано при развитии третичного гиперпаратиреоза на фоне перитонеального диализа или гемодиализа при прогрессировании признаков вторичного гиперпаратиреоза (стойкое, несмотря на все консервативные мероприятия, увеличение производства кальция на фосфор до 6,0–6,9 ммоль/л, проявление кальцификации мягких тканей, выраженные костные нарушения, постоянный кожный зуд, кальцифилаксия).

Паратиреоидэктомия показана при первичном гиперпаратиреозе, который проявляется клинически, когда выявлены признаки поражения органов-мишеней с помощью инструментальных методов исследования (см. «Первичный гиперпаратиреоз»).

При вторичном гиперпаратиреозе выявление гиперплазии околотитовидных желез при умеренно повышенных значениях ПТГ, которые могут регулироваться терапией активными метаболитами витамина D, не являются показанием к паратиреоидэктомии.

Хирургическую и нехирургическую паратиреоидэктомию выполняют при отсутствии эффекта от консервативной терапии вторичного гиперпаратиреоза.

Нехирургическая паратиреоидэктомия — чрескожное введение этанола или кальцитриола под контролем УЗИ. Как первичный вариант хирургического лечения склеротерапия признана

малоэффективной, однако при рецидивирующем вторичном гиперпаратиреозе, когда повторные операции сопряжены с высокой вероятностью интраоперационных осложнений, склерозирующие процедуры могут рассматриваться как альтернатива хирургическому вмешательству.

Показания к оперативному лечению вторичного гиперпаратиреоза с рентгенологическими костными проявлениями и гиперплазией околощитовидных желез:

- постоянно повышенный уровень кальция в сыворотке крови (то есть при формировании третичного гиперпаратиреоза);
- рост величины произведения кальция на фосфор в сыворотке крови до 6,0–6,9 ммоль/л или выше в сочетании с прогрессирующей кальцификацией мягких тканей, несмотря на жесткое ограничение потребления фосфатов;
- прогрессирующее поражение скелета, вызванное вторичным гиперпаратиреозом;
- при постоянном, мучительном, не поддающемся обычным методам лечения зуде, кальцифилаксии.

Среди возможных объемов оперативного вмешательства при вторичном гиперпаратиреозе рассматривают:

- удаление трех желез и субтотальную резекцию четвертой, наименьшей по размеру и наиболее доступной железы, оставляя примерно 50 мг ткани (масса нормальной железы);
- тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией одной из наименее измененных желез в мышцу предплечья;
- тотальную паратиреоидэктомию.

Результатом оперативного лечения признают регресс основных симптомов, но в дальнейшем требуется постоянный контроль состояния на фоне консервативной терапии.

СИНДРОМ ГИПОПАРАТИРЕОЗА

Гипопаратиреоз — клинический синдром, характеризующийся сниженной функцией околощитовидных желез (уменьшением продукции ПТГ) или резистентностью клеток и тканей организма к действию ПТГ. Это обуславливает нарушение обмена кальция и фосфора.

Классификация

По течению различают латентную и манифестную формы гипопаратиреоза.

Латентный гипопаратиреоз выявляют лишь при действии провоцирующих факторов или при специальном исследовании, поскольку течение его бессимптомное.

Патогенетическая классификация гипопаратиреоза

Аномальное развитие околощитовидных желез.

- Изолированный гипопаратиреоз:

- ◇ Х-связанный (аутосомно-рецессивный, GСMB-мутация);
- ◇ синдром ди Джорджи (1–22q11.2);
- ◇ Баракат (HDR)-синдром (2–10p13–14);
- ◇ гаплонедостаточность гена *GATA3*.
- Гипопаратиреоз с задержкой роста, ментального развития и припадками:
 - ◇ синдром Саньяд–Сакати;
 - ◇ синдром Кенни–Кафи тип I (ТВСЕ-мутация).
- Митохондриальные нейромиопатии:
 - ◇ синдром Кирнса–Сейра;
 - ◇ синдром Пирсона;
 - ◇ мутация tRNA-Leu;
 - ◇ дефицит длинной цепи гидроксацил-СоА-дегидрогеназы.

Деструкция околощитовидных желез.

- Хирургическая.
- Аутоиммунные заболевания:
 - ◇ аутоиммунный полигландулярный синдром (АПДС I, APESCED);
 - ◇ мутация AIRE;
 - ◇ радиация;
 - ◇ инфильтрация металлами (железом при гемахроматозе, медью);
 - ◇ гранулематозная инфильтрация;
 - ◇ неопластическая инвазия.

Снижение функции околощитовидных желез, обусловленное нарушением секреции или продукции ПТГ.

- Первичное:
 - ◇ аутосомно-доминантное:
 - мутация гена кальцийчувствительного рецептора (CaSR);
 - мутация гена ПТГ;
 - ◇ аутосомно-рецессивное:
 - мутация гена ПТГ.
- Вторичное:
 - ◇ активирующие антитела к CaSR;
 - ◇ гиперпаратиреоз у матери;
 - ◇ гипомагниемия.

Синдромы резистентности к ПТГ.

- Гипомагниемия.
- Псевдогипопаратиреоз.

Этиология

Аномальное развитие околощитовидных желез

Врожденную агенезию или гипоплазию околощитовидных желез, как правило, обнаруживают в период новорожденности.

Чаще наблюдают изолированный или спорадический гипопаратиреоз, который ранее относили к идиопатическому. В на-

стоящее время во многих ситуациях находят доказательства активирующих мутаций гена *CaSR*.

При семейном изолированном гипопаратиреозе наблюдают аутосомно-рецессивный тип наследования (мутации GСMB, которые кодируют ядерную транскрипцию фактора, необходимого для развития околощитовидных желез) или X-сцепленные варианты.

Неправильное развитие околощитовидных желез часто обнаруживают при синдромах множественной патологии недоразвития, когда вовлечены другие структуры, происходящие из 3-го и 4-го бронхиального (жаберного) мешочка. При этом наблюдают аплазию тимуса с иммунодефицитом, врожденные сердечные аномалии.

При синдроме ди Джорджи кроме гипопаратиреоза наблюдают характерные особенности лица: заячью губу, волчью пасть, рото-глоточные нарушения, врожденные пороки сердца. В большинстве случаев находят микроделецию хромосомы 22 в области 22q11.21-q11.23.

Гипопаратиреоз как составная часть Баракат (HDR)-синдрома (неврогенная глухота и почечная дисплазия) — две неперекрывающиеся делеции областей хромосомы 10p (10p14-10pter). Картирование при HDR-синдроме позволило выявить область, содержащую ген *GATA3*, кодирующий транскрипцию фактора, вовлеченного в эмбриональное развитие позвоночных. Микроделеции, приводящие к гаплонедостаточности *GATA3*, и точковые мутации в самом гене идентифицированы у детей с HDR-синдромом.

Таким образом, всем пациентам, с детства заболевшим гипопаратиреозом, причина которого неясна, должны быть проведены кариотипирование и обследование на предмет субклинической сердечной патологии, ренальной дисплазии, нарушений слуха и аномалий органов пищеварения.

Синдром Саньяд–Сакати — аутосомно-рецессивное заболевание с врожденным гипопаратиреозом, задержкой роста, умственного развития и судорожными приступами. Отличительные фенотипические признаки: глубоко посаженные глаза, вдавленная переносица с клювообразным носом, тонкая верхняя губа, микрогнатия, большие гибкие уши.

Синдром Кенни–Кафи — гипопаратиреоз, сочетающийся с гиперостозом костей свода черепа, стенозом костномозговых каналов трубчатых костей. При рецессивной форме синдрома дефект локализуется на хромосоме 1q43-44.

Гипопаратиреоз может быть компонентом синдромов с нейрмиопатиями. Среди них выделяют синдром Кирнса–Сейра (гипопаратиреоз в сочетании с пигментным ретинитом, офтальмоплегией, атаксией, атриовентрикулярной блокадой, миопатией), синдром Пирсона (гипопаратиреоз, лактат-ацидоз, нейтропения, сидеробластическая анемия, экзокринные нарушения ПЖ) и гипопаратиреоз с митохондриальной энцефало-

миопатией. Молекулярные дефекты различны — от больших делеций митохондриальных геномов (синдром Пирсона) до простых парных мутаций в одном *RНК*-гене (митохондриальная энцефалопатия). Поскольку при этих состояниях часто наблюдают ренальные потери магния, необходимо помнить об обратимых формах гипокальциемического гипопаратиреоза, обусловленного гипомagneмией.

Деструкция околощитовидных желез

Наиболее частая причина гипопаратиреоза у взрослых — послеоперационное удаление или повреждение околощитовидных желез. Это происходит после тотальной тиреоидэктомии по поводу РЩЖ, после повторных или обширных операций по поводу других заболеваний щитовидной железы, органов шеи и верхнего средостения, а также после хирургических вмешательств при лечении первичного и вторичного гиперпаратиреоза.

Значительно реже гипопаратиреоз обнаруживают у пациентов, подвергшихся обширному облучению области шеи и груди.

Есть данные о развитии гипопаратиреоза при инфильтрации ткани околощитовидных желез ионами металлов при гемохроматозе (железа), талассемии (железа), болезни Вильсона (меди), неопластической или гранулематозной инфильтрации.

Гипопаратиреоз может быть следствием аутоиммунного поражения околощитовидных желез, как изолированного, так и в сочетании с поражением других эндокринных органов с развитием гормональной недостаточности. Это заболевание называют аутоиммунным полигландулярным кандидоэндокринным синдромом (APCED) или аутоиммунным полигландулярным синдромом 1-го типа (APS 1). Этот синдром связан с более чем 40 мутациями *AIRE*-гена. Клинически гипопаратиреоз сочетается с кандидозом кожи и слизистых, болезнью Аддисона (основная триада), инсулинзависимым диабетом, первичным гипогонадизмом, АИТ с гипотиреозом, реже с эктодермальной дисплазией, кератоконъюнктивитом, пернициозной анемией, хроническим активным гепатитом, стеатореей (мальабсорбцией, напоминающей глютеновую болезнь), алопецией, витилиго. Чаще гипопаратиреоз развивается между 6 мес и 20 годами жизни (в среднем в 7–8 лет). При кандидозе поражаются ногти, кожа, слизистые оболочки рта, влагалища. При декомпенсированном гипопаратиреозе возможны скрытое течение болезни Аддисона и появление клинических симптомов только при снижении потребности организма в кальции и витамине D. С другой стороны, уменьшение всасывания кальция и повышение его экскреции с мочой на фоне лечения глюкокортикоидами усиливает гипокальциемию и может привести к осложнениям гипопаратиреоза до его выявления.

Снижение функции околощитовидных желез, обусловленное нарушением регуляции

- Первичное.
- Вторичное.

Первичное повреждение секреции ПТГ обусловлено активирующей мутацией гена *CASR*, расположенного на хромосоме 3q13.3-q21. Эти мутации увеличивают чувствительность клеток и тканей организма к содержанию Са во внеклеточной жидкости, обуславливая функциональный гипопаратиреоз с гипокальциемией и гиперкальциурией. Последствие активации *CASR* в околотитовидных железах — хроническое подавление ПТГ, при этом активированный *CASR* в почках стимулирует гиперкальциурию и усугубляет гипокальциемию. В большинстве случаев гипокальциемия и гиперкальциурия переносятся хорошо. При отсутствии клинической симптоматики лечение витамином D может быть слишком активным. Однако для части пациентов с неспецифическими симптомами гипокальциемии оно необходимо, поскольку в дальнейшем возможно внезапное появление судорог и тетании.

При изолированном гипопаратиреозе иногда находят единичную замену во 2-м экзоне гена ПТГ. Эта мутация в его сигнальной последовательности препятствует превращению препро-ПТГ в про-ПТГ, уменьшая продукцию активного ПТГ.

В других случаях в семьях с аутосомно-рецессивным изолированным гипопаратиреозом удален весь 2-й экзон гена ПТГ.

Вторичное повреждение секреции ПТГ — результат действия активирующих антител к ПТГ. Такой гипопаратиреоз может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезни Грейвса, Аддисона; выраженной деструкции околотитовидных желез не наблюдается. При этом подавление высвобождения ПТГ может способствовать гиперкальциурии.

Вторичные причины подавления функции околотитовидных желез — гиперпаратиреоз у матери и гипوماгнемия. У новорожденных, матери которых страдают гиперпаратиреозом, часто выявляют гипокальциемию в течение первых 3 нед жизни, но иногда она может персистировать до года после рождения. Сначала требуется ургентная терапия, но впоследствии наступает самоизлечение. Снижение концентрации магния в крови, обусловленное нарушением кишечной абсорбции или почечной реабсорбции, подавляет секрецию ПТГ и может стать причиной гипопаратиреоза. Адекватная терапия солями магния корректирует гипопаратиреоз.

Клиническая картина

Основные клинические проявления гипопаратиреоза обусловлены гипокальциемией и гиперфосфатемией. При этом повышаются нервно-мышечная возбудимость и общая вегетативная реактивность (табл. 15-4).

Все описанные формы гипопаратиреоза имеют сходный патогенез и клиническую картину, различаясь только этиологическими аспектами, которые вытекают из названия формы гипопаратиреоза.

Таблица 15-4. Клинические симптомы гипопаратиреоза

Симптомы		
<i>Скелетные</i>	<i>Дыхательные</i>	<i>Желудочно-кишечного тракта</i>
Фибриллярные подергивания Тонические судороги Парестезии	Ларингоспазм Бронхоспазм	Дисфагия Рвота Диарея Запоры
Вегетативные нарушения	Трофические нарушения	Изменения психики
Жар Озноб Головокружение Боли в области сердца Сердцебиение	Катаракта Дефекты эмали зубов Ломкость ногтей Нарушение роста волос Раннее поседение	Неврозы Снижение памяти Бессонница Депрессия

Патогенез

Недостаток ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения фосфатурического действия ПТГ на почки, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением мобилизации его из костей и недостаточной реабсорбцией кальция в почечных канальцах. В генезе гипокальциемии имеет значение уменьшение синтеза в почках активного метаболита витамина D, кальцитриола, продукция которого зависит от ПТГ. Создание отрицательного кальциевого баланса и избытка фосфора в организме ведет к повышению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности, что обуславливает повышенную судорожную активность.

Диагностика

Диагноз явной формы гипопаратиреоза основывается на данных анамнеза (предшествующие операции на ЩЖ или околощитовидных железах, облучение головы и шеи, инфекционные воздействия, семейный анамнез, сопутствующие эндокринные расстройства и аутоиммунные заболевания), наличии судорожных приступов, купирующихся препаратами кальция, описанной выше клинической картине, а также на лабораторных показателях:

- гипокальциемии;
- гиперфосфатемии;
- гипокальциурии;
- снижении уровня ПТГ в сыворотке крови или ниже-нормальных его значениях;
- пониженном уровне остеокальцина, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ при нормальном содержании в крови $25(\text{OH})\text{D}_3$.

Исследование первых трех показателей обязательно для постановки диагноза.

При рентгенологическом обследовании больных гипопаратиреозом часто обнаруживают повышенную плотность костей и

кальцификацию базальных ганглиев головного мозга. На ЭКГ отмечают удлинение Q–T-интервала.

Выявление скрытых форм тетании и диагностику заболевания вне приступа проводят клинически на основании характерных симптомов, связанных с повышением возбудимости двигательных нервов.

Симптом Хвостека — сокращение мышц лица при постукивании в месте выхода лицевого нерва:

- I степени — сокращение всех мышц лица на стороне поколачивания;
- II степени — сокращение мышц в области крыльев носа и угла рта;
- III степени — сокращение мышц только в области угла рта.

Симптом Вейса — сокращение круглой мышцы век при поколачивании у наружного края глазницы.

Симптом Труссо — появление судорог в кисти («рука акушера») через 1–2 мин после сдавления плеча жгутом или манжетой для измерения АД.

Дифференциальная диагностика

Проводят с заболеваниями, сопровождающимися гипокальциемией, и теми, при которых есть судорожный синдром, но отсутствует гипокальциемия (табл. 15-5).

Таблица 15-5. Дифференциальный диагноз между гипопаратиреозом и заболеваниями, протекающими с гипокальциемией и/или судорожным синдромом

Заболевание	Судо-роги	Концентрация в сыворотке крови				Состояние скелета
		Са	Р	ЩФ	ПТГ	
Гипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	↓	Н
Псевдогипопаратиреоз	++	↓	↑	Н	Н	Остеодистрофия или Н, кальцификация мягких тканей
Синдром мальабсорбции при заболеваниях органов пищеварения Гиповитаминоз D	++	↓	Н, ↑, ↓	Н, ↑	Н, ↑	Остеомаляция
Недостаток Са и витамина D при беременности и лактации	+	↓	Н, ↑	Н, ↑	Н	Н или остеомаляция
Алкалоз Неукротимая рвота Гипервентиляция	+	Н	Н	Н	Н	Н
Эпилепсия	++	Н, ↓	Н	Н, ↑	Н, ↑	Чаще Н, остеопороз реже
Гипогликемический синдром	+	Н	Н	Н	Н	Н

+ — признак имеется; ++ — резко выражен; + — может встречаться; ↓ — параметр снижен; ↑ — повышен; Н — в пределах нормы; Са — кальций; Р — фосфор.

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. Прочность кости — интегральное производное двух главных составляющих: МПКТ (костной массы) и качества кости (архитектоники, метаболизма, накопления повреждений, минерализации).

Классификация

- Первичный остеопороз.
 - ✧ Постменопаузальный остеопороз (1-го типа).
 - ✧ Сенильный остеопороз (2-го типа).
 - ✧ Ювенильный остеопороз.
 - ✧ Идиопатический остеопороз.
- Вторичный остеопороз.
 - ✧ Заболевания эндокринной системы:
 - эндогенный гиперкортицизм (болезнь и синдром Иценко–Кушинга);
 - гиперпаратиреоз;
 - тиреотоксикоз;
 - гипогонадизм;
 - инсулинзависимый СД (1-го типа);
 - гипопитуитаризм;
 - полигландулярная эндокринная недостаточность.
 - ✧ Ревматические заболевания:
 - ревматоидный артрит;
 - системная красная волчанка;
 - анкилозирующий спондилоартрит.
 - ✧ Заболевания органов пищеварения:
 - резецированный желудок;
 - синдром мальабсорбции;
 - хронические заболевания печени.
 - ✧ Заболевания почек:
 - ХПН;
 - почечный канальцевый ацидоз;
 - синдром Фанкони.
 - ✧ Заболевания крови:
 - миеломная болезнь;
 - талассемия;
 - системный мастоцитоз;
 - лейкозы и лимфомы.
 - ✧ Другие заболевания и состояния:
 - иммобилизация;
 - овариоэктомия;
 - хронические obstructивные заболевания легких;
 - алкоголизм;
 - нервная анорексия;

- нарушения питания;
- трансплантация органов.
- ✧ Генетические нарушения:
 - несовершенный остеогенез;
 - синдром Марфана;
 - гомоцистинурия и лизинурия.
- ✧ Прием медикаментов:
 - глюкокортикоидов;
 - антиконвульсантов;
 - иммунодепрессантов;
 - агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона;
 - алюминийсодержащих антацидов;
 - гепарина;
 - тиреоидных гормонов.

Различают остеопороз с патологическими переломами костей и без них.

Коды МКБ-10

M80. Остеопороз с патологическим переломом.

M81. Остеопороз без патологического перелома.

M82. Остеопороз при болезнях, классифицированных в других рубриках.

Этиология

Остеопороз — многофакторное заболевание. Значительную роль в возникновении остеопороза отводят повышенному уровню гомоцистеина плазмы, носительству рецессивного Sp1-аллеля гена коллагена 1-го типа, носительству аллелей A163-G и T245-G гена остеопротегерина, хроническим воспалительным заболеваниями кишечника.

Патогенез

Переломы костей при остеопорозе обусловлены, с одной стороны, снижением массы кости, с другой — повреждением микроархитектоники. Низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ), отражающая массу кости, в пожилом возрасте может быть следствием как неадекватного набора пика костной массы в юности, так и ускоренных потерь МПКТ в более поздние возрастные периоды. Детерминанты набора пика костной массы: генетические факторы (гены — кандидаты коллагена 1-го типа, полиморфизма витамина D, белка 5, связанного с рецептором ЛПНП — LRP5). Негенетические факторы включают малое потребление кальция в детстве и подростковом возрасте, низкую внутриутробную массу тела и в первый год жизни, задержку пубертата.

При остеопорозе выделяют две главные характеристики костного обмена, каждая из которых приводит к снижению массы кости. Это остеопороз с высоким костным обменом, при котором

высокая резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием.

В патогенезе постменопаузального остеопороза пусковым моментом считают эстрогенную недостаточность. Дефицит эстрогенов ведет к активации и увеличению частоты ремоделирующих циклов и дисбалансу между резорбцией и костеобразованием. Эстрогены действуют на кость через остеобласты, увеличивая синтез ИФР-1, остеопротегерина, трансформирующего фактора роста- β и уменьшая продукцию RANKL (лиганда активатора рецептора ядерного фактора- κ - β), цитокинов (интерлейкина-1). Таким образом, в ответ на дефицит эстрогенов усиливается продукция костно-резорбирующих факторов и снижается выработка стимуляторов костеобразования.

В патогенезе сенильного остеопороза наряду с дефицитом половых гормонов придают значение отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D, сниженной абсорбции кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу. Примерами высокооборотного остеопороза с резким преобладанием резорбции костной ткани могут служить костная форма первичного гиперпаратиреоза, нарушения метаболизма костной ткани при тяжелом рецидивирующем течении гипертиреоза. Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается экскреция его почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизмы развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде схожи с таковыми при постменопаузальном остеопорозе. Снижение андрогенной функции у мужчин ведет к снижению костеобразованию и развитию остеопороза с низким костным обменом. В патогенезе остеопороза у мужчин определенную роль играет и дефицит эстрогенов.

Профилактика

Мероприятия первичной профилактики включают коррекцию массы тела, отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, активный образ жизни и выполнение физических упражнений, достаточное употребление кальция с пищей или в виде фармакологических препаратов в сочетании с витамином D, применение ЗГТ.

Для вторичного остеопороза важнейшая мера профилактики — излечение или максимальная компенсация основного заболевания либо отмена (коррекция доз до оптимально минимальных) ятрогенных в отношении остеопороза медикаментов.

Клиническая картина

В большинстве случаев остеопороз протекает бессимптомно и его первым клиническим проявлением может быть перелом. Перелом при минимальной травме определяют как произошедший спонтанно или при падении с высоты не выше собственного роста человека, включая переломы, развившиеся при таких действиях, как кашель, чиханье или резкое движение (например, при открывании форточки), а также ситуации, когда у пациента на рентгенограмме диагностирован компрессионный перелом тела позвонка независимо от того, есть симптомы компрессии или нет.

Переломы костей при остеопорозе могут быть любой локализации, однако наиболее типичны для постменопаузального остеопороза переломы тел грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости, для сенильного — проксимального отдела бедренной кости, для глюкокортикоидного — множественные компрессионные переломы тел позвонков, для гиперпаратиреоза — переломы трубчатых костей. На развитие перелома влияют также геометрия кости, траектория падения и механизм травмы. Данные факторы могут сказываться на развитии перелома независимо от костной плотности или в сочетании с низкой плотностью костной ткани.

Переломы костей могут приводить к боли, деформациям и функциональной недостаточности. Переломы тел позвонков при остеопорозе могут выражаться снижением роста, увеличением грудного кифоза, острой или хронической болью в спине, уменьшением объема брюшной полости, снижением трудоспособности и способности к самообслуживанию. Остеопороз также следует подозревать, если рост снизился более чем на 2,5 см за год или на 4 см за жизнь.

Не подтверждена связь между показателями МПКТ и болью в спине. Показано, что боль в поясничном отделе позвоночника — неспецифичный симптом. Более специфичные симптомы остеопоротических переломов тел позвонков — снижение роста, увеличение грудного кифоза и функциональные ограничения. Для переломов такого типа нехарактерна неврологическая симптоматика.

Анамнез

Проведение остеоденситометрии широкому кругу населения невозможно из-за ограниченности доступа и экономической нецелесообразности. В силу этих причин знание и учет факторов риска при диагностике и организации профилактики остеопороза приобретают особое значение.

Факторы риска остеопороза.

- Немодифицируемые факторы:
 - ✧ низкая МПКТ;
 - ✧ женский пол;

- ◇ возраст старше 65 лет;
- ◇ европеоидная раса;
- ◇ семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (матери, отца, сестер) в возрасте после 50 лет;
- ◇ предшествующие переломы;
- ◇ гипогонадизм у мужчин и женщин;
- ◇ ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин;
- ◇ заболевания, приводящие к остеопорозу (см. классификацию);
- ◇ прием глюкокортикоидов;
- ◇ длительная иммобилизация.
- Модифицируемые факторы:
 - ◇ низкая физическая активность;
 - ◇ курение;
 - ◇ низкое потребление кальция;
 - ◇ дефицит витамина D;
 - ◇ склонность к падениям;
 - ◇ злоупотребление алкоголем;
 - ◇ низкий ИМТ ($<20 \text{ кг/м}^2$) и/или масса тела менее 57 кг.

Диагностика

Предполагает решение следующих задач:

- установление остеопении (симптома сниженной плотности костей) и выявление осложнений остеопороза — переломов костей;
- оценку уровня метаболизма в костной ткани путем исследования биохимических и/или морфологических маркеров костной резорбции и костеобразования, а также показателей фосфорно-кальциевого обмена;
- выяснение причин остеопении и дифференциальная диагностика с другими формами метаболических остеопатий.

Инструментальная диагностика

Рентгенография костей скелета. Наиболее широко распространенный и общепринятый метод установления остеопении — визуальная оценка рентгенограмм скелета. При своей простоте этот метод определяет лишь выраженные стадии остеопороза и не годится для оценки динамики изменений в костной ткани. Однако он незаменим для диагностики осложнений остеопороза — переломов.

Наиболее достоверный признак остеопороза позвоночника — патологические переломы или деформации тел позвонков, которые наиболее точно и объективно могут быть выявлены и оценены при рентгеноморфометрическом исследовании боковых рентгенограмм грудного и поясничного отделов позвоночника ($\text{Th}_{\text{IV}}-\text{Th}_{\text{XII}}$ и $\text{L}_1-\text{L}_{\text{IV}}$), выполненных при дополнительном позиционировании больного.

Для остеопороза позвоночника характерны следующие деформации тел позвонков:

- передняя клиновидная — наибольшее уменьшение передней высоты, в меньшей степени средней высоты и неизменная задняя высота тела позвонка;
- задняя клиновидная — наибольшее снижение задней высоты, в меньшей степени средней и небольшое снижение передней высоты тела позвонка или его отсутствие;
- односторонняя вогнутая деформация тела позвонка (пролапс верхней или нижней опорной площадки внутрь тела позвонка) — уменьшение средней высоты и небольшое снижение или его отсутствие передней и задней высоты исследуемого тела позвонка;
- двояковогнутая или деформация тела позвонка по типу «рыбьего» — значительное уменьшение средней высоты и небольшое снижение или его отсутствие передней и задней высоты исследуемого тела позвонка;
- компрессионная — равномерное или неравномерное снижение всех высот тела позвонка.

Деформация переднего края тела позвонка — изолированное снижение передней высоты при нормальных значениях средней и задней для остеопороза позвоночника нехарактерна, а более свойственна остеохондрозу.

Остеоденситометрия (см. главу 3). Для ранней диагностики остеопороза используют различные методы костной денситометрии, позволяющие выявить уже 2–5% потери массы кости, оценить динамику МПКТ в процессе развития заболевания или эффективность лечения. Наиболее универсально применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме.

Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на определении МПКТ в любой точке по Т-критерию (см. табл. 3-1).

При анализе результатов костной денситометрии в сопоставлении с клинической картиной и рентгенологическими данными следует учитывать, что остеоартроз, деформирующий спондилез со сколиозом, кальцификация мягких тканей и переломов в месте исследования могут искажать показатели плотности кости в сторону их увеличения. Также целесообразно подчеркнуть, что остеоденситометрия сама по себе не дает возможности поставить нозологический диагноз и не заменяет классического рентгенологического исследования.

Широко распространенные в России УЗИ периферических костей (пяточной, большеберцовой, фаланг пальцев рук), измеряющие скорость прохождения ультразвука по кортикальной кости и/или скорость затухания ультразвука (в пяточной кости) — не

строго диагностические методы. С помощью УЗИ можно прогнозировать риск переломов костей. УЗИ при значениях T-критерия ниже на 2,5 стандартных отклонения условно можно считать скринингом для дальнейшего применения рентгеновской остеоденситометрии.

Лабораторные исследования

Методы оценки состояния метаболизма костной ткани:

- показатели кальций-фосфорного обмена;
- биохимические маркеры костного метаболизма;
- морфологические параметры обмена в костной ткани.

В первой группе можно выделить обязательные методы исследования, к которым относят: определение в крови общего или ионизированного кальция, фосфора, активности общей ЩФ, а также изучение суточной экскреции кальция и фосфора или их исследование в моче натошак по отношению к экскреции креатинина. При выявлении отклонений в указанных показателях по показаниям проводят измерение уровня ПТГ (дифференциальную диагностику остеопороза и первичного и вторичного гиперпаратиреоза) и метаболитов витамина D (дифференциальную диагностику с остеомалацией).

Биохимические маркеры костного метаболизма исследуют для оценки скорости протекания процессов костного ремоделирования и диагностики остеопороза с высоким или низким темпом костного обмена или разобщенности (дисбаланса) его составляющих — костной резорбции и костеобразования. Их определение необязательно. Золотым стандартом среди маркеров костеобразования в настоящее время признают исследование костной ЩФ или остеокальцина. К маркерам резорбции костной ткани относят определение пиридинолина, дезоксипиридинолина и N-концевых телопептидов в моче натошак, исследование C- и N-концевых телопептидов в крови.

При остеопенических процессах неясного происхождения в дифференциальной диагностике важна биопсия костной ткани из гребня крыла подвздошной кости. Она позволяет различить остеопороз и остеомалацию, а также другие виды патологии костной ткани. С помощью гистоморфометрического исследования биоптата уточняют тип обмена в костной ткани.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз первичного остеопороза при отсутствии признаков заболеваний, характеризующихся развитием вторичного остеопороза, проводят с остеомалацией, костной формой первичного гиперпаратиреоза, остеопоротической формой болезни Педжета, миеломной болезнью и костными метастазами. В табл. 15-6 приведены дифференциально-диагностические критерии метаболических остеопатий по биохимическим показателям.

Таблица 15-6. Дифференциальная диагностика метаболических остеопатий по показателям кальций-фосфорного обмена и маркерам костного метаболизма

Показатели	Постменопаузальный остеопороз	Сенильный остеопороз	Стероидный остеопороз	Первичный гиперпаратиреоз	Вторичный гиперпаратиреоз	Остеомаляция	Костные мегатастазы	Миеломная болезнь
Са в крови	↑Н	↓Н	↓Н	↑↑	↓Н	↓Н	↑Н	↑Н
Са в моче	↑Н	↑Н	↑Н	↑↑	↓	↓Н	↑Н	↑Н
Р крови	Н	Н	↓Н	↓↓	↑	↓Н	↑Н	↑Н
ПТГ	↓Н	↑Н	↑Н	↑↑	↑↑	↑Н	↓Н	↓Н
25(OH)D ₃	↓Н	↓Н	↓Н	↑	↓	↓	↓Н	Н
Общая ЩФ (в крови)	↑Н	↓Н	↑Н	↑↑	↑↑Н	↑↑	↑	↑
Остеокальцин (в крови)	↑Н	↑Н	↓Н	↑↑	↑Н	↑Н	Н	↑
Дезоксипиридинолин, CTx, NTx	↑	↑Н	↑	↑	↑	Н↑	?	↑
Белок Бенс-Джонсона в моче и М-протеин в крови	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Есть

Примечания:

Н — нормальный показатель; ↑ — повышен; ↑↑ — резко повышен; ↓ — понижен (значения расположены в порядке убывания распространенности); Са — кальций; Р — фосфор.

Все случаи диагностированных переломов вследствие остеопороза требуют определенной дифференциальной диагностики, поскольку не только первичный и вторичный остеопороз, но и другие заболевания сопровождаются сходными деформационными изменениями тел позвонков. Наибольшее значение среди них имеют остеомалация, последствия старой травмы позвоночника, деформирующий спондилез, остеохондроз, болезнь Шойерманна–Мау, спондилиты, вторичные опухоли скелета и некоторые другие заболевания позвоночника, приводящие к его кифотическому искривлению и снижению роста у пациентов.

Диагноз

- Форма:
 - ✧ остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический);
 - ✧ остеопороз вторичный (указывается возможная причина).
- Наличие или отсутствие переломов костей, их локализация. При указании в анамнезе на переломы костей при минимальной травме ставится тяжелая форма заболевания.
- Указывается снижение МПКТ по Т-критерию, данным рентгеновской абсорбциометрии в области скелета с наименьшими значениями.
- Характер течения заболевания.
 - ✧ Положительная динамика.
 - ✧ Стабилизация.
 - ✧ Прогрессирование.

Положительную динамику устанавливают при обнаружении прироста МПКТ более чем на 3% за год при отсутствии новых переломов.

Стабильным можно считать состояние, когда нет новых переломов костей, но нет и прироста МПКТ или ее снижения ($\pm 2\%$).

Прогрессирование остеопороза (отрицательную динамику) определяют при возникновении новых переломов за период лечения и/или при снижении МПКТ более чем на 3% за год.

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключений при направлении на экспертизу трудоспособности.

Лечение

Цели

- Предотвращение новых переломов костей;
- замедление или прекращение потери массы кости (в идеале — ее прирост);
- нормализация процессов костного ремоделирования;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни пациента.

Показания к госпитализации

Свежие (1–2-недельной давности) компрессионные переломы тел позвонков с выраженным болевым синдромом и периферические переломы, требующие хирургического лечения.

Немедикаментозное лечение

Регулярно выполняемые упражнения (включающие силовые, упражнения на растяжение и тренировку равновесия), а также ходьба увеличивают мышечную силу, улучшают координацию движений, уменьшают боль в спине и потребность в анальгетиках, способствуют улучшению качества жизни у лиц с остеопоротическими переломами тел позвонков.

Поддержку спины (корсеты) после переломов лучше использовать как временное дополнение к общему комплексу мероприятий. Корсеты могут уменьшить боль благодаря ограничению подвижности пораженного отдела позвоночника и тем самым способствовать более раннему восстановлению физической активности. Наиболее часто используют полужесткие корсеты или полукорсеты, носить которые рекомендуют в постоянном или прерывистом режиме с обязательным освобождением от них в период ночного отдыха.

После перелома тел позвонков ходьба часто болезненна, особенно у тех, кто не может стоять прямо из-за слабости мышц туловища. Этим пациентам можно рекомендовать опорные устройства на колесах с ручным тормозом, что позволит передвигаться с меньшей болью и предотвратить новые переломы благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник.

Медикаментозное лечение

- Патогенетический принцип направлен на нормализацию составляющих костного ремоделирования — подавление повышенной костной резорбции или стимуляцию костеобразования.
- Этиологический принцип — лечение основного заболевания при вторичном остеопорозе или отмена препаратов, отрицательно влияющих на метаболизм костной ткани.
- Симптоматическая терапия.

Симптоматическое лечение

Для уменьшения болей наряду с патогенетическими средствами (кальцитонином) используют анальгетики, НПВС, а также мышечные миорелаксанты (tizанидин, толперизон), так как в генезе боли при остеопорозе имеет значение и спазм параспинальных мышц.

Ортезы (корсеты), лечебная физкультура — см. «Немедикаментозное лечение».

Патогенетическое лечение

Препараты для лечения остеопороза.

- Средства, преимущественно снижающие резорбцию костной ткани:

- ◇ эстрогены;
- ◇ селективные модуляторы эстрогенных рецепторов;
- ◇ кальцитонины;
- ◇ бисфосфонаты.
- Медикаменты, преимущественно усиливающие костеобразование:
 - ◇ фториды;
 - ◇ анаболические стероиды;
 - ◇ андрогены;
 - ◇ ПТГ и его фрагменты;
 - ◇ СТГ.
- Средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань:
 - ◇ стронция ранелат;
 - ◇ активные метаболиты витамина D и их аналоги.
- Препараты для профилактики остеопороза:
 - ◇ витамин D и его активные метаболиты;
 - ◇ оссеин-гидроксиапатитный комплекс;
 - ◇ соли кальция.

Критерий эффективности ЛС — снижение частоты новых переломов костей. Наряду с классификацией препаратов по преимущественному механизму действия существует деление по доказанной для них возможности достоверно предотвращать новые переломы костей. К средствам со значимым антипереломным действием относятся эстрогены, кальцитонин, бисфосфонаты, паратгормон, стронция ранелат, активные метаболиты витамина D и их аналоги.

Выбор терапии определяется формой остеопороза — степенью потери массы кости, наличием предшествующих переломов костей, скоростью прогрессирования остеопороза.

Длительность лечения первичного остеопороза — не менее трех, при тяжелом течении — пяти лет.

Соли кальция и нативный витамин D

Адекватное потребление кальция и витамина D — важная составная часть лечения и профилактики остеопороза. Для минимизации побочных эффектов, улучшения всасывания препараты кальция следует принимать во время или после еды. Самые распространенные побочные эффекты — метеоризм и запор. Эти проблемы чаще встречаются при приеме карбоната и реже при применении цитрата. Гиперкальциемия определяется при приеме более 4 г в сутки. При нормальной почечной функции потребление кальция в дозе до 2500 мг не способствует гиперкальциемии и камнеобразованию. Противопоказание для применения препаратов кальция — гиперкальциурия (выделение кальция с мочой >400 мг/сут), не контролируемая тиазидами. Большинству женщин добавки кальция и витамина D можно безопасно назначать на неопределенный срок.

В настоящее время доказано, что женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет необходимо потреблять 1500 мг кальция и 800 МЕ витамина D. Подростки и молодые люди (11–20 лет) в период набора пика костной массы также нуждаются в потреблении 1200 мг кальция и 400 МЕ витамина D. Для достижения этой цели большинству лиц указанных целевых групп необходимо дополнительно к их обычному рациону получать 500–1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D.

Молоко и молочные продукты — один из самых недорогих источников кальция. Препараты кальция следует принимать при недостаточном его содержании в пище. Использование кальция в таблетках (1000 мг и более) имеет те же эффекты, что и использование пищевых источников кальция (табл. 15-7).

Таблица 15-7. Рекомендуемые нормы потребления кальция у лиц различного пола и возраста

Группа	Рекомендуемая норма кальция, мг
4–8 лет	800
9–18 лет	1300
19–50 лет: мужчины	1000
женщины в менопаузе	1000
Старше 50 лет: мужчины	1500
женщины в постменопаузе	1000–1500
Женщины 18–50 лет в период беременности и лактации	1000

Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Его недостаток может привести к вторичному гиперпаратиреозу, который, в свою очередь, приводит к усилению костного обмена.

При отсутствии гиперкальциемии кальция карбонат в суточной дозе 1000 мг и витамин D в дозе 800 МЕ необходимо использовать при лечении остеопороза антирезорбтивными препаратами — бисфосфонатами, ралоксифеном, кальцитонином.

Из солей кальция наиболее предпочтителен прием карбоната, трифосфата[®] или цитрата кальция[®]. Прием глюконата кальция в качестве донатора кальция не рекомендуют, так как в 1 г соли содержится всего 89 мг элементарного кальция (см. табл. 4-28).

Препараты витамина D

Активные метаболиты витамина D и их аналоги — кальцитриол и альфакальцидол.

Альфакальцидол показан при первичном остеопорозе у лиц старше 65 лет в следующих случаях:

- при снижении скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин;
- склонности к падениям;

- отсутствии увеличения экскреции кальция с мочой или уменьшения ПТГ через 6–8 нед от начала терапии нативным витамином D в дозе 600–1000 МЕ в день;
- развитии интоксикации при применении эффективных доз холекальциферола*.

Абсолютное показание к применению активных метаболитов витамина D — ренальные остеодистрофии при повышении уровня ПТГ в 2–3 раза выше нормы.

В Российских клинических рекомендациях по остеопорозу сделаны следующие заключения по активным метаболитам витамина D:

- способны замедлять скорость костных потерь при первичном и глюкокортикоидном остеопорозе;
- уменьшают частоту переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов, кроме перелома шейки бедренной кости, у лиц с первичным остеопорозом;
- снижают частоту переломов тел позвонков и внепозвоночных переломов, кроме перелома шейки бедренной кости, у лиц с глюкокортикоидным остеопорозом;
- альфакальцидол более эффективен по сравнению с нативным витамином D в снижении риска переломов при глюкокортикоидном остеопорозе.

При лечении необходим контроль уровня кальция в крови через 2, 6, 8 нед лечения, затем один раз в 3 мес.

Длительно применяют альфакальцидол (альфа D₃-Тева*, этальфа*, оксидевит*) внутрь по 0,5–1 мкг 1 раз в сутки или кальцитриол (рокальтрол*, остеотриол*) внутрь по 0,25 мкг 2 раза в сутки.

Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты

Для эстрогенов доказана возможность предотвращать как переломы тел позвонков, так и внепозвоночные переломы.

Показания к применению ЗГТ для профилактики и лечения остеопороза стали более ограниченными в связи с выявленным негативным эффектом эстроген-гестагенных препаратов на частоту развития тромбозов, случаев сердечно-сосудистых заболеваний, РМЖ при том, что снижалась частота рака толстой кишки.

С этой точки зрения применение эстроген-гестагенных препаратов для профилактики и лечения остеопороза можно считать обоснованным в следующих случаях:

- у женщин до 60 лет с вегетосудистыми и урогенитальными проявлениями климактерического синдрома;
- в случае остеопороза вследствие первичного или вторичного гипогонадизма у женщин;
- при стероидном остеопорозе у женщин в постменопаузе с вышеуказанными проявлениями климактерического синдрома;
- после овариэктомии.

Монофазные эстрогенные препараты применяют у женщин с удаленной маткой в качестве монотерапии и в сочетании с про-

гестинами у женщин с интактной маткой. Исключение составляет тиболон[®] — синтетический стероид с эстрогенным, прогестагенным и слабым андрогенным эффектом, назначаемый в качестве монотерапии.

Эстроген-гестагенные двухфазные препараты характеризуются включением в последние 10–12 таблеток гестагена, который предотвращает развитие гиперплазии эндометрия и эпителия молочных желез. На фоне применения этих средств, как правило, ежемесячно возникает менструальноподобная реакция.

Эстроген-гестагенные монофазные препараты содержат эстроген и прогестаген, они предпочтительны у женщин старшей возрастной группы или у пациенток с негативной реакцией на возможность возобновления менструаций.

В последние годы многие женщины предпочитают пользоваться эстрогенами для наружного применения: гелями или пластырями, обладающими такими же эффектами эстрогенов, как и средства для применения внутрь. Эти препараты также предпочтительнее у женщин с гепатобилиарной патологией, так как они всасываются через кожу, минуя воротную вену. У женщин с интактной маткой необходимо добавление к терапии прогестинов.

Оптимальная длительность лечения остеопороза с использованием ЗГТ — до трех лет при отсутствии противопоказаний и тщательном динамическом контроле.

Мониторинг терапии эстрогенами: 1 раз в 6 мес — осмотр гинекологом, биохимический анализ крови (липиды, ферменты печени, коагулограмма); раз в год — УЗИ органов малого таза с определением толщины эндометрия, маммография.

Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов

Для профилактики и лечения остеопороза применяют селективные модуляторы эстрогенных рецепторов II поколения (ралоксифен), обладающие положительным влиянием на костную ткань и липидный обмен как агонисты эстрогенов и являющиеся антиэстрогенами по отношению к эндометрию и молочным железам. Селективные модуляторы эстрогенных рецепторов не оказывают пролиферативного действия на матку и молочные железы, снижают частоту переломов тел позвонков, но данных о профилактике внепозвоночных переломов нет.

Принимают ралоксифен внутрь ежедневно в течение 3–4 лет. Противопоказания к применению: тромбозы и тромбэмболии в анамнезе, выраженные приливы.

Кальцитонины

Кальцитонин — пептидный гормон, вырабатываемый преимущественно парафолликулярными клетками ЩЖ. Основной эффект кальцитонина — торможение резорбции кости за счет первичного угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества, что обуславливает гипокальциемическое действие. Кальцитонин также обладает и выраженным анальгетическим

эффектом при болях в костях. В настоящее время наибольшее распространение получил синтетический кальцитонин лосося (миакальцик*).

Как правило, кальцитонин применяют в виде подкожных или внутримышечных инъекций, значительно чаще — в форме назального спрея.

Показания к лечению препаратами кальцитонина: постменопаузальный, стероидный, сенильный, идиопатический остеопороз, особенно в случаях выраженного болевого синдрома; костные боли при остеолитических процессах (метастазы в кости), синдром Зудека (альгодистрофия), болезнь Педжета, купирование острых гиперкальциемических кризов.

Применяют как схемы непрерывного лечения (особенно назальным спреем), так и режимы прерывистой терапии. Для режима непрерывного применения: кальцитонин используют внутримышечно 100 ЕД через день в течение 2–3 мес, затем перерыв в течение такого же периода времени, или интраназально в дозе 200 ЕД 1 раз в сутки в течение 6–8 нед, затем перерыв в течение 2 мес.

Длительность непрерывных и прерывистых курсов лечения — 2–3 года. Для начального лечения в целях максимального купирования болевого синдрома — 3 мес спрей в непрерывном режиме или 2 курса по 30 инъекций с 2-месячным перерывом, после чего возможен перевод на другие препараты для лечения остеопороза. Снижение частоты возникновения новых переломов тел позвонков доказано в случае ежедневного применения спрея кальцитонина в дозе 200 ЕД в течение 3–5 лет при установленном постменопаузальном и сенильном остеопорозе.

Согласно Российским клиническим рекомендациям по ведению остеопороза:

- назальный спрей кальцитонина — препарат второй линии при лечении постменопаузального остеопороза;
- спрей можно применять для предотвращения потери костной массы у больных, получающих глюкокортикоидную терапию, и для лечения остеопороза у мужчин;
- назальная или парентеральная формы кальцитонина — препараты выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе;
- назначение кальцитонина целесообразно сочетать с препаратами кальция (500–1000 мг/сут) и витамином D (400–800 МЕ/сут) или альфакальцидолом.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты — синтетические производные фосфоновых кислот. Применяемые при лечении остеопороза бисфосфонаты имеют следующие особенности: прочно связываются с костным минералом, подавляют резорбцию костной ткани, обладают низкой всасываемостью в желудочно-кишечном тракте, выводятся

через почки, длительно (до года) задерживаются в костной ткани, некоторые из них подавляют эктопическую и нормальную кальцификацию.

Показания к лечению бисфосфонатами: постменопаузальный, сенильный, идиопатический, стероидный остеопороз, болезнь Педжета, костные метастазы, эктопическая кальцификация.

Для лечения остеопороза зарегистрированы следующие бисфосфонаты: этидроновая кислота или калий-натриевая ее соль (этидронат), алендроновая кислота (алендронат), ризедоновая кислота[®] (ризедронат[®], актонель[®]), ибандоновая кислота (ибандронат, бонвива[®]), золедроновая кислота (акласта[®]).

Наибольшая эффективность доказана для алендроната[®], ризедроната, ибандроната, золедроната.

Алендронат (фосамакс[®], фософанс, тебанат, остелон, фороза) принимают внутрь натошак (за 30 мин до еды) по 10 мг один раз в сутки или 70 мг один раз в неделю. Ризедронат[®] (актонель[®]) принимают в дозе 5 мг ежедневно или 35 мг один раз в неделю. Способ приема ибандроната (бонвива[®]) — 150 мг 1 раз в месяц внутрь натошак (за 60 мин до еды) или внутривенно струйно 3 мг 1 раз в 3 мес. Золедроновую кислоту (акласту[®]) применяют внутривенно капельно (инфузия в течение 15 мин) 1 раз в год.

Длительность приема бисфосфонатов — 3–5 лет.

Бисфосфонаты в настоящее время позиционируются как препараты первой линии для лечения постменопаузального остеопороза (алендронат, ризедронат[®], ибандронат, золедроновая кислота), глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин (алендронат, ризедронат[®], золедронат). Женщинам в ранней менопаузе с низкой МПКТ для профилактики остеопороза бисфосфонаты (алендронат) можно назначать в уменьшенной (половинной) дозе.

Одновременно с бисфосфонатами необходимо принимать кальций по 500–1000 мг/сут (с пищей или дополнительно) и витамин D по 400–800 МЕ/сут.

Противопоказания к приему бисфосфонатов внутрь — активные язвенные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, для любых форм — почечная недостаточность со снижением клиренса креатинина менее 30 мл/мин. Внутривенные бисфосфонаты с осторожностью применяют при нарушениях биоритма, склонности к афтозным поражениям полости рта.

Паратиреоидный гормон

Механизм действия ПТГ — стимуляция костеобразования за счет усиления превращения преостеобластов в остеобласты и улучшения их функции, удлинение периода их жизни при интермиттирующем применении малых доз ПТГ.

Для лечения постменопаузального и сенильного остеопороза у женщин и мужчин терипаратид назначают в виде однократных ежедневных инъекций (шприц-ручкой) по 20 мкг (автоматический дозатор). Длительность лечения — до 2 лет.

Противопоказания к применению: гиперкальциемия, активная почечнокаменная болезнь.

Стронция ранелат

Стронция ранелат (бивалос*) — единственный препарат с доказанным разнонаправленным действием на костное ремоделирование: стимуляция костеобразования и подавление резорбции костной ткани.

Стронция ранелат в настоящее время позиционируется как препарат первой линии для лечения постменопаузального остеопороза в ряде европейских стран и России.

Абсолютных противопоказаний нет. С осторожностью применяют при склонности к тромбозам и тромбоэмболиям, диарее.

В табл. 15-8 суммированы вышеизложенные положения по фармакологической профилактике и лечению остеопороза.

Таблица 15-8. Рекомендации по профилактике и лечению остеопороза

МПКТ (Т-критерий)	Диагноз	Риск переломов	Рекомендации
От +2 до -1 SD	Норма	Низкий	Диета, упражнения, препараты кальция и витамин D ₃ (>60 лет + факторы риска)
От -1 до -2,5 SD	Остеопения	Умеренный	Препараты кальция и витамин D ₃ , ЗГТ, альфакальцидол или кальцитриол, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, бисфосфонаты, стронция ранелат
Менее -2,5 SD	Остеопороз	Высокий	Бисфосфонаты, стронция ранелат, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, альфакальцидол или кальцитриол, кальцитонин, препараты кальция и витамин D ₃
Менее -2,5 SD + переломы	Тяжелая форма остеопороза	Очень высокий	Бисфосфонаты, стронция ранелат, кальцитонин, ПТГ, альфакальцидол или кальцитриол (максимально интенсивно), препараты кальция и витамин D ₃

В настоящее время большое значение придают факторам риска в принятии решения о начале терапии остеопороза. Например, считается, что женщинам старше 65 лет с одним и более факторов риска остеопороза можно назначать терапию без денситометрии. Лицам моложе 65 лет, но имеющим в анамнезе низкотравматичный перелом, лечение остеопороза показано при Т-критерии ниже -1 SD. Пациентам, принимающим глюкокортикоиды, рекомендуют назначение антиостеопоротических препаратов при Т-критерии ниже -1,5 SD.

Хирургическое лечение остеопороза

В ряде случаев при компрессионных переломах тел позвонков выполняют вертебропластику для снятия боли или кифопластику.

СИНДРОМ ОСТЕОМАЛЯЦИИ

Остеомаляция — одна из причин остеопении, характеризуется нарушением минерализации вновь образованного костного матрикса у взрослых.

Рахит — аналогичное состояние у детей, которое приводит к дефектам минерализации хряща преимущественно в области эпифизарных ростовых пластинок, что вызывает задержку роста и деформацию костей.

Классификация

По этиологии.

- Остеомаляция на фоне вторичного гиперпаратиреоза и гипофосфатемии (возникают вследствие патологии метаболизма и потребления витамина D).
 - ✧ Дефицит потребления и всасывания витамина D:
 - болезни тонкого кишечника;
 - гастрэктомия;
 - мальабсорбция;
 - недостаток инсоляции;
 - панкреатическая недостаточность;
 - алиментарный фактор.
 - ✧ Нарушения 25-гидроксилирования:
 - алкогольный цирроз;
 - билиарный цирроз;
 - прием противосудорожных препаратов.
 - ✧ Потеря белка, связывающего витамин D (нефротический синдром).
 - ✧ Нарушения $1\alpha,25$ -гидроксилирования:
 - витамин D-зависимый рахит типа 1;
 - гипопаратиреоз;
 - почечная недостаточность.
 - ✧ Патология ответа органов-мишеней на кальцитриол — витамин D-зависимый рахит типа 2 (наследственный витамин D-резистентный рахит).
- Остеомаляция вследствие дефектов минерализации.
 - ✧ Патология костного матрикса:
 - аксиальная остеомаляция (генерализованное заболевание скелета, связанное с нарушениями минерализации костного матрикса, симптомы — хроническая боль в костях осевого скелета; мужчины более подвержены этому заболеванию, чем женщины, оно может быть семейным);
 - несовершенный остеогенез;
 - несовершенный фиброгенез (спорадическое идиопатическое заболевание, характеризующееся патологией образования костного матрикса);
 - ХПН.

- ◇ Гипофосфатазия — редкое заболевание, характеризующееся низкой активностью ЩФ в крови и костях, остеомаляция и болезни периодонта.
- ◇ Прием ингибиторов минерализации:
 - алюминия;
 - бисфосфонатов;
 - фторидов.
- ◇ Дефицит фосфата:
 - снижение всасывания (прием антацидов);
 - сниженное потребление.
- ◇ Дефекты почечной реабсорбции:
 - первичные:
 - ✓ наследственный гипофосфатемический рахит с гиперкальциурией;
 - ✓ синдром Фанкони — сочетание болезни Вильсона, цистиноза и множественной миеломы;
 - ✓ X-связанный гипофосфатемический рахит (витамин D-резистентный).
 - вторичные:
 - ✓ вторичный гиперпаратиреоз (почечный канальцевый ацидоз типа 1 и нарушения метаболизма витамина D);
 - ✓ онкогенная остеомаляция.

Клиническая картина

- Бессимптомная форма — наличие остеопении (по результатам рентгеновских обследований).
- Манифестная форма — мышечная слабость, диффузные боли в костях и болезненность при пальпации в проекции костей.
 - ◇ Мышечная слабость чаще возникает в проксимальных отделах конечностей, сочетается с мышечной атрофией, гипотонией и дискомфортом при движениях, что приводит к утиной походке.
 - ◇ Для миопатии характерны: высокий уровень ПТГ, гипофосфатемия и низкий уровень кальцитриола. Сходные симптомы наблюдаются и при первичном гиперпаратиреозе.
 - ◇ Костные боли более выражены в пояснично-крестцовой области, костях таза и нижних конечностей. Боли тупые и ломящие, усиливаются при движениях и ношении тяжестей.
 - ◇ Переломы возникают при незначительной травме или без таковой. Наиболее типичные локализации переломов — ребра, кости таза, позвонки и длинные трубчатые кости.
 - ◇ У взрослых деформации скелета — искривление позвоночника; деформации грудной клетки и таза встречаются при тяжелом и длительном течении остеомаляции.

- Характеристика витамин D-зависимого и наследственного витамин D-резистентного рахита (PDDR и HVDDR) представлена в табл. 15-9.

Таблица 15-9. Характеристика витамин D-зависимого (PDDR) и наследственного витамин D-резистентного рахита (HVDDR)

Синдром	Мутантный ген	Содержание в крови					Алопеция
		Ca ²⁺	фосфаты	ПТГ	25(OH)D ₃	1,25(OH) ₂ D ₃	
PDDR	1α-гидроксилазы	↓	↓	↑	Норма	↓	Нет
HVDDR	VDR	↓	↓	↑	Норма	↑	Возможна

Этиология

Дефицит витамина D — основная причина остеомалации; кроме того, ее вызывают гастрэктомия, целиакия, кишечные анастомозы и резекция кишечника, хронический панкреатит и первичный билиарный цирроз, муковисцидоз.

Патогенез

Дефекты минерализации при остеомалации возникают из-за недостатка одного или более необходимых для этого факторов. Достаточная концентрация кальция и фосфатов во внеклеточной жидкости и нормальная активность ЩФ — необходимое условие для поглощения кальция и фосфора костью.

- Наиболее частые причины остеомалации — гипофосфатемия при дефиците витамина D и вторичный гиперпаратиреоз или первичная патология почечных канальцев с потерей фосфора.
- В местах кальцификации необходимо иметь нейтральную среду (нормальный pH). С нарушением pH связана костная патология при хроническом ацидозе (почечном канальцевом ацидозе).
- Качество кальцификации снижается при замедлении минерализации под влиянием некоторых бисфосфонатов, алюминия и особенно при использовании высоких доз фторидов.
- Несовершенный фиброгенез и аксиальная остеомалация — примеры патологического костеобразования, когда, несмотря на нормальную концентрацию в крови кальция и фосфатов и активность ЩФ, не происходит достаточной минерализации.
- Гипофосфатазия — редкое заболевание, отмечают низкую активность ЩФ в сыворотке крови и сниженную минерализацию.

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

- Обращают внимание на длительность заболевания, наличие переломов, не связанных со значительной травмой (особенно ребер, позвонков и длинных трубчатых костей).
- При осмотре выявляют болезненность при пальпации по ходу костей, мышечную слабость в проксимальных отделах конечностей, атрофию мышц, искривление позвоночника, деформации грудной клетки и таза (особенно при длительном течении заболевания).

Лабораторные исследования

Лабораторные показатели для дифференциальной диагностики причин остеомалации представлены в табл. 15-10.

Таблица 15-10. Лабораторные показатели (сыворотки крови) дифференциальной диагностики причин остеомалации

Болезнь или синдром	Лабораторный показатель		
	фосфат	общий кальций	щелочная фосфатаза
Дефицит витамина D с вторичным гиперпаратиреозом	↓	↓ или норма	↑
Состояния, связанные с потерей фосфатов с мочой	↓	Норма	Норма
Метаболический ацидоз	Норма	Норма	Норма
Проксимальный почечный канальцевый ацидоз	↓	Норма	Норма
Гипофосфатазия	Норма	Норма	↓
Несовершенный остеогенез и проксимальная остеомалация	Норма	Норма	Норма
Остеопороз	Норма	Норма	Норма

- Дефицит витамина D (из-за недостатка в пище или в результате мальабсорбции) — чаще всего гипофосфатемия (концентрация кальция в крови на нижней границе нормы или ниже нормы), низкий уровень кальцидиола и увеличенный уровень ПТГ.
- Первичная потеря фосфата — гипофосфатемия в сочетании с увеличенным клиренсом фосфата. Если фосфатурия — часть синдрома Фанкони, то могут наблюдаться и другие канальцевые нарушения: гипоурикемия, аминоацидурия, глюкозурия.
- Почечный канальцевый ацидоз типа I (проксимальный) — гиперхлоремический метаболический ацидоз и гипофосфатемия. В более поздние сроки — потери фосфата и вторичный гиперпаратиреоз вследствие вызванной ацидозом гиперкальциурии.
- Гипофосфатазия — снижение активности ЩФ в сыворотке крови (на фоне нормальной концентрации кальция и фосфата).

- Несовершенный фиброгенез и аксиальная остеомаляция — концентрация кальция, фосфата, активность ЩФ в пределах нормы.

Инструментальные исследования

- Гистоморфометрическое исследование позволяет оценить скорость костеобразования и кальцификации. Для этого применяют двойную тетрациклиновую метку.
 - ✧ Флюоресцирующий тетрациклин откладывается в зоне минерализации. Оценить скорость обновления кости можно, изучая костный биоптат (берут из крыла подвздошной кости после двух курсов приема этого антибиотика, проведенных с интервалом несколько дней): измеряют расстояние между двумя зонами отложения тетрациклина в минерализационном фронте. У здоровых взрослых людей скорость обновления кости — около 1 мкм в день.
 - ✧ При остеомаляции расстояние между двумя тетрациклиновыми метками уменьшается, а также появляется неминерализованный матрикс в виде остеоидной полоски шириной более 15 мкм.
- Рентгенологическое исследование.
 - ✧ Остеопения (снижение МПКТ) и утончение кортикального слоя костей — наиболее частые, но неспецифические симптомы.
 - ✧ Более специфичные проявления.
 - Изменения тел позвонков. Неадекватная минерализация остеоида и рассасывание вторичных трабекул объясняет размытость трабекулярного рисунка тел позвонков (впечатление плохого качества рентгенограммы). При прогрессировании заболевания появляется вогнутость краев вплоть до образования «рыбьих» позвонков — диски становятся большими и двухконтурными. Можно обнаружить компрессионные переломы, но они более характерны для остеопороза.
 - Зоны Лоозера (лоозеровские псевдопереломы, зоны Милкмана–Лоозера, синдром Милкмана) — наиболее характерный рентгенологический симптом остеомаляции — трещины или узкие линии, пропускающие рентгеновские лучи, их края склеротически изменены, а ширина — 2–5 мм. Обычно они располагаются билатерально и симметрично, перпендикулярно кортикальному краю кости.
 - Часто их обнаруживают в области шейки и медиальной части диафиза, около большого вертела бедренной кости, в лонной и седалищной костях, реже — в лопатках, ключицах, ребрах, локтевых и плюсневых костях.

- Псевдопереломы можно обнаружить при сканировании костей, где они проявляются в виде «горячих» пятен.
- ✧ Признаки вторичного гиперпаратиреоза (встречаются редко) — субпериостальная резорбция концевых фаланг, костные кисты и резорбция дистальных отделов трубчатых костей (ключиц, плечевых костей).

Лечение

Цели — устранение дефицита витамина D, гипофосфатемии и гипокальциемии.

Применяют как препараты природного витамина D, так и его активные метаболиты или их аналоги (см. «Синдром гипокальциемии»). Препараты кальция добавляют при дефиците его потребления или всасывания, при гипокальциемии. При гипофосфатемии показаны препараты фосфора, но на практике их редко применяют у взрослых.

- Остеомаляция, связанная с дефицитом потребления витамина D и кальция.
 - ✧ Для оптимизации мышечных функций и поддержания МПК необходимая концентрация в крови $25(\text{OH})\text{D}_3$ не менее 75 нмоль/л (30 нг/мл).
 - ✧ Витамин D — 50 000 МЕ (1,25 мг) в неделю. Возможно применение ударной дозы — 600 000 МЕ (15 мг) однократно, внутримышечно или внутрь.
 - ✧ Кальций — до 2000 мг в неделю.
 - ✧ Иногда применяют кальцитриол или альфакальцидол, но они не имеют преимуществ при лечении этой формы остеомаляции.
- Дефицит витамина D, связанный с синдромом мальабсорбции: альфакальцидол или кальцитриол в дозах, не вызывающих гиперкальциемию и гиперкальциурию (1–2 мкг/сут).
- Остеомаляция на фоне гипопаратиреоза и псевдогипопаратиреоза: альфакальцидол или кальцитриол (1–2 мкг/сут).
- ХПН и почечный канальцевый ацидоз: альфакальцидол или кальцитриол, дозу подбирают индивидуально (начинают с 0,25 мкг/сут) под контролем содержания ионизированного кальция и фосфора в крови.
- Лекарственно-обусловленная остеомаляция.
 - ✧ Противосудорожные препараты:
 - витамин D — 4000 МЕ (100 мкг) ежедневно;
 - альфакальцидол или кальцитриол — 1–2 мкг постоянно.
 - ✧ Колестирамин (снижает всасывание кальция и витамина D в кишечнике) вызывает остеомаляцию (как при синдроме мальабсорбции). Препарат отменяют и назначают альфакальцидол или кальцитриол.

- Остеомаляция вследствие применения защитных кремов от солнца: лечение как при пищевом дефиците витамина D и обязательная инсоляция (10–20 мин/сут).
- Витамин D-зависимый и наследственный витамин D-резистентный рахит (PDDR и HVDDR).
 - ✦ Постоянная терапия активными метаболитами витамина D или их аналогами в дозах 1–3 мкг/сут при PDDR, а при HVDDR — в больших дозах.
 - ✦ Инфузии препаратов кальция (иногда) для коррекции нарушенного всасывания кальция в условиях резистентности к витамину D.
- X-сцепленный гипофосфатемический рахит (витамин D-резистентный).
 - ✦ Фосфаты внутрь — 40 мг на кг массы тела, доза может быть доведена до 100 мг/кг в день, но не более 3 г элементарного фосфора в день (для коррекции канальцевых потерь фосфатов).
 - ✦ Кальцитриол — 25–70 нг/кг массы тела в день (суточную дозу делят на два приема).
- Аксиальная остеомаляция, гипофосфатазия — эффективного лечения нет.

БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА

Болезнь Педжета костей (деформирующие остеит, остеоидострофия) — хроническое локализованное заболевание скелета, характеризующееся нарушением костного ремоделирования, формированием в костях очагов повышенной резорбции и последующим замещением их избыточным количеством неполноценной кости.

Коды МКБ-10

- M88. Болезнь Педжета (костей) (деформирующий остеит).
- M88.0. Поражение черепа при болезни Педжета.
- M88.8. Поражение других костей при болезни Педжета.
- M88.9. Болезнь (костей) Педжета неуточненная.

Этиология

Природа заболевания не установлена, изучается роль генетических факторов и вирусной инфекции.

Патогенез

В ранней фазе болезни преобладает остеокластическая костная резорбция. Это происходит вследствие появления аномальных остеокластов. Они крупнее, чем нормальные клетки, и содержат значительно больше ядер (до 100 на клетку). В рентгенологической картине преобладают литические клиновидные или дискообразные поля в длинных трубчатых костях или очаги остеопороза

в черепе. В ответ на резко увеличенную резорбцию костной ткани происходит усиленное образование новой кости, но образуется неполноценная кость, коллагеновые фибриллы которой расположены хаотично (так называемая мозаичная волокнистая кость). Костный мозг инфильтрирован фиброзной тканью и многочисленными кровеносными сосудами, что приводит к гиперваскуляризации кости. Костный матрикс, как правило, минерализован, но в областях поражения встречаются и слабоминерализованные участки. Со временем участки с повышенным количеством костных клеток могут уменьшаться вследствие замещения участками склероза.

Клиническая картина

Доклиническая стадия. При биохимическом анализе крови, выполненном по различным поводам, можно обнаружить повышение активности ЩФ.

Клиническая стадия. Отличается выраженным разнообразием и развивается у 10% пациентов. Различают моно- и полиоссальную формы. Поражение костей при полиоссальной форме чаще асимметрично. Наиболее часто поражаются тазовые, бедренные, большеберцовые кости, позвонки и череп.

Симптомы и осложнения

- Боль в костях. При поражении позвонков боль в спине трудно дифференцируется с другими заболеваниями.
- Деформации костей.
 - ✦ Вблизи очагов поражения могут определяться припухлость, покраснение и местное повышение температуры кожи.
 - ✦ При поражении костей свода черепа характерно увеличение размеров головы (с деформацией или без нее), могут беспокоить головные боли.
- Вторичный остеопороз суставов, прилежащих к патологическому очагу.
- Переломы костей.
- Неопластическая дезорганизация и малигнизация пораженных участков костей (редкое осложнение).
- Неврологические осложнения и глухота (вследствие сдавления нервной ткани разросшимися участками кости).

Диагностика

Особенное внимание необходимо уделять пожилым больным с необъяснимыми болями в костях и суставах. Для исключения болезни Педжета в этих случаях рекомендуют выполнить рентгенографию костей и исследование активности ЩФ в сыворотке крови.

Болезнь Педжета следует исключать у больных с необъяснимым повышением активности ЩФ в сыворотке крови, а также

при обнаружении специфической картины поражения костей при рентгенологическом исследовании.

Анамнез

Обращают внимание:

- на заболевания с подобными болезнями Педжета симптомами у родственников;
- подагру, псевдоподагру, артриты в анамнезе;
- жалобы на увеличение размеров головы, головные боли, снижение слуха.

Физикальное обследование

Необходимо обратить внимание на местное повышение температуры кожи, болезненность, припухлость или деформации в области периферических костей или черепа, позвоночника.

Лабораторные исследования

Отмечают повышение:

- активности общей ЩФ в сыворотке крови и/или ее костной фракции;
- содержания С- и N-телопептидов в крови;
- экскреции с мочой оксипролина, пиридинолина, дезокси-пиридинолина, N-телопептида.

Инструментальные исследования

Рентгенография

- На краниограммах наблюдают увеличение размеров, характерную «ватную» структуру костей свода черепа, признаки повышения внутричерепного давления.
- В трубчатых костях и костях таза — увеличение и расширение костей, утолщение кортикального слоя, грубая трабекулярная перестройка, поля лизиса и склероза, деформации костей и патологические переломы. Редко — саркоматозные изменения пораженных участков.

Сканирование скелета с технецием — наиболее чувствительный метод выявления очагов высокого костного обмена при болезни Педжета. Сканографическая картина неспецифична, она может быть сходна с таковой при костных метастазах, но при установлении диагноза сканирование костей в динамике может быть полезно для оценки эффективности лечения.

КТ и МРТ — необязательные методы при установлении диагноза болезни Педжета. КТ полезна при оценке переломов, когда рентгенография не дает четкого ответа об их наличии. МРТ необходима при подозрении на малигнизацию педжетоидных повреждений, уточнении поражения окружающих мягких тканей.

Дифференциальная диагностика

Проводят с костными метастазами, гиперпаратиреозом, остеопорозом, подагрой, артритами и с акромегалией (при изолированном поражении костей черепа).

Лечение

Цели

- Подавление активности остеокластов, снижение костной резорбции.
- Устранение болевого синдрома.
- Предупреждение развития новых деформаций костей и осложнений заболевания (переломов, неврологических нарушений).

Показания к госпитализации

- Осложнения заболевания (переломы, обострение артритов).
- Необходимость хирургических вмешательств.

Немедикаментозное лечение

По показаниям — ортезы, разгрузка пораженной конечности в периоды обострения заболевания.

Медикаментозное лечение

Патогенетическая терапия — длительное применение антирезорбтивных препаратов. Диагностический критерий ремиссии заболевания — стойкая нормализация активности ЩФ (и/или ее костной фракции) в сыворотке крови.

- Препараты первой линии — азотсодержащие бисфосфонаты. Пациентам, принимающим бисфосфонаты, необходимо дополнительно назначить 500–1000 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D ежедневно.
 - ◇ Алендроновая кислота (например, фосамакс[▲] — 40 мг ежедневно внутрь).
 - ◇ Ризедроновая кислота[®] (актонель[▲] — 30 мг ежедневно внутрь).
 - ◇ Памидроновая кислота (например, аредиа[▲] — внутривенная инфузия 30–60 мг в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или в 500 мл 5% раствора глюкозы в течение 4 ч 3 дня подряд, 1 курс в 2–3 мес). Пациентам со средней тяжестью болезни и при тяжелом течении требуется 2–4 инъекции с повторением курса через 3 мес. Однако появились сообщения о развитии вторичной резистентности при повторных курсах лечения.
 - ◇ Золедроновая кислота (например, акласта[▲] — 5 мг, капельная инфузия в течение 15 мин 1 раз в 6 мес. Золедроновая кислота в настоящее время — самый эффективный препарат для лечения болезни Педжета).
- Препарат второй линии — кальцитонин (например, миакальцик[▲]), инъекционная форма в дозе 100 МЕ ежедневно. У многих пациентов возникает устойчивость к проводимому лечению вследствие образования нейтрализующих антител или уменьшения (по принципу отрицательной обратной связи) количества кальцитониновых рецепторов на остеокластах.

Симптоматическая терапия болей в костях и суставах включает применение НПВС, анальгетиков.

Хирургическое лечение

Проводят при патологических переломах и необходимости их коррекции, при выраженных артрозах — эндопротезирование суставов. Изредка выполняют остеотомию для исправления деформаций большеберцовой кости. Нейрохирургические вмешательства на позвоночнике применяют при сдавлении спинного мозга пораженными позвонками.

Дальнейшее ведение

При достижении ремиссии (уменьшении болей, отсутствии новых очагов и деформаций, нормализации активности ЩФ):

- клиническое наблюдение;
- контроль активности ЩФ в сыворотке крови (1 раз в 3–6 мес);
- рентгенологический контроль (ежегодно, а при стойкой ремиссии — 1 раз в 3 года).

При рецидиве заболевания — повторные курсы лечения.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Синдром Олбрайта, болезнь Реклингхаузена, фиброзно-кистозная остеодистрофия, паратиреоидная остеодистрофия, первичный гиперпаратиреоз — первичное заболевание околощитовидных желез, проявляющееся гиперпродукцией ПТГ и поражением костной системы и/или внутренних органов (в первую очередь, почек и ЖКТ).

Код МКБ-10

E21.0. Первичный гиперпаратиреоз.

Скрининг

Исследование уровня кальция и ПТГ необходимо проводить:

- при выявлении повышения содержания кальция и фосфора в крови;
- любых метаболических нарушениях костной системы;
- частых нетравматических переломах;
- рецидивирующей мочекаменной болезни;
- частом рецидивировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- диарее, аритмиях и длительных психоневрологических расстройствах;
- синдроме МЭН у пациентов и их родственников 1-й линии;
- выявлении рака околощитовидной железы (целесообразно обследовать родственников пациентов для исключения семейной формы, а также по возможности провести им генетические исследования).

Классификация

Клинические формы:

- бессимптомная;
- малосимптомная;
- манифестная;
- костная;
- висцеральная;
- смешанная;
- гиперкальциемический криз.

Этиология

Причинами первичного поражения околощитовидных желез могут быть:

- солитарная аденома околощитовидной железы;
- множественные аденомы;
- карцинома околощитовидных желез;
- гиперплазия околощитовидных желез;
- первичный гиперпаратиреоз в рамках синдрома МЭН 1 (синдром Вермера) и МЭН 2 (синдром Сиппла).

У части пациентов выявляют зависимость от воздействия ионизирующего излучения, длительного приема литиевых препаратов или генетические мутации в рамках синдрома МЭН 1.

Патогенез

В результате дефекта порог чувствительности кальцийчувствительных рецепторов опухолевых и гиперплазированных клеток околощитовидных желез к кальцию по сравнению с физиологической регуляцией снижен или полностью отсутствует. В результате усиливается продукция ПТГ.

Влияние избыточного ПТГ на различные органы приводит к следующим изменениям.

- В почках снижается порог реабсорбции фосфатов (возникает фосфатурия) — канальцевая реабсорбция кальция усиливается, но этот эффект ПТГ нивелируется повышенной клубочковой фильтрацией кальция вследствие гиперкальциемии, поэтому экскреция кальция с мочой тоже увеличивается. Повышенное содержание ПТГ и гипофосфатемия стимулируют синтез кальцитриола в почечных канальцах. Под его влиянием стимулируется всасывание кальция в кишечнике, что еще больше усиливает гиперкальциемию. Гиперкальциурия повреждает эпителий почечных канальцев и способствует образованию камней. Гиперкальциемия и гиперкальциурия могут приводить к нефрокальцинозу — отложению солей кальция в почечной паренхиме и снижению функций почек. Помимо этого в результате нечувствительности почечных канальцев к АДГ вследствие массивной гиперкальциурии нарушается почечная реабсорбция воды и могут развиваться полиурия и полидипсия, гипоиозостенурия (инсипидарный синдром).

- В костях происходит ускорение как костной резорбции, так и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания, что приводит к генерализованному остеопорозу и остеодистрофии, вымыванию кальция из костного депо и усилению гиперкальциемии. В результате наблюдают снижение МПКТ различной степени выраженности, нарушение микроархитектоники кости, приводящие к повышению ее хрупкости и возникновению патологических периферических переломов при минимальной нагрузке. Наблюдают усиление субпериостальной резорбции, фиксируемой на рентгенограммах кистей. Возможны педжетоидные изменения, когда компактный слой кости не истончен, а неравномерно утолщен. Развиваются фиброзно-кистозная дисплазия, деформирующий остеоартроз и хондрокальциноз.
- В ЖКТ под действием ПТГ усиливается продукция соляной кислоты и пепсина, под действием гиперкальциемии — кальцификация тканей и сосудов органов ЖКТ, что приводит к развитию различных их поражений.
- Влияние гиперкальциемии на ЦНС проявляется в виде развития депрессивных или эйфорических состояний различной степени выраженности вплоть до имитации психических заболеваний. При умеренном влиянии развиваются анорексия, апатия.

Клиническая картина

Основные проявления — костные и нефрологические нарушения, однако спектр поражения органов и систем гораздо шире.

- Костно-мышечная система:
 - ✦ боли в костях, деформация костей, патологические переломы, подагра, псевдоподагра с преобладанием поражений запястных и голеностопных суставов;
 - ✦ мышечная слабость, особенно в конечностях, атрофия мышц;
 - ✦ фиброзно-кистозный остеоит, гигантоклеточные опухоли, бурые кисты, эпюлиды (5–10% случаев) — характеризуются местным увеличением резорбтивных полостей, повышением воздушности кости;
 - ✦ снижение МПКТ различной степени выраженности, нарушение микроархитектоники кости, возникновение нетравматических периферических переломов при минимальной нагрузке;
 - ✦ при тяжелых формах — различные корешковые нарушения, парестезии, паралич мышц тазового пояса;
 - ✦ при возникновении гиперпаратиреоза в молодом возрасте — формирование килевидной грудной клетки, деформация ребер и позвоночника, недостаточная длина трубчатых костей, формирование увеличенных зубных альвеол и расшатывание зубов.

- Почки: кальциурия (50%), рецидивирующий нефролитиаз (15-20%), нефрокальциноз, нарушение функций почек вплоть до ХПН.
- Гастроэнтерологические нарушения: рецидивирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, поражения ПЖ (хронический панкреатит, панкреокалькулез, панкреокальциноз).
- Диспепсические расстройства: анорексия, тошнота, рвота, запоры, похудание.
- Кальцификация органов сердечно-сосудистой системы с развитием поражения сердечных клапанов, коронарных сосудов, сосудов глаз (катаракта), мозга и т.п.
- Изменения психики: депрессия, сонливость, снижение памяти.
- Инсипидарный синдром: полидипсия, полиурия, никтурия.
- Нарушения сердечно-сосудистой системы: АГ, нарушения сердечного ритма.
- Гиперурикемия, подагра, псевдоподагра с отложением пирофосфатных кристаллов в суставах, хондрокальциноз с преобладанием поражений запястных и голеностопных суставов (ревматологическая симптоматика).

Выделяют несколько вариантов течения первичного гиперпаратиреоза.

- Бессимптомное — отсутствие клинических проявлений, случайно обнаруживают умеренное повышение концентрации кальция в крови и ПТГ. При прицельном обследовании обнаруживают объемное образование околощитовидной железы либо ее гиперплазию и в ряде случаев незначительную остеопению.
- Малосимптомное (мягкое) (30–40% случаев) — умеренная выраженность клинических проявлений на фоне незначительно повышенного содержания кальция и ПТГ, остеопения либо остеопороз без переломов, нетяжелые, вялотекущие висцеральные нарушения, гиперплазия либо аденома околощитовидных желез.
- Манифестный гиперпаратиреоз — яркая клиническая картина с преобладанием тех или иных симптомов, различают:
 - ◇ костную форму (преимущественное поражение костно-мышечной системы);
 - ◇ висцеральную форму (с преимущественным поражением почек, ЖКТ или нервно-психической сферы);
 - ◇ смешанную форму (включает клинические проявления костных и висцеральных нарушений);
 - ◇ гиперкальциемический криз.

Гиперкальциемический криз

Осложнение тяжелого гиперпаратиреоза, возникающее на фоне резкого повышения содержания кальция в крови при инфекционных заболеваниях, переломах, длительной иммобилизации,

беременности, приеме антацидных средств. Криз характеризуется внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы.

Диагностика

Анамнез

Необходимо уточнить наличие частых, неадекватных нагрузке и плохо консолидирующихся переломов, рецидивирующей мочекаменной болезни, рецидивирующих нарушений ЖКТ, депрессивных состояний, полиурии, полидипсии.

Физикальное обследование

Отмечают мышечную слабость, формирование утиной походки. Следует обратить внимание на деформации скелета, костные разрастания в области костей лицевого черепа, крупных суставов, трубчатых костей. При тяжелом повреждении почек и развитии ХПН отмечают вялость, бледность (с серым оттенком) кожных покровов. При значительной выраженности гиперкальциемии могут отмечаться характерные признаки (см. «Синдром гиперкальциемии»).

Лабораторные исследования

- Общий анализ крови (могут быть признаки воспаления при присоединении инфекции мочеполового тракта на фоне мочекаменной болезни).
- Общий анализ мочи.
- Биохимический анализ крови: исследование содержания общего и/или ионизированного (более информативно) кальция (повышение выше физиологических значений), фосфора (гипофосфатемия $<0,7$ ммоль/л), ЩФ (повышение активности в 1,5–5 раз вследствие активности костного ремоделирования), креатинина, мочевины, мочевой кислоты. Исследование содержания ионизированного кальция менее подвергнуто возрастным и половым влияниям, менее зависимо от содержания альбумина в сыворотке крови.
- Исследование содержания кальция и фосфора в моче — в большинстве случаев гипер-, нормокальциурия (>10 ммоль/сут, или 250 мг/сут у женщин и 300 мг/сут у мужчин), гиперфосфатурия, повышение экскреции цАМФ с мочой. Обычно это сопровождается выявлением оксалатных камней.
- Исследование маркеров костного ремоделирования в крови — содержание остеокальцина и С-термального гемопептида коллагена I типа (СТх) в сыворотке крови (повышение в 1,5–20 раз).
- Исследование маркеров костного ремоделирования в моче — экскреция оксипролина (повышенная).
- При признаках инсипидарного синдрома (полиурии, полидипсии, гипоизостенурии) — определение диуреза, исследование мочи по Зимницкому.

Инструментальные исследования

- Рентгенологическое исследование различных костей — признаки субпериостальной резорбции (особенно характерны для фаланг пальцев кисти) и акроостеолиз концевых фаланг, описываемый как «обсосанные пальцы».
- В костях таза, проксимальных отделах различных трубчатых, пяточных костей в тяжелых случаях при длительно существующем гиперпаратиреозе выявляют очаги просветления — кисты (при слиянии — рисунок крупнопузырчатой мыльной пены), деструкцию головки бедренной кости. Отличительная особенность костных поражений при гиперпаратиреозе — выраженные различия в поражении кортикальной и губчатой костной ткани. Выявляют признаки диффузной остеопении и истончение кортикального слоя с расширением костномозгового канала в результате повышения эндостальной резорбции.
- Остеоденситометрия. Необходима денситометрия дистального отдела лучевой кости, так как эта область подвергается патологическому действию ПТГ в первую очередь.
- УЗИ околощитовидных желез информативно в 50–99% случаев в зависимости от квалификации специалиста и размера железы.
- УЗИ почек.
- Эзофагогастродуоденоскопия — обязательное исследование даже при отсутствии явных клинических проявлений.
- КТ органов шеи с контрастированием — информативность метода высока, но влечет большую радиационную нагрузку, требуется введение контраста. При подозрении на атипичное расположение паратиромы (чаще загрудинное) целесообразна мультиспиральная КТ органов шеи и средостения.
- МРТ околощитовидных желез высокоинформативна, но возникают затруднения при интратиреоидном расположении парааденом, имеет высокую стоимость и длительность исследования.
- Сцинтиграфия с таллием-технецием, селен-метионином или технетрилом (МИБИ) характеризуется наименьшей лучевой нагрузкой и большей чувствительностью.
- Пункционная биопсия выявленного образования под контролем УЗИ.
- Инвазивные методы диагностики образований околощитовидных желез (используют при трудностях топической диагностики, отсутствии визуализации околощитовидных желез в местах типичного расположения) — селективная ангиография, флебография, лимфография, селективное и неселективное взятие крови при ангиографии с определением концентрации ПТГ.
- Интраоперационные методы — введение красителей, определение плотности удаленной ткани (в случае неудачной ревизии или при рецидиве).

Лечение

Цели

- Нормализация или снижение содержания кальция и ПТГ в крови.
- Ликвидация и/или предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений гиперпаратиреоза.

Показания к госпитализации

Необходимость оперативного лечения или компенсации выраженной гиперкальциемии у неоперабельных пациентов.

Медикаментозное лечение

При мягкой или бессимптомной форме гиперпаратиреоза у пациентов старшего возраста часто применяют консервативную тактику ведения. Пациент находится под наблюдением врача в течение 12–24 мес, результаты ежегодного обследования об активности процесса и необходимости лечения. Бессимптомный первичный гиперпаратиреоз при небольшом размере образования околощитовидной железы требует динамического наблюдения без дополнительных средств лечения.

Медикаментозное лечение назначают:

- при легких костных нарушениях и незначительной гиперлибо нормокальциемии;
- отсутствии ремиссии гиперпаратиреоза после оперативного лечения;
- манифестном гиперпаратиреозе, но при противопоказаниях к оперативному лечению или отказе пациента.

Основная группа препаратов для консервативного лечения гиперпаратиреоза — бисфосфонаты. Они не снижают концентрацию ПТГ, но предотвращают развитие новых переломов и снижают содержание кальция в крови.

Применяют:

- пролонгированные препараты внутрь: алендроновую кислоту в дозе 70 мг 1 раз в неделю, ибандроновую кислоту 150 мг 1 раз в месяц;
- препарат для внутривенного введения: памидроновую кислоту однократно внутривенно капельно в дозе 15–90 мг, инфузия 4–6 ч 1 раз в 4–6 нед 2–5 лет.

Кальцитонин — непосредственный антагонист ПТГ, и его применение в ряде случаев позволяет снизить концентрацию кальция в крови до физиологических величин и предотвратить дальнейшее повышение концентрации ПТГ. Кальцитонин назначают по 200 МЕ в нос ежедневно или в дозе 100 МЕ внутримышечно через день.

При легком течении гиперпаратиреоза у женщин постменопаузального возраста достаточным остеопротективным эффектом может обладать эстроген-гестагенная ЗГТ.

В последнее время появился новый класс препаратов — кальцимитетики (цинакальцет[®] — от 30 до 50 мг/сут), которые существенно подавляют уровень ПТГ у пациентов с первичным и

вторичным гиперпаратиреозом за счет увеличения чувствительности кальцийчувствительных рецепторов на клетках околощитовидных желез и приводят к нормализации уровня кальция в крови. В настоящее время препарат проходит процедуру регистрации в России.

Медикаментозную терапию в случае рака околощитовидных желез проводят при невозможности оперативного лечения, она заключается в организации форсированного диуреза с введением кальцимитетиков и бисфосфонатов для внутривенного введения (памидроновой, золедроновой кислот). Химиотерапия дакарбазином, циклофосфамидом иногда позволяет снижать содержание кальция в крови на 3–13 мес.

Хирургическое лечение

Паратиреоидэктомиа показана при первичном гиперпаратиреозе, который проявляется клинически и при котором с помощью инструментальных методов исследования выявляют признаки поражения органов-мишеней. Существуют хирургическая и нехирургическая паратиреоидэктомиа. Нехирургическая заключается в чрескожном введении этанола или кальцитриола под контролем УЗИ. Как первичный вариант хирургического лечения склеротерапия признана малоэффективной, однако при тяжелой сопутствующей патологии (при невозможности хирургического вмешательства) и рецидивирующем гиперпаратиреозе, когда повторные операции сопряжены с высокой вероятностью интраоперационных осложнений, склерозирующие процедуры можно рассматривать как альтернативу хирургическому вмешательству.

Абсолютные показания к оперативному лечению — наличие у пациента одного или нескольких из следующих признаков (Мировой консенсус, 2002).

- Возраст менее 50 лет.
- Невозможность длительного наблюдения под контролем врача.
- Превышение содержания общего кальция в крови более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) относительно верхней границы нормы.
- Экскреция кальция с мочой за сутки более 400 мг при обычном рационе.
- Снижение уровня креатинина более чем на 30%.
- Осложнения первичного гиперпаратиреоза, такие как нефрокальциноз, остеопороз не более 2,5 SD по Т-критерию в позвоночнике, проксимальном отделе бедренной либо лучевой кости или тяжелые психоневрологические нарушения.
- Рак околощитовидных желез.

Послеоперационное ведение пациентов требует в случае развития гипокальциемии восполнения недостатка кальция за счет введения его препаратов и препаратов витамина D и его активных метаболитов: кальций — 1,5–3,0 г, дигидротрахистерол — 5–20 капель 2–3 раза в день, альфакальцидол — 1–3 мкг/сут.

При выраженной гипокальциемии: кальция глюконат — 80 мл на 150 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно ежедневно. Целесообразен контроль содержания кальция в крови первую неделю после операции ежедневно.

Дальнейшее ведение

Пациентам с легким течением заболевания на фоне приема бисфосфанатов показаны определение содержания кальция в крови 1 раз в 3 мес, ПТГ — 1 раз в 6 мес и остеоденситометрия 1 раз в 12 мес.

После оперативного лечения (выписки из стационара) показаны контроль содержания кальция в крови в течение первого месяца 1 раз в неделю, затем в течение полугода 1 раз в месяц, затем в течение полугода 1 раз в 2 мес; контроль содержания креатинина, фосфора, ЩФ в крови в течение первых 3 мес 1 раз в месяц, затем в течение года 1 раз в 3 мес; определение концентрации ПТГ 1 раз в 6 мес, остеоденситометрия, УЗИ околощитовидных желез и почек — 1 раз в 6–12 мес.

Динамическое наблюдение пациентов с манифестным гиперпаратиреозом на фоне медикаментозного лечения предполагает контроль содержания кальция, креатинина, фосфора, ЩФ в крови 1 раз в 3–6 мес, ПТГ — 1 раз в 6 мес, остеоденситометрию (лучевой кости, бедра, позвонков), УЗИ околощитовидных желез и почек — 1 раз в 12 мес.

Репродуктивная эндокринология

СИНДРОМ АМЕНОРЕИ

Аменорея — клинический синдром, который характеризуется отсутствием менструаций более 6 мес. Аменорея — неспецифический клинический признак и может быть проявлением совершенно разных заболеваний.

Классификация

- Первичная аменорея — полное отсутствие самостоятельных менструаций к 16-летнему возрасту.
- Вторичная аменорея — задержка менструации более чем на 6 мес при ранее имевшихся спонтанных или вызванных приемом препаратов (индуцированных) менструациях.
- Задержки менструаций менее 6 мес носят название олигоменореи (<9 раз в год), скудные менструации — опсоменореи.
- Физиологическую аменорею наблюдают у девочек в препубертате, у женщин — во время беременности и в постменопаузе. Патологическую сущность аменореи наиболее точно передает термин «гипогонадизм», но он слишком сложен для большинства врачей и пациенток. Аменорея не относится к неотложным состояниям, но длительный дефицит эстрогенов приводит к формированию ассоциированной патологии.

В зависимости от уровня гонадотропинов гипогонадизм (аменорею) подразделяют на гипергонадотропный (ФСГ >30 ЕД/л), нормогонадотропный (ФСГ — 1,6–16 ЕД/л) и гипогонадотропный (ФСГ <1,6 ЕД/л).

Коды МКБ-10

Q50.0. Врожденное отсутствие яичника.

N91.1. Вторичная аменорея.

Этиология

Наиболее распространенная причина аменореи — преждевременная недостаточность яичников (синдром резистентных истощенных яичников, *Savage*-синдром).

Синдром Шерешевского–Тернера как одна из причин аменореи встречается у 1:2500 новорожденных девочек.

Большинство заболеваний могут быть причиной как первичной, так и вторичной аменореи: при синдроме Шерешевского–Тернера у 95% пациентов наблюдают первичную аменорею, но 5% девочек имеют спонтанный пубертат и менструальный цикл. Для СПКЯ типична олигоменорея, и только у 0,3% пациенток манифестация заболевания начинается с первичной аменореи.

Наиболее распространенные причины первичной аменореи

- Синдром Шерешевского–Тернера.
- Дисгенезия гонад.
- Гипопитуитаризм врожденный.
- Опухоли ЦНС.
- Пороки развития репродуктивной системы (синдром Рокитанского–Кюстнера).

Наиболее распространенные причины вторичной аменореи

- СПНЯ.
- Дефицит массы тела или морбидное ожирение.
- Синдром поликистозных яичников.
- Гипопитуитаризм приобретенный.
- Неклассическая форма ВДКН.
- Декомпенсированные эндокринные заболевания.

Патогенез

Патогенез первичной аменореи

Для развития яичников необходимы две половые X-хромосомы, то есть женский кариотип — 46 XX. В ходе мейотического деления половых клеток возможно возникновение аномального набора половых хромосом. При слиянии таких половых клеток в оплодотворенную яйцеклетку попадает патологический набор хромосом. Хромосомные дефекты могут быть количественными: отсутствие одной хромосомы (моносомия 45 X), удвоение или утроение количества хромосом (47 XXX или 47 XXУ-полисомия). Возможно образование мозаичных наборов хромосом, когда клоны клеток имеют различный набор хромосом. В результате неправильного морфофункционального развития яичники не могут продуцировать половые стероиды. Дефицит эстрогенов по принципу обратной связи приводит к повышению синтеза гонадотропинов, поэтому эта аменорея гипергонадотропная. Кроме того, в X-хромосоме находятся гены, детерминирующие не только половое, но и соматическое развитие. Возможны различные клинические формы дисгенезии гонад.

Клиническая картина

Для аменореи любого генеза типичны отсутствие менструаций и бесплодие. Первичная аменорея не сопровождается вазомоторными проявлениями. При вторичной аменорее у 70–80% пациен-

ток возникают вазомоторные нарушения, снижение настроения и либидо, диспареуния. При ряде заболеваний наблюдают специфические клинические симптомы: галакторею при гиперпролактинемии, низкорослость и характерную внешность при синдроме Шерешевского–Тернера, гирсутизм при андрогенпродуцирующих опухолях.

Диагностика

Обследованию в целях уточнения причины первичной аменореи подлежат пациентки при наличии следующих признаков:

- при отсутствии менструаций после достижения 16 лет у пациенток нормального роста и при нормальном развитии ВПП;
- отсутствии признаков полового созревания (молочных желез, полового оволосения) в возрасте 14 лет и старше;
- отсутствии менархе в течение 3 лет и более от начала появления и развития ВПП;
- несоответствии показателей роста и массы тела хронологическому возрасту (или несоответствии биологического возраста календарному).

При диагностике заболевания, которое является причиной первичной аменореи, проводят кариотипирование (обязательное исследование в целях исключения синдромов Шерешевского–Тернера, Кальмана, тестикулярной феминизации, дисгенезии гонад) и в любом случае — гормональные тесты и УЗИ органов малого таза (табл. 16-1).

Таблица 16-1. Результаты кариотипирования при некоторых генетических заболеваниях

Заболевание, синдром	Кариотип	Типичные особенности
Синдром Шерешевского–Тернера	45 XO, или мозаицизм	Низкорослость, короткая шея, другие стигмы дисэмбриогенеза. Лечение с 7–9 лет гормоном роста, с 12 лет — индукция пубертата E_2
Синдром Кальмана	46 XX, 46 XY	Гипогонадотропный гипогонадизм вследствие дефицита гонадотропин-рилизинг-гормона и аносмия
Дисгенезия гонад	46 XX, 46 XY	Варианты довольно разнообразны (чистая агенезия гонад, истинный гермафродитизм)
Синдром тестикулярной феминизации (Морриса)	46 XY	Нечувствительность к андрогенам периферических тканей вследствие мутации гена рецептора к андрогенам. Формируются женский фенотип и влагилице, половое оволосение и матка отсутствуют, в малом тазу или в паховых каналах — тестикулы

При гормональном анализе необходима оценка функции ЩЖ (содержание ТТГ), уровня пролактина и гонадотропинов (ФСГ, ЛГ). Как нарушения функции ЩЖ, так и гиперпролактинемия (гиперпролактинемический гипогонадизм) могут быть причиной вторичной (крайне редко — первичной) аменореи. При гиперпро-

лактинемии требуется визуализация структур гипофиза с помощью МРТ.

При низком содержании гонадотропинов (гипогонадотропном гипогонадизме) проводят визуализацию гипофиза с помощью МРТ и пробу с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (бусерелином, декапептил-дейли). Синдром Шихена — редкий случай некроза гипофиза вследствие массивного послеродового кровотечения с формированием пангипопитуитаризма. Гипергонадотропный гипогонадизм свидетельствует об истощении фолликулярного пула и практически всегда (за исключением СПНЯ) — о необратимом характере гипогонадизма.

При СПНЯ возможно не только спонтанное восстановление овуляции, но и наступление беременности у 5–10% женщин, иногда много лет спустя после манифестации заболевания. Точку отсчета (*cut-off*), когда длительная гипергонадотропная аменорея становится необратимой, определить невозможно.

При СПНЯ необходимы генетические исследования: у 2,4–13% женщин моложе 30 лет выявляют аномалии кариотипа, премутацию FRAХА (аномальное метилирование гена *FMR1*) имеют 6% женщин с преждевременным истощением яичников и нормальным кариотипом (46 XX) и 14% пациенток с семейной агрегацией преждевременной недостаточности яичников. Преждевременная недостаточность яичников может быть ассоциирована с аутоиммунными заболеваниями: приблизительно у 20% женщин развивается гипотиреоз и у 4% — первичная ХНН.

Исключительно редкими причинами гипергонадотропной аменореи являются: дефицит P450c17 (ферментная недостаточность частично блокирует стероидогенез в надпочечниках и яичниках, клинически проявляясь задержкой полового развития, гипертензией и гипокалиемией при высоком уровне прогестерона), злокачественные опухоли (рак легких), мутации генов, кодирующих ФСГ и ЛГ (маркер — диссоциация между низким уровнем одного и высоким другого гонадотропина), исход аутоиммунного оофориата.

Ановуляция и нормогонадотропная аменорея могут быть следствием СПКЯ или любых декомпенсированных эндокринных заболеваний, а также аномалий развития производных мюллеровых ходов: синдрома Рокитанского–Кюстнера (аплазии матки), атрезии гимена, влагалища и цервикального канала. У всех пациенток — кариотип 46 XX. Яичники функционируют нормально, что подтверждается правильным и своевременным развитием женских ВПП. При наличии матки и функционирующем эндометрии в период менструаций выше уровня атрезии начинает скапливаться кровь, приводя к выраженному болевому синдрому и формированию гематокольпоса, гематометры и гематоперитонеума. Диагностику проводят с помощью визуализирующих методик (УЗИ, МРТ), гистероскопии и диагностической лапароскопии.

Довольно редкая причина вторичной аменореи — синдром Ашермана — образование синехий в полости матки после деструкции эндометрия (внутриматочных вмешательств, эндометрита). Эндокринных нарушений не выявляют. Визуализацию синехий проводят с помощью УЗИ. Вторичная аменорея может быть следствием гибели фолликулов после облучения или приема химиотерапевтических препаратов (эффект дозозависим). Нарушения пищевого поведения, приводящие к дефициту массы тела (нервной анорексии) или ожирению (булимии), высокие физические нагрузки (аменорея спортсменок) могут привести к аменорее.

Аменорея после отмены оральных контрацептивов наблюдалась ранее при использовании высокодозированных контрацептивных препаратов, в настоящее время клинического значения не имеет.

Первичная аменорея с большей степенью вероятности обусловлена генетическими аномалиями и врожденными пороками развития, вторичная — результат приобретенных заболеваний.

Физикальное обследование

При осмотре необходимо обращать внимание на соответствие полового развития возрасту, росту и массы тела (нарушения пищевого поведения).

Лабораторные исследования

Кариотипирование проводят всем пациенткам с первичной аменореей. См. табл. 16-2 и 16-3.

Таблица 16-2. Гонадотропины и половые стероиды при некоторых генетических заболеваниях, связанных с аномалиями половых хромосом

Заболевание, синдром	Кариотип	ФСГ	Тест	E ₂
Синдром Шерешевского–Тернера	45 XO, или мозаицизм	Повышен	Нормален	Низкий
Синдром Кальмана	46 XX, 46 XY	Снижен	Нормален	Низкий
Дисгенезия гонад	46 XX, 46 XY	Повышен	Нормален	Низкий
Синдром тестикулярной феминизации (Морриса)	46 XY	Нормален	Резко повышен	Низкий

Таблица 16-3. Гонадотропины и половые стероиды при некоторых заболеваниях

Заболевание, синдром	ФСГ	Пролактин	Тест	E ₂
СПНЯ	Повышен	Нормален	Нормален	Низкий
Гиперпролактинемия	Снижен или нормален	Повышен	Нормален	Низкий
СПКЯ	Нормален	Нормален	Нормален	Нормален
Дефицит массы тела	Снижен	Нормален	Нормален	Низкий

Инструментальные исследования

УЗИ органов малого таза проводят всем пациенткам.

При гиперпролактинемии и аномалиях развития — МРТ, гистеросальпингография, с лечебно-диагностической целью — гистероскопия и лапароскопия.

Показания к консультации других специалистов

Пациенткам с синдромом Шерешевского–Тернера показаны консультации кардиолога, стоматолога, ортопеда в целях уточнения аномалий развития, с нарушениями пищевого поведения (нервной анорексией, булимией) — психиатра.

Принципы лечения

При аномалиях развития мюллеровых производных проводят хирургическую коррекцию — пластику с формированием искусственного влагалища. Разделение синехий при синдроме Ашермана выполняют в процессе гистероскопии и отдельного диагностического выскабливания. Заместительной терапии не требуется, так как яичники сформированы и нормально функционируют. Эндокринная патология обуславливает необходимость адекватной компенсации. Синдром тестикулярной феминизации, дисгенезия гонад и мужской кариотип — показания к удалению гонад. В любом случае аменореи и при отсутствии адекватной функции яичников проводят заместительную терапию половыми стероидами до периода наступления естественной менопаузы.

ТИПИЧНАЯ ФОРМА ДИСГЕНЕЗИИ ГОНАД (СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА)

Код МКБ-10

Q96.0. Кариотип 45 X.

Клиническая картина

Жалобы только на отсутствие менструации.

Стертая форма дисгенезии гонад

Кариотип мозаичный — 45 X/46 XX. Клиническая картина зависит от процентного соотношения нормального и абберантного клона клеток, но всегда сопровождается первичной аменореей. Чем выше процент клеток с кариотипом 45 X, тем больше фенотип больного напоминает классический вид пациента с синдромом Шерешевского–Тернера. При преобладании клеток с кариотипом 46 XX клиническая картина характеризуется спонтанным развитием ВПП при сохранении генитального инфантилизма.

Чистая форма дисгенезии гонад

Кариотип 46 XX или 46 XY (синдром Свайера). Внешний вид пациентов: нормальный рост, соматические дисплазии отсутствуют, морфотип может быть евнухоидным или интерсексуальным с умеренно выраженным гирсутизмом (при синдроме Свайера), на фоне выраженного генитального инфантилизма ВПП недоразвиты.

Смешанная форма дисгенезии гонад

Мозаичный кариотип с обязательным присутствием Y-хромосомы или ее участка. Наиболее часто встречается кариотип 45 X/46 XY.

Клиническая картина характеризуется первичной аменореей, вариабельностью симптомов в зависимости от преобладания того или иного клона клеток. Морфотип, как правило, интерсексуальный с умеренно выраженным гирсутизмом, могут быть соматические дисплазии и внешнее сходство с синдромом Шерешевского–Тернера. Для наружных половых признаков характерны элементы вирилизации — гипертрофия клитора, оволосение по мужскому типу, что обусловлено наличием Y-хромосомы. ВПП недоразвиты, матка резко гипопластична. В постпубертатном возрасте часто развиваются опухоли гонад комбинированного строения с элементами стромы полового тяжа и половых клеток типа гонадобластомы, эмбриональной карциномы. В клинической картине прогрессируют признаки вирилизации, что обусловлено гормонально-активной андрогенсекретирующей опухолью.

Диагностика

Диагностика основывается на описанной выше типичной для каждой формы дисгенезии гонад клинической картине.

Физикальное обследование

Определяют недоразвитие ВПП, генитальный инфантилизм. При синдроме Шерешевского–Тернера внешний вид: рост не более 150 см, диспластичное телосложение с короткой шеей, низкая линия роста волос, кожные складки от сосцевидных отростков до акромиальных, микрогнатия и высокое нёбо, низкое расположение ушных раковин, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов. Половое оволосение скудное, молочные железы резко гипопластичны, то есть имеется выраженный генитальный инфантилизм. При гинекологическом исследовании — признаки атрофии слизистых вульвы и влагалища, матка уменьшена в размерах, яичники не определяются.

Для всех форм данной патологии имеются общие диагностические критерии:

- первичная аменорея;
- отсутствие или резкое недоразвитие ВПП, генитальный инфантилизм;
- УЗИ-признаки дисгенезии гонад (яичники в виде соединительнотканых тяжей длиной 1–1,5 см, шириной 0,3–0,5 см с отсутствием фолликулов, эндометрий линейный, уменьшенные размеры матки);
- высокий уровень гонадотропинов, особенно ФСГ, соответствующий постменопаузальному возрасту, и низкий — эстрогенов;
- кариотип с аномальным набором половых хромосом, отсутствие или значительное снижение полового хроматина;
- отрицательная проба с гестагенами (что доказывает выраженный дефицит эстрогенов), но положительная с эстро-

генами и гестагенами (что исключает маточную форму аменореи).

Дифференциальная диагностика

Проводят с первичной аменореей с нарушением развития половых признаков гипоталамического генеза. Основной критерий — отсутствие клинических проявлений психоневрологических симптомов у пациенток с дисгенезией гонад.

Лечение

Лечение дисгенезии гонад зависит от наличия в кариотипе Y-хромосомы. В связи с высоким риском малигнизации (при ее наличии) необходимо оперативное удаление гонад эндоскопическим доступом в возрасте до 20 лет. При отсутствии в кариотипе Y-хромосомы или после оперативного удаления гонад проводят ЗГТ, которая направлена:

- на феминизацию фигуры, развитие полового оволосения, молочных желез, матки;
- подавление уровня гонадотропинов;
- развитие циклических изменений в эндометрии с менструальной реакцией;
- профилактику эстрогендефицитных состояний (остеопороза, метаболических нарушений, сердечно-сосудистых заболеваний);
- социальную адаптацию;
- улучшение качества жизни.

ЗГТ проводят длительное время (до естественной менопаузы).

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Данная форма аменореи сопровождается задержкой полового развития и может быть следствием недостаточного питания, хронических инфекций, интоксикаций, заболеваний почек, печени, анемии и другой эстрагенитальной патологии.

При этой форме первичной аменореи пубертатный период как бы сдвинут во времени на более поздние сроки. Развитие молочных желез, полового оволосения и менархе наступает в возрасте старше 16 лет. Такое отсроченное половое созревание характерно для народов, населяющих северные регионы, что связано, очевидно, с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу.

Диагностика

Наиболее информативно определение гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в крови, уровень которых соответствует пубертату. Костный возраст (или биологический) при этой форме задержки полового развития на 2–4 года отстает от календарного.

При УЗИ эндометрий линейный, матка уменьшена в размерах.

Лечение

Конституциональная форма первичной аменореи лечения не требует. Следует исключить другие причины аменореи.

Лечение функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы — ЗГТ препаратами половых стероидов. ЗГТ необходима для развития ВПП и менструальных выделений, которые положительно влияют на психику женщины. Кроме того, ЗГТ ликвидирует проявления дефицита эстрогенов в сердечно-сосудистой и костной системах.

Восстановление репродуктивной функции возможно с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

ОРГАНИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Самая частая среди органических причин — краниофарингиома — опухоль, развивающаяся из ткани ножки гипофиза. Опухоль доброкачественная, часто подвергается кальцинозу, что облегчает ее диагностику на рентгенограмме черепа. Опухоль располагается супраселлярно.

К редким формам относится синдром Кальмана — первичная аменорея в сочетании с anosмией, то есть неспособностью воспринимать запахи. Патология эта генетически обусловлена. Дефектный ген локализуется в X-хромосоме и наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется сильными головными болями, неврологической симптоматикой, инфантилизмом наружных и внутренних половых органов, отсутствием ВПП и anosмией, что облегчает диагностику.

Диагностика

Лабораторные исследования

Определяют низкий уровень гонадотропинов, поэтому все формы первичной аменореи называют гипогонадотропными в отличие от пороков развития гонад, для которых характерен гипергонадотропизм. Однако общим является резкое снижение содержание эстрогенов в крови.

Повышение концентраций гонадотропинов после введения агонистов Гн-РГ свидетельствует о сохранных резервных возможностях гипофиза и подтверждает гипоталамический уровень поражения. Повышение уровня эстрадиола после введения гонадотропных препаратов — свидетельство сохраненной функциональной активности яичников. Проба с гестагенами всегда отрицательная, а с эстрогенами и гестагенами — положительная.

Инструментальные исследования

При УЗИ размеры яичников уменьшены за счет множества мелких антральных фолликулов и отсутствия растущих фолликулов (мультифолликулярные яичники), эндометрий тонкий, размеры матки уменьшены.

Дифференциальная диагностика

Проводят с дисгенезией гонад. Основной отличительный признак — отсутствие психоневрологических симптомов у пациенток с дисгенезией гонад. Важную роль отводят гормональным исследованиям, при которых у всех пациенток определяют низкие уровни эстрадиола, но концентрации гонадотропинов при дисгенезии гонад повышенные, а у пациенток с функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы — сниженные.

Лечение

Лечение опухоли гипофиза оперативное, при других формах проводят ЗГТ и лечение функциональных нарушений ЦНС.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Гинатрезия, атрезия части влагалища — отсутствие девственной плевы и нижней трети влагалища соответственно.

Код МКБ-10

Q52.3. Девственная плева, полностью закрывающая вход во влагалище соответственно.

Этиология и патогенез

Порок развития возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела уrogenитального синуса, из которого формируется нижняя треть влагалища в период внутриутробного развития. У 40% пациенток имеются пороки мочевыделительной системы.

Клиническая картина

При атрезии гимена или части влагалища пациентки жалуются на циклические боли в низу живота, что связано с нарушением оттока менструальной крови и формированием гематокольпоса и гематометры (скоплением крови в верхней части влагалища и матке).

Диагностика

Физикальное обследование

Нормальное развитие ВПП. При гинекологическом исследовании — атрезия гимена или слепо заканчивающееся влагалище.

Лабораторные исследования

Уровни гормонов в крови соответствуют возрасту.

При УЗИ — яичники нормальных размеров, увеличенные размеры матки с расширенной полостью (гематометра).

Лечение

Лечение хирургическое и сводится к рассечению гимена или перегородки влагалища.

АПЛАЗИЯ МАТКИ (СИНДРОМ МАЙЕРА-РОКИТАНСКОГО-КЮСТНЕРА)

Аплазия матки — отсутствие матки, часто сочетается с отсутствием влагалища. Точно установлено, что в яичниках происходят нормальный фолликулогенез, синтез стероидов, овуляция и образование желтых тел. Именно поэтому нарушения полового развития при этом синдроме нет.

Коды МКБ-10

Q51.0. Агенезия и аплазия матки.

Q52.0. Врожденное отсутствие влагалища.

Клиническая картина

Пациентку ничего не беспокоит, кроме отсутствия менструаций.

Диагностика

Физикальное обследование

Нормальное развитие ВПП, женский морфотип. При гинекологическом исследовании диагноз сложности не представляет в случае аплазии влагалища и матки. При аплазии только матки имеется нижняя треть слепо заканчивающегося влагалища, что подтверждают при вагиноскопии (у девственниц).

Лабораторные исследования

Уровни гонадотропинов и половых стероидов — в пределах возрастных норм и циклически меняются.

Проба с гестагенами, гестагенами и эстрогенами отрицательная.

Инструментальные исследования

УЗИ окончательно подтверждает диагноз, при этом определяют нормальных размеров яичники и отсутствие матки.

Лечение

Лечение хирургическое — кольпопоз из тазовой брюшины вагинальным доступом параллельно с лапароскопией. После пластической операции возможна половая жизнь. Гормональная терапия не показана ввиду нормальной функции яичников. Необходим эхографический контроль за состоянием яичников, поскольку при отсутствии матки в них часто формируются функциональные кисты. Своевременная антигонадотропная терапия (ригевидо-

ном*, марвелоном* в пролонгированном режиме) способствует их регрессу. Генеративная функция может быть выполнена с помощью ВРТ с использованием суррогатного материнства.

ВТОРИЧНАЯ АМЕНОРЕЯ

Вторичная аменорея — это отсутствие менструации в течение 6 мес и более после периода нормального или нарушенного менструального цикла. При этой форме аменореи нарушения развития ВПП не наблюдается, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих возрастных пределах.

Вторичная аменорея — частый симптом СПКЯ, метаболического синдрома, нарушений функции надпочечников, ЩЖ.

Код МКБ-10

N91.1 Вторичная аменорея.

ПАТОЛОГИЯ МАТКИ

Атрезия цервикального канала — отсутствие менструаций в результате травматических внутриматочных манипуляций (абортов, выскабливаний, электрокоагуляции шейки матки), при которых повреждается базальная мембрана эндоцервикса.

Патогенез

В результате травмы разрушается слизистая оболочка цервикального канала до базальной мембраны, активируются факторы адгезии, что приводит к спаечному процессу.

Клиническая картина

Характеризуется отсутствием менструаций после хирургических вмешательств, перечисленных выше. Важный симптом — циклические боли вследствие нарушения оттока менструальной крови.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (предшествующий аборт и т.д.), клинической картины и данных УЗИ, произведенного при болях, когда выявляют расширение полости матки и скопление в ней жидкости (гематометру).

Гормональные исследования неинформативны, поскольку функция яичников не нарушена. Пробы с гестагенами, эстрогенами и гестагенами отрицательные, что указывает на маточный уровень поражения репродуктивной системы.

Лечение

Восстановление проходимости цервикального канала при зондировании можно проводить амбулаторно только при своевре-

менной диагностике. При длительности аменореи более 6–12 мес показана гистерорезектоскопия.

ВНУТРИМАТОЧНЫЕ СИНЕХИИ (СИНДРОМ АШЕРМАНА)

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) — следствие частых, грубых выскабливаний или эндометритов.

Код МКБ-10

N85.6. Внутриматочные синехии.

Клиническая картина

Циклических болей пациентки не отмечают. Частая ошибка практикующих врачей — поиск эндокринных нарушений при аменорее после аборта. Нет ни одного нейроэндокринного синдрома, который был бы причиной аменореи после аборта или диагностического выскабливания!

Диагностика

Диагностика основана на данных анамнеза — отсутствии менструаций после различных хирургических вмешательств. Уровень половых и гонадотропных гормонов — в пределах нормы, поэтому эту форму аменореи называют нормогонадотропной.

Внутриматочные синехии можно заподозрить по данным трансвагинальной эхографии.

Важное диагностическое значение имеет отрицательная проба с гестагенами, эстрогенами и гестагенами. При гистероскопии и гистеросальпингографии выявляют типичную картину внутриматочных синехий.

Лечение

Лечение хирургическое (рассечение спаек при гистерорезектоскопии). После операции рекомендуют гормональную терапию препаратами натуральных половых стероидов (фемостон 1/10[▲]) в течение 3–6 мес.

При подозрении на инфекционный генез синдрома Ашермана (по данным анамнеза) производят выскабливание с последующим бактериологическим и микробиологическим исследованием. После хирургического рассечения внутриматочных синехий проводят антибактериальную и в течение 3 мес — гормональную терапию препаратами натуральных половых стероидов (фемостон[▲], фемостон 1/10[▲]). Препараты КОК применять не следует, так как они препятствуют пролиферации эндометрия, способствуя развитию в нем атрофических процессов.

АМНОРЕЯ НА ФОНЕ ПОТЕРИ МАССЫ ТЕЛА

Профилактика

Нормализация режима труда и отдыха, полноценное питание, особенно в период полового развития. Родители и учителя должны быть информированы об основах физиологического развития подростков.

Этиология

Причина снижения синтеза и выделения гонадотропных гормонов — голодание. Очень часто эмоционально неустойчивые девушки 14–18 лет соблюдают косметическую низкокалорийную диету для достижения «идеальной» фигуры. Даже небольшая потеря массы тела (на 3–10%) может привести к началу заболевания.

Патогенез

Патогенетические механизмы развития вторичной аменореи на фоне потери массы тела связаны с нарушением нейроэндокринного контроля синтеза и выделения Гн-РГ. В результате снижения продукции Гн-РГ уменьшается секреция гонадотропинов в гипофизе, поэтому эта форма вторичной аменореи относится к гипогонадотропным. Определенную роль играет уменьшение количества жировой ткани, которая является местом внегонадного синтеза половых стероидов. Быстрая потеря 10–15% жировой ткани не только в период пубертата, но и в постпубертатном периоде приводит к резкому прекращению менструаций.

Клиническая картина

Вторичная аменорея — один из самых заметных признаков начала заболевания при соблюдении косметической диеты, что заставляет девушек обратиться именно к гинекологу, хотя это только признак общего заболевания, связанного с голоданием. Пациентки тщательно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодание. Именно поэтому часто назначают неправильное лечение, в основном направленное на нормализацию менструального цикла приемом КОК, усугубляющих снижение гонадотропной функции. Толчком к соблюдению косметической диеты часто служат стресс, нейроинфекции, нетактичное замечание окружающих относительно дефекта фигуры или незначительной полноты. При потере массы тела на 5–18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи. На фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания — брадикардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры. В дальнейшем развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде. Эта симптоматика очень сходна с психическим заболеванием — нервной анорексией.

Диагностика

Критерии диагноза аменореи на фоне потери массы тела:

- соблюдение косметической диеты (выясняется при активном опросе);
- хронологическое совпадение потери массы тела и наступления вторичной аменореи.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обращают внимание на резкое уменьшение количества подкожно-жировой ткани, снижение массы тела. Телосложение женского типа. ВПП развиты нормально. При гинекологическом исследовании — гипоплазия матки, атрофия слизистых вульвы и влагалища.

Лабораторные исследования

Снижение в крови уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола. При последовательном проведении гормональных проб выявляют резервные возможности различных уровней репродуктивной системы. Гестагеновая проба может быть положительная или отрицательная, что связано с длительностью аменореи. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. Кломифеновая проба также может быть отрицательная или положительная, аналогично гестагеновой пробе. Проба с ГнРГ доказывает гипоталамический генез патологии. Проба с гонадотропинами способствует нормальному росту и созреванию фолликулов, то есть адекватной реакции яичников на стимуляцию.

Инструментальные исследования

При УЗИ яичники нормальных размеров, мультифолликулярные, эндометрий менее 5 мм, размеры матки уменьшены.

Лечение

Лечение во многом определяется психоэмоциональным состоянием пациентки и длительностью вторичной аменореи. Необходимо убедить пациентку в том, что основная причина заболевания — потеря массы тела. Диета должна быть высококалорийной, с питанием 5–6 раз в день, легкоусвояемой, с добавлением соленых и острых продуктов, повышающих аппетит. Обязательно назначение витаминов группы В, Е или поливитаминов, циклической витаминотерапии. Восстановление менструального цикла возможно только после нормализации массы тела и психоэмоционального статуса и во многом зависит от длительности аменореи. В результате лечения через 6–8 мес нормализуется масса тела, улучшается общее состояние и показатели гормонов крови, у 80% пациенток восстанавливается менструальный цикл. При отсутствии эффекта рекомендуют гормональную терапию препаратами натуральных эстрогенов и гестагенов (фемостон 1/10^{*}) в течение 3–6 мес, что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры. После нормализации массы тела можно проводить стимуляцию овуляции кломифеном с 5-го по 9-й день

цикла по 100 мг в течение 4–6 циклов под ультразвуковым контролем мониторинга фолликулогенеза.

ПСИХОГЕННАЯ АМЕНОРЕЯ

Этиология

Вторичная аменорея в репродуктивном возрасте может быть следствием психоэмоциональных нарушений (например, аменорея военного времени).

Патогенез

Патогенез тот же, что при аменорее на фоне потери массы тела.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется внезапным прекращением менструаций без предварительного периода олигоменореи. Отсутствуют также вегетативно-сосудистые симптомы, характерные для климакса.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза и клинической картины. При гормональных исследованиях отмечают снижение уровня гонадотропинов и половых стероидов до базальных значений. При УЗИ яичники мультифолликулярные, нормальных размеров, эндометрий линейный, размеры матки уменьшены.

Лечение

При нормализации ситуации — устранении стресса — восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы.

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ

Гиперпролактинемия — аменорея, связанная с избыточной секрецией пролактина, в результате чего снижается синтез гонадотропинов в гипофизе; данный вид аменореи называется гипогонадотропным.

Код МКБ-10

E22.1. Гиперпролактинемия.

Этиология

Патологическая гиперпролактинемия развивается в результате анатомических или функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарного комплекса.

Анатомические причины.

- Опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема), гормонально-активные опухоли (пролактиномы, смешанные пролактин-АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза).
- Повреждения ножки гипофиза в результате травмы или хирургического вмешательства, черепно-мозговые травмы, воздействие радиации.

Функциональные причины.

- Стрессы.
- Нейроинфекции (менингит, энцефалит).
- Различные эндокринные заболевания (гипотиреоз, болезнь Кушинга, синдром Нельсона, акромегалия).

Более редкие причины.

- Почечная недостаточность.
- Эктопическая продукция пролактина при РЛ, гипернефроме.
- Операции, травмы в области грудной клетки.
- Ятрогенные причины (после приема ЛС):
 - ◇ препараты, влияющие на секрецию и обмен дофамина: фенотиазины, галоперидол, метоклопрамид, домперидон, пимозид, сульпирид;
 - ◇ препараты, истощающие запасы дофамина в ЦНС: резерпин, ингибиторы моноаминоксидазы, опиоиды;
 - ◇ стимуляторы серотонинергической системы: амфетамины, галлюциногены.

Патогенез

- В гипоталамусе под влиянием пролактина уменьшается синтез и выделение Гн-РГ и, соответственно, ЛГ и ФСГ.
- В яичниках пролактин тормозит гонадотропинзависимый синтез стероидов, снижает чувствительность яичников к экзогенным гонадотропинам, секрецию прогестерона желтым телом.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется нарушением менструального цикла чаще по типу вторичной аменореи. Большинство пациенток нарушение менструального цикла связывают с тяжелыми стрессовыми ситуациями, травмами, оперативными вмешательствами, длительным приемом нейролептиков.

Галакторею (лакторею) от единичных капель молозива до струйного выделения молока наблюдают не у всех женщин, она не коррелирует с уровнем пролактина.

Головные боли (чаще по типу мигрени), головокружения, транзиторное повышение АД отмечают примерно у половины женщин с гиперпролактинемией при активном опросе. Поскольку пациентки жалуются в основном на нарушение менструального цикла и бесплодие, врачам следует задавать наводящие вопросы в целях выявления сопутствующих характерных симптомов. К ним

также относятся нейropsychические реакции в виде депрессии, раздражительности, эмоциональной лабильности.

Диагностика

Диагностика направлена в первую очередь на выявление опухоли гипофиза.

Анамнез

При изучении анамнеза необходимо выяснить время нарушения менструального цикла, что косвенно свидетельствует о длительности гиперпролактинемии. Для макроаденомы гипофиза характерны офтальмологические симптомы в виде сужения полей зрения.

Физикальное обследование

При гипотиреозе как причине галактореи отмечают характерные для гипофункции ЩЖ сухость, пастозность кожи, выпадение волос, повышенную утомляемость, нарушение когнитивных и ментальных функций.

При гинекологическом исследовании обращают внимание на гипоестрогенное состояние вульвы и слизистой влагалища, низкое цервикальное число и гипопластичную матку, что четко коррелирует с длительностью заболевания.

Лабораторные исследования

Гормональные исследования наиболее информативны в диагностике гиперпролактинемии. При функциональной гиперпролактинемии уровень пролактина не превышает 3000 мМЕ/л. При уровне пролактина 3500–8000 мМЕ/л вероятность микроаденомы гипофиза составляет 70–85%. Концентрация гонадотропинов в крови (ЛГ и ФСГ) снижается соответственно нарастанию уровня пролактина. Те же закономерности характерны для эстрадиола и тестостерона, то есть чем выше уровень пролактина, тем ниже концентрация эстрадиола и тестостерона. При повышенной концентрации в крови пролактина необходимо исследование тиреоидных гормонов для исключения гипотиреоза.

Инструментальные исследования

Исследование глазного дна и полей зрения. Изменение сосудов глазного дна или битемпоральное сужение полей зрения может указывать на макроаденому гипофиза.

Трансвагинальная эхография помогает в дифференциальной диагностике с СПКЯ. Для гиперпролактинемии характерны мультифолликулярные яичники, которые характеризуются нормальными размерами и объемом с множеством фолликулов диаметром 4–8 мм, диффузно расположенных в строме.

Рентгенография, КТ и МРТ области гипофиза.

Дифференциальная диагностика

В первую очередь необходимо исключить гипотиреоз (см. «Синдром гипотиреоза»).

У женщин с гирсутизмом и гиперпролактинемией исключают СПКЯ.

Лечение

Терапию проводят с учетом различных форм гиперпролактинемии. В первую очередь необходимо исключить первичный гипотиреоз.

Медикаментозное лечение

В лечении используют агонисты дофамина. Наиболее популярен бромокриптин, который назначают в дозе 1,25 мг, постепенно повышая ее до 7,5–10 мг/сут под контролем пролактина в крови и до восстановления овуляторных менструальных циклов, затем дозу можно уменьшить до 2,5 мг/сут в течение 6–8 мес. Овуляция наступает, как правило, на 4–8-й неделе лечения, фертильность восстанавливается в 75–90% наблюдений. Каберголин назначают по 2,5 мг/нед под контролем уровня пролактина в крови.

Хирургическое и лучевое лечение

См. «Хирургическое лечение аденом гипофиза».

Дальнейшее ведение

Необходимо диспансерное наблюдение, особенно при пролактиномах гипофиза. С этой целью рекомендуют раз в год проводить МРТ, осмотр офтальмологом, два раза в год определять содержание пролактина в крови.

СИНДРОМ РЕЗИСТЕНТНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром резистентных яичников (СРЯ) возникает у женщин в возрасте до 35 лет, характеризуется вторичной аменореей, макро- и микроскопически неизменными яичниками и повышенным уровнем гонадотропинов.

Код МКБ-10

N91.2. Аменорея неуточненная.

Этиология и патогенез

Возможно, развитие синдрома резистентных яичников связано с генетически обусловленными дефектами рецепторного аппарата фолликулов. Есть данные, указывающие на аутоиммунную природу патологии — присутствие АТ, блокирующих рецепторы к ФСГ в яичниках, что подтверждается частым сочетанием с различными аутоиммунными заболеваниями. Большая роль отводится внутрияичниковым факторам, регулирующим связывание ФСГ с рецепторами фолликулов.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется вторичной аменореей в возрасте до 35 лет. В анамнезе пациенток с СРЯ отмечают на-

следственную отягощенность по нарушениям менструальной и генеративной функций, большую частоту инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Начало заболевания связывают с тяжелыми вирусными инфекциями, стрессовыми ситуациями. Помимо отсутствия менструации у больных других жалоб нет. Возраст менархе своевременный, менструации постепенно приобретают характер олигоменореи, и до 35 лет развивается аменорея, беременности бывают редко. Важный информативный признак — отсутствие приливов и других вегетососудистых нарушений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы. Телосложение женского типа, ИМТ — 20–24, ВПП развиты правильно. При гинекологическом исследовании обращают внимание на гипоэстрогенные проявления: гиперемию и истончение слизистых оболочек вульвы, влагалища.

Диагностика

Лабораторные исследования

Решающую роль в диагностике играют высокий уровень ЛГ и ФСГ и низкий — эстрадиола; уровень пролактина в пределах нормы. Гестагеновая проба отрицательная, проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная, проба с кломифеном отрицательная. При гипергонадотропных формах аменореи кломифеновая проба нецелесообразна, поскольку она направлена на повышение синтеза и выделения гонадотропинов, которые и так повышены. Реакция гонадотропной функции гипофиза на введение эстрогенов адекватная: происходит снижение уровня ФСГ, что указывает на сохранность механизмов обратных связей и яичниковый генез заболевания.

Инструментальные исследования

При УЗИ определяют нормальных размеров яичники с множеством фолликулов диаметром до 5–6 мм; матка нормальных размеров, эндометрий тонкий.

Дифференциальная диагностика

Проводят с синдромом истощения яичников, для которого характерно повышение уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), но по данным УЗИ в яичниках не визуализируются фолликулы, а симптоматика характеризуется климактерическими вегетососудистыми нарушениями.

Лечение

Лечение синдрома резистентных яичников предусматривает применение препаратов ЗГТ (фемостона 1/5[★]). Терапия направлена на профилактику эстрогендефицитных состояний и нормализацию менструального цикла, а также подавление уровня гонадотропинов. Восстановление генеративной функции возможно с помощью ВРТ путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с донацией яйцеклетки.

СИНДРОМ ИСТОЩЕНИЯ ЯИЧНИКОВ

Синдром истощения яичников, или преждевременная недостаточность яичников, — симптомокомплекс, характеризующийся вторичной аменореей, симптомами дефицита эстрогенов (приливы, потливость и др.) и повышением уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет, имевших в прошлом нормальные менструальную и генеративную функции.

Код МКБ-10

E28.3. Первичная яичниковая недостаточность.

Этиология и патогенез

Одна из причин — хромосомные аномалии, в частности, наличие трех X-хромосом. Установлено, что различные неблагоприятные факторы как в антенатальном, так и в постнатальном периоде (радиация, химические вещества, тератогенные ЛС, вирусы гриппа, краснухи, паротита) могут привести к повреждению гонад и замещению их соединительной тканью и апоптозу гормонально-активных клеток фолликулов. Вероятно, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекционные заболевания, интоксикации, стрессы) могут способствовать развитию синдрома истощения яичников. В результате резкого прекращения гормональной функции яичников по механизмам отрицательной обратной связи повышается продукция гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов, поэтому данный вид аменореи относится к гипергонадотропным.

Синдром истощения яичников может развиваться после субтотальной резекции яичников по поводу цистаденомы, особенно эндометриоидных кист яичников. Иногда при операциях по поводу трубной беременности, консервативной миомэктомии и других проводят неоправданную резекцию яичников в связи с их так называемой кистозной дегенерацией. При этом снижается фолликулярный резерв яичников и впоследствии развивается их истощение. Об этом следует помнить практическим врачам и производить резекцию яичников строго по показаниям с максимальным сохранением коры яичников, содержащей запас примордиальных фолликулов.

Клиническая картина

Характеризуется типичными для постменопаузы вегетосудистыми проявлениями — приливами, потливостью, слабостью, головными болями и так далее с нарушением трудоспособности. Возраст менархе своевременный, менструальная и генеративная функции не нарушены длительное время. Заболевание начинается с аменореи, редко ей предшествует период олигоменореи. Для таких женщин ожирение нехарактерно. На фоне аменореи прогрессируют атрофические процессы в молочных железах и половых органах.

Диагностика

Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картины.

Лабораторные исследования

Решающая роль принадлежит значительному повышению уровня гонадотропинов, особенно ФСГ, и резкому снижению уровня эстрадиола. Пробы с гестагенами и кломифеном — отрицательные, эстрогенами и гестагенами — положительные.

Инструментальные исследования

При трансвагинальной эхографии яичники уменьшены в размерах, фолликулы отсутствуют, матка уменьшена, эндометрий линейный.

Дифференциальная диагностика

Проводят с синдромом резистентных яичников и преждевременной менопаузой — возрастным, физиологическим, генетически детерминированным процессом. Климакс, как известно, проходит с постепенным угасанием функции репродуктивной системы. Завершение менструаций не свидетельствует о прекращении гормональной функции яичников, которая продолжается в постменопаузе достаточно длительное время. При синдроме истощения яичников гестагеновая проба отрицательная, тогда как при преждевременной менопаузе может быть положительной. При синдроме истощения яичников резко, без периода олигоменореи прекращается не только менструальная, но и гормональная функция яичников по типу кастрации; фолликулярный аппарат яичников отсутствует, поэтому стимуляция овуляции неэффективна. Эти данные важны для практикующих врачей, поскольку пациентки с синдромом истощения яичников часто обращаются именно по поводу вторичного бесплодия.

Лечение

Лечение направлено на профилактику и терапию эстрогендефицитных состояний: вегетососудистых нарушений, урогенитальных расстройств, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой целью проводят ЗГТ препаратами натуральных эстрогенов до естественной менопаузы. Восстановление генеративной функции возможно путем ЭКО с донацией яйцеклетки.

СИНДРОМ ГИПЕРТОРМОЖЕНИЯ ЯИЧНИКОВ

Эта форма вторичной аменореи характеризуется отсутствием менструаций после длительного приема препаратов, тормозящих гонадотропную функцию гипофиза. Синдром гиперторможения яичников — ятрогенная патология.

Код МКБ-10

E89.4. Нарушение функции яичников, возникшее после медицинских процедур.

Этиология и патогенез

Торможение гонадотропной секреции после длительного ее подавления эстроген-гестагенными препаратами КОК приводит к развитию вторичной аменореи. Полагают, что синдром гиперторможения яичников после приема КОК развивается при генетически обусловленной недостаточной секреции гипоталамического рилизинг-гормона, а также при приеме препаратов II поколения: КОК последнего поколения не обладают подобными эффектами. Торможение гормональной функции яичников применяют с терапевтической целью при лечении распространенного наружного эндометриоза, перед оперативным удалением миомы матки (ММ) больших размеров, при рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия. Гиперторможение в подобных случаях достигается подавлением функции гипоталамических структур и, как следствие, гипофиза и яичников. Подавление гонадотропной функции гипофиза может быть следствием химиотерапии, лучевого воздействия по поводу опухолей экстрагенитальной системы.

Клиническая картина

Характеризуется отсутствием менструаций без каких-либо вегетососудистых проявлений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, клиники и определения гонадотропинов. Уровень гонадотропных гормонов и эстрадиола в крови снижен (в пределах базальных концентраций).

Анамнез

В анамнезе частота перенесенных ОРВИ выше, чем в популяции, возраст менархе своевременный или поздний, возможны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома.

Физикальное обследование

При гинекологическом исследовании — уменьшение размеров матки, выраженная гипоестрогения (сухость слизистых вульвы, влагалища) не отмечается.

Инструментальные исследования

При УЗИ — уменьшение размеров матки, эндометрий не более 3–5 мм, размеры яичников соответствуют норме, фолликулярный аппарат выражен по типу мультифолликулярных яичников.

Лечение

Синдром гиперторможения яичников после приема КОК, как правило, лечения не требует. Менструации восстанавливаются через 3–4 мес самостоятельно. Эффективно применение кломифена после менструальной реакции в ответ на пробу с гестагеноми. Кломифен назначают в дозе 100 мг с 5-го по 9-й день цикла под контролем ультразвукового мониторинга фолликулогенеза.

СИНДРОМ ГЕРМАФРОДИТИЗМА

Нарушения половой дифференцировки — группа заболеваний с высокой клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Под термином «псевдогермафродитизм», или «ложный гермафродитизм», подразумевают несоответствие строения наружных половых органов гендерной принадлежности гонад. Определения «мужской» и «женский» обозначают соответствующую принадлежность половых желез, что одновременно отражает и генетический пол. Патология, при которой индивидуум имеет элементы овариальной и тестикулярной ткани, носит название истинного гермафродитизма.

Установление формы нарушений половой дифференцировки важно для прогноза и выбора метода лечения, включая соответствующую хирургическую коррекцию. При рождении ребенка с интерсексуальными гениталиями для установления гражданского пола обязательны кариотипирование и УЗИ органов малого таза с определением половой принадлежности половых желез.

Код МКБ-10

Q56. Неопределенность пола и псевдогермафродитизм.

Классификация

- Нарушения генитальной дифференцировки.
 - ◇ Женский псевдогермафродитизм (частичная вирилизация, кариотип 46 XX).
 - Классическая форма врожденной дисфункции коры надпочечника.
 - Экзогенная внутриутробная вирилизация плода (андрогенсекретирующие опухоли матери, прием препаратов с андрогенной активностью).
 - ◇ Мужской псевдогермафродитизм (неадекватная вирилизация, кариотип 46 XY).
 - Синдром тестикулярной феминизации (полная и неполная формы).
 - Дефицит 5 α -редуктазы.
 - Дефекты биосинтеза тестостерона.
- Нарушения дифференцировки гонад.
 - ◇ Истинный гермафродитизм (синдром двуполых гонад).

- ◇ Синдром Тернера.
- ◇ Дисгенезия тестикул (смешанная и билатеральная формы).
- ◇ Чистая агенезия гонад (кариотип 46 XY или 46 XX).

Клиническая картина

Ложный женский гермафродитизм

Наследование по аутосомно-рецессивному типу. Заболевание чаще связано с недостаточностью 21-гидроксилазы, реже 11-гидроксилазы. Для всех вариантов характерны женский кариотип 46 XX, гонады женского пола (правильно сформированные яичники). Наружные половые органы бисексуальны. Клинический фенотип определяют по выраженности экспрессии мутантного гена. Полная потеря активности 21-гидроксилазы (помимо синдрома вирилизации) приводит к выраженным электролитным нарушениям, вызванным дефицитом альдостерона (сольтеряющая форма). Степень вирилизации гениталий варьирует от незначительной гипертрофии клитора до формирования наружных половых органов, близких к мужским, или приводит к формированию узкого входа во влагалище. Недостаточность 11-гидроксилазы, сопровождаемая гипернатриемией и гиперволемией, приводит к развитию симптоматической АГ.

Ложный мужской гермафродитизм

Описан как синдром андрогенной нечувствительности — AIS (*Androgen Insensitivity Syndrome*), это наиболее часто встречаемое проявление ложного мужского гермафродитизма. Данная патология имеет X-сцепленный характер наследования. При синдроме тестикулярной феминизации (вследствие мутации гена андрогенного рецептора) возникает резистентность тканей-мишеней с генетическим и гонадным мужским полом к андрогенам при достаточной чувствительности к эстрогенам. Для больных с синдромом тестикулярной феминизации характерны:

- кариотип 46 XY при женском фенотипе;
- аплазия влагалища;
- отсутствие или недостаточное развитие характерного оволосения;
- спонтанное развитие молочных желез;
- первичная аменорея;
- отсутствие матки и других производных мюллера протока.

У пациентов с синдромом тестикулярной феминизации правильно сформированные яички могут быть расположены экстраабдоминально: в паховых каналах, больших половых губах или даже в брюшной полости. Традиционно синдром тестикулярной феминизации подразделяют на полную и неполную формы (в зависимости от степени чувствительности к андрогенам). Вариант фенотипа, при котором наружные гениталии близки к нормальным мужским, носит название синдрома Райфенштейна.

К редким причинам мужского гермафродитизма относят наследуемые по аутосомно-рецессивному типу, врожденные нарушения биосинтеза тестостерона, обусловленные дефектом одной из нескольких ферментных систем, участвующих в синтезе тестостерона в надпочечниках и гонадах. Мужской псевдогермафродитизм может быть обусловлен не только недостаточностью биосинтеза тестостерона, но и нарушением механизма его действия, включая образование комплекса «стероид–рецептор», транслокацию комплекса в ядро или восстановление в 5α -положении. К ним относят недостаточность 5α -редуктазы и дефект рецептора к ЛГ.

Нарушения дифференцировки гонад

Синдром Тернера обусловлен полной или частичной моносомией по X-хромосоме, представленной во всех или в части клеток организма. Возможны мозаичные варианты — 45 XO/46 XX, 45 XO/46 XY. Изредка обнаруживают структурные аномалии X-хромосомы: изохромосому по длинным плечам, делецию короткого или длинного плеча. Аномалии X-хромосомы приводят к нарушению экспрессии генов, контролирующих дифференцировку и функцию яичников. В результате возникает двусторонний гонадный дисгенез — гонады представлены стреками. Кроме того, страдают гены аутосом, контролирующие рост и дифференцировку соматических клеток. Это приводит к низкорослости и развитию множества других соматических аномалий: высокого нёба, деформации ушных раковин, короткой шеи, низкой скорости роста волос, крыловидных складок шеи, пороков сердца, пороков развития почек — подковообразной почки и др.

Синдром чистой агенезии (дисгенезии) гонад. Этот синдром обусловлен точечными мутациями генов X-хромосомы (при кариотипе 46 XX) или мутацией гена *SRY* Y-хромосомы (при кариотипе 46 XY — синдром Свайера). Симптомы дизэмбриогенеза, свойственные синдрому Тернера, отсутствуют (чистая агенезия). Характерны нормальный рост, недоразвитые ВПП и выраженный половой инфантилизм, первичная аменорея. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. У больных с чистой агенезией гонад и кариотипом 46 XY иногда происходит вирилизация наружных половых органов.

Дисгенезия тестикул.

- Смешанная дисгенезия (асимметричный гонадный дисгенез), гонады сформированы асимметрично. Внутренние половые органы представлены с одной стороны стреком, с другой — яичком, функция которого, как правило, сохранена. Кавернозные тела сформированы достаточно. При смешанной форме производные мюллерова протока сформированы лучше на стороне стрека, благодаря чему в пубертате возможно удовлетворительное формирование мужских ВПП. У пациентов находят хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45 XO/46 XY.

- Билатеральная форма (дисгенетичный ложный мужской псевдогермафродитизм) — характерен двусторонний тестикулярный дисгенез с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли. При кариотипе 46 XY присутствуют структурные аномалии Y-хромосомы. Наружные гениталии бисексуальны, внутренние половые органы — женские. Для билатеральной формы характерен гипогонадизм (вследствие неспособности яичек вырабатывать тестостерон).

Истинный гермафродитизм (синдром двуполых гонад) — редкая патология, при которой у индивидуума присутствуют элементы овариальной и тестикулярной тканей. Возможная причина — транслокация гена *SRY* с Y- на X-хромосому. Яичко и яичник могут быть сформированы по отдельности или же в гонаде (*ovotestis*) присутствуют и овариальная, и тестикулярная ткани. Кариотип чаще нормальный женский, реже — мужской, характерен мозаицизм. Клинические проявления истинного гермафродитизма разнообразны и обусловлены активностью овариальной или тестикулярной ткани. Наружные половые органы имеют бисексуальное строение.

Этиология

В основе нарушения нормального хода эмбриогенеза у пациентов с синдромом гермафродитизма могут лежать как наследственные, так и экзогенные причины.

- Половые хромосомы: количественные и качественные хромосомные нарушения (точечные генные мутации, делеции, транслокации).
- Аутосомы: мутации генов.
- Экзогенные факторы в критические периоды эмбриогенеза (8 нед беременности): интоксикации, облучение, интранатальные факторы (андрогенпродуцирующие опухоли, прием матерью препаратов с андрогенной активностью и др.).

Патогенез

Формирование пола происходит в несколько этапов: детерминация генетического пола; дифференцировка гонад с определением гонадного пола и потенциального направления репродуктивной функции; формирование гормонального пола с преобладанием тех или иных половых гормонов; формирование соматического и гражданского пола, определяющего половое воспитание. Существует множество моделей, где рассмотрены взаимодействия генов в ходе половой дифференцировки. Согласно одному из вариантов, ген *SRY* подавляет экспрессию единственной копии гена *DAX1* у плода с кариотипом 46 XY, при этом происходит формирование плода по мужскому типу. При отсутствии гена *SRY* процесс гонадной дифференцировки контролирует ген *DAX1* (представлен двойной копией у плода с кариотипом 46 XX), что приводит к формированию яичника (рис. 16-1, см. цв. вклейку).

Таким образом, генетическую детерминацию пола и потенциальные пути развития гонад определяют гены, но развитие внутренних и наружных половых органов по мужскому типу — факторы, секретируемые гонадами плода.

Диагностика

Анамнез

Помимо обычных вопросов, касающихся семейного анамнеза, у пациенток с первичной аменореей, бесплодием и скудным оволосением (или его отсутствием) необходимо выяснить, имеют ли ближайшие родственники по материнской линии подобные нарушения. Это, а также указание на проведение операций по поводу одно- или двусторонней паховой грыжи в детском возрасте может свидетельствовать о синдроме тестикулярной феминизации. При сборе анамнеза следует обратить внимание на характер и темпы роста в детском и подростковом возрасте. опережение линейного роста в первые годы жизни и его замедление или прекращение к 9–10 годам (из-за раннего закрытия хрящевых зон роста в костях) может свидетельствовать в пользу дисфункции коры надпочечников вследствие гиперандрогенемии. Это заболевание может быть выявлено и при раннем появлении полового оволосения.

Физикальное обследование

Оценка телосложения, особенно при значительных отклонениях от основных размеров, позволяет ретроспективно оценить особенности периода полового созревания. Так, евнухоидное телосложение чаще формируется при различных формах гипогонадизма, в основе которых могут находиться и нарушения половой дифференцировки (агенезия или дисгенезия гонад, истинный гермафродитизм). Если половой инфантилизм сочетается с нарушением роста и стигмами дизэмбриогенеза, то при соответствующих изменениях генотипа диагноз синдрома Тернера не вызывает сомнений. Пальпаторное определение гонад в больших половых губах или по ходу паховых каналов позволяет заподозрить наличие ложного мужского гермафродитизма. На это может указывать и отсутствие матки при вагинальном или ректальном исследовании.

Лабораторные исследования

Определение хромосомных (с помощью кариотипирования) и генных нарушений для более точного дифференциального диагноза позволяет упростить диагностику варианта гермафродитизма. Это касается определения мутаций генов: *CYP* (21, 17, 11) — для дифференциальной диагностики врожденных нарушений надпочечникового стероидогенеза (ВДКН); *AR* — для подтверждения синдрома тестикулярной феминизации; *SRD5A2* — для подтверждения дефицита 5α -редуктазы.

Высокое содержание гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) характерно для нарушений гонадной дифференцировки — гипергонадотроп-

ного гипогонадизма (чистой агенезии гонад, синдрома Тернера, билатеральной дисгенезии яичек). При гормональном обследовании пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам находят высокие показатели тестостерона, так как гормональная функция правильно сформированных тестикул не страдает. Уровень эстрадиола может быть повышен за счет периферической конверсии тестостерона. Соотношение ЛГ/ФСГ повышено за счет отсутствия влияния тестостерона на гонадотропную функцию. В тех ситуациях, когда эндокринная функция гонад по тем или иным причинам неясна, возможно применение пробы с ХГЧ или агонистами люлиберина. Эта проба может быть использована для определения потенциального направления половой адаптации у пациентов со смешанной дисгенезией тестикул. Значительно сложнее решается вопрос при гормональном обследовании пациентов с дефектами биосинтеза тестостерона и гормонов надпочечников. Их диагностика основана на определении уровня тестостерона, глюко- и минералокортикоидов, а также их предшественников. Для диагностики этих форм применяют стимуляционную пробу синтетическими аналогами АКГГ (синактеномом-депо^а). Это исследование также информативно при гормональной диагностике ВДКН, особенно его неклассической (постпубертатной) формы.

Инструментальные исследования

Проводят УЗИ и КТ малого таза, но максимальную информацию о состоянии внутренних половых органов дает их визуальный осмотр с последующей биопсией и удалением по показаниям (лапароскопически).

Алгоритм дифференциальной диагностики гермафродитизма представлен на рис. 16-2.

Лечение

Хирургическая коррекция пола предусматривает формирование наружных гениталий в зависимости от выбранного пола (с помощью феминизирующей или маскулинизирующей реконструкции), а также решение вопроса о судьбе гонад.

В настоящий момент, учитывая высокий риск развития опухолей, не вызывает сомнений необходимость двусторонней гонадэктомии всем пациентам, адаптируемым в женском поле с кариотипом 46 ХУ или компонентом Y-хромосомы в случае мозаичных вариантов (истинного гермафродитизма, дисгенезии гонад, синдрома тестикулярной феминизации).

Гормональная терапия пациентов с женским гражданским полом состоит в коррекции явлений гипогонадизма, а также в предотвращении проявлений посткастрационного синдрома у больных, перенесших гонадэктомию.

- Монотерапия эстрадиолом: эстрофем^а, прогинова^а.
- Комбинированные пероральные контрацептивы: фемоден^а, мерсилон^а, новинет^а, логест^а, диане-35^а, жанин^а.



Рис. 16-2. Дифференциальная диагностика различных форм гермафродитизма.

- Препараты ЗГТ для коррекции постменопаузальных расстройств: двухфазные — фемостон[▲], циклопрогинова[▲]; монофазные — клиогест[▲], климодиен[▲].

Когда половые расстройства — следствие врожденных нарушений надпочечникового стероидогенеза (пациенты с ВДКН), то для замещения дефицита глюко- и минералокортикоидов применяют их синтетические аналоги. Для лечения низкорослости у пациентов с синдромом Тернера назначают гормон роста (генотропин[▲], нордитропин[▲]) из расчета 0,33 мг/кг в неделю. Для гормональной терапии больных с мужским гражданским полом используют пролонгированные препараты тестостерона — сустанон-250[▲], омнадрен 250[▲] (100–150, до 200 мг).

СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГАМИИ У ЖЕНЩИН

Гиперандрогения — клинический синдром, объединяющий наиболее типичные клинические проявления избытка андрогенов (гирсутизм, акне и алопецию) в периферической крови и/или повышения их активности.

Клиническая картина

Клиническая картина гиперандрогении может варьировать от мягкой дефеминизации (легкого гирсутизма без биохимических маркеров гиперандрогении) до выраженной вирилизации (вирильного синдрома). Симптомы гиперандрогении включают как типичное поражение волосяных фолликулов или сальных желез, так и репродуктивные нарушения (аменорею и бесплодие). Периферическими эффектами избытка андрогенов являются симптомы андрогензависимой дерматопии.

Акне — заболевание волосяных фолликулов и сальных желез вследствие закупоривания выводных протоков. В период физиологической пубертатной гиперандрогении юношеские акне типичны для 50% подростков. Сохранение акне у женщин старше 20 лет может указывать на гиперандрогению. Одним из патогенетических звеньев возникновения акне является гиперандрогения. Однако никакой ассоциации между степенью тяжести акне и уровнем тестостерона в периферической крови не выявлено. Наличие акне у 30-45% женщин старше 20 лет вызвано СПКЯ. Заболевание может сопровождаться **себореей** — гиперпродукцией секрета сальных желез под влиянием андрогенов избирательно на волосистой части головы, в области лица, на груди и спине (в межлопаточном пространстве и области плеч). Себорея — один из предрасполагающих факторов развития акне.

В физиологических условиях андрогены стимулируют не только функцию сальных желез, но и волосяных фолликулов, поскольку в дериватах кожи присутствуют рецепторы к андрогенам. Волосяной фолликул — структура, обладающая циклическим ритмом, жизненный период которой состоит из последовательной смены стадий роста и покоя. Реакция волосяных фолликулов на андрогены зависит от их локализации: в лобной и теменной области длительный избыток андрогенов приводит к спазму сосудов, окружающих фолликулы, и затем к их гибели и формированию андрогенной **алопеции**. Повышенной чувствительностью к андрогенам обладают волосы исключительно лобной и теменной областей, в других участках тела избыток андрогенов вызывает развитие гирсутизма.

Гирсутизм — избыточный рост терминальных волос у женщин в андрогензависимых зонах — следствие длительной стимуляции избытком андрогенов волосяных фолликулов и превращения пушковых волос в терминальные (стержневые, жесткие и пигментированные). Тяжесть гирсутизма не всегда соответствует степени биохимической гиперандрогении. Данное несоответствие между уровнем андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосяных фолликулов к тестостерону.

Андрогензависимая алопеция — прогрессирующая инволюция терминальных волос до коротких тонких пушкового типа

с последующим их выпадением в стадии телогена. Наиболее интенсивное облысение отмечают на лобной, центрально-теменной и височной поверхности головы. Алопеция (облысение) свидетельствует о длительной и высокой гиперпродукции андрогенов и наиболее характерна для вирилизующей опухоли (андрогенпродуцирующей). В случае опухолевого источника гиперандрогении присоединяются другие симптомы дефеминизации (вирильный синдром). Андрогенная алопеция — надежный маркер тяжелой гиперандрогении и основание для поиска стромального текоматоза или андрогенпродуцирующей опухоли яичников или надпочечников. Для андрогенной алопеции характерно выпадение волос в лобно-теменных зонах, в отличие от диффузного облысения при аутоиммунной агрессии или такового очагового (в результате интоксикации или инфекции). Эндокринные заболевания (АПС, первичная ХНН) сопровождаются диффузной или очаговой потерей волос.

Вирилизация (в отличие от гирсутизма) — явный признак значительного избытка андрогенов. В литературе можно встретить синоним — вирильный синдром. Вирилизация включает формирование мужских черт и быструю дефеминизацию. Вирилизацию отмечают менее чем у 1% женщин с гирсутизмом. Наиболее частая причина вирилизации — стромальный текоматоз яичников или андрогенсекретирующая опухоль яичника (адренобластома); гораздо реже причиной вирилизации могут быть опухоли надпочечников, продуцирующие андрогены. Опухолевая природа гиперандрогении связана с высоким уровнем секреции тестостерона. При прогрессии вирилизации олигоменорея быстро сменяется вторичной аменореей. Вирильный синдром проявляется любой комбинацией ярких клинических признаков: гирсутизмом (гирсутное число превышает 18 баллов по шкале Ферримана–Галвея), андрогенной алопецией с симметричным выпадением волос в лобной и теменной областях, барифонией (снижением тембра голоса), маскулинизацией фигуры (увеличением объема мышечной ткани и перераспределением жировой с характерным уменьшением в ягодичной области, уменьшением размера молочных желез), увеличением клитора (в норме ≤ 1 см). Длина клитора, превышающая 1 см (клиторомегалия), свидетельствует о длительности тяжелой гиперандрогении более года ($> 1,5$ нг/мл при норме < 1 нг/мл или $5,2$ нмоль/л при норме $< 3,5$ нмоль/л).

Понятия «вирильный синдром» и «вирилизующая опухоль» неидентичны и определяют различные состояния: причиной избытка андрогенов и дефеминизации в 90% случаев служит именно СПКЯ и только 10% случаев вирильного синдрома вызваны гормонально-активным образованием. В практической деятельности в первую очередь необходимо дифференцировать тяжелую функциональную яичниковую гиперпродукцию андрогенов (гипертекоз, стромальный текоматоз, синдром HAIR-AN — синдром гиперандрогении, инсулинорезистентности и черного акантоза)

и образования, продуцирующие андрогены (опухоль яичников и аденома надпочечников). Почти 10% злокачественных образований (аденома) надпочечников сопровождаются вирильным синдромом, тогда как менее 1% довольно распространенных опухолей яичников обладают способностью к гиперпродукции половых гормонов.

Симптомы вирилизации:

- андрогенная алопеция;
- барифония;
- гипоплазия молочных желез;
- клиторомегалия;
- увеличение мышечной массы;
- дефеминизация фигуры;
- олиго- и аменорея;
- акне;
- гирсутизм;
- повышение либидо.

При СПКЯ типична манифестация заболевания в период пубертата или в раннем репродуктивном возрасте; симптомы вирилирующей опухоли развиваются в любом возрасте, чаще в позднем репродуктивном или в постменопаузе (см. «Синдром поликистозных яичников»). Расспрашивая пациентку, необходимо исключить ятрогенные (экзогенные) причины гиперандрогении и убедиться в отсутствии приема таких ЛС, как анаболические стероиды, мужские половые гормоны, циклоспорины, а также да-назол, интерферон.

Этиология и патогенез

Гиперандрогения может быть проявлением различных заболеваний, мягкая гиперандрогения чаще всего сопровождается СПКЯ. Причины гиперандрогении:

- увеличение продукции различных фракций андрогенов;
- повышение конверсии в периферических тканях менее активных фракций андрогенов в более активные;
- увеличение биологически доступной формы тестостерона при снижении продукции транспортного белка, связывающего тестостерон (секс-стероидсвязывающего глобулина).

Диагностика

Определение уровня гормонов имеет большое значение в том случае, если на первый план выступает синдром гиперсекреции тех или иных гормонов. Симптомы вирилизации обуславливают необходимость уточнить источник избыточной продукции андрогенов с помощью визуализирующих методов.

Один из ведущих методов диагностики — увеличение содержания андрогенов в периферической крови, в первую очередь фракции наиболее мощного андрогена — тестостерона (конверсия тестостерона в дигидротестостерон происходит преимущественно

внутриклеточно, поэтому в периферической крови женщин его концентрация минимальна и определение его неинформативно). Наиболее информативным методом определения тестостерона является тандемная масс-спектрометрия, пока еще малодоступная в клинической практике. Оценка фракций свободного, биологически активного тестостерона могла бы быть более эффективна, чем определение его общей фракции методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Поскольку продукция ГСПГ, образующего неактивное соединение с тестостероном, зависит от множества сложно учитываемых факторов, то даже определение нормального уровня общего тестостерона не позволяет судить о его биологической активности. Один из наиболее доступных и информативных способов определения биологически активного тестостерона — расчет его биодоступной фракции с учетом содержания ГСПГ.

Нормальные значения для общего и свободного тестостерона зависят от используемых в лаборатории диагностических наборов. Определение содержания половых гормонов целесообразно проводить в раннюю фолликулярную фазу на 5–7-й день менструального цикла. Для исключения гиперандрогении можно ограничиться определением содержания общего тестостерона, ДГЭА, ГСПГ, ФСГ, ЛГ и 17-гидроксипрогестерона. Неклассическая форма ВДКН, обусловленная дефицитом цитохрома P450c21, подразумевает высокий уровень 17-гидроксипрогестерона.

Лабораторная диагностика СПКЯ подразумевает подтверждение высокого уровня тестостерона яичникового происхождения и исключение иных причин гиперандрогении. Однако при СПКЯ нередко умеренно повышены фракции адреналовых андрогенов. Для уточнения источника гиперандрогении проводят фармакологические тесты.

Среди заболеваний, при которых наблюдают гиперандрогению, именно синдром СПКЯ, неклассическая форма ВДКН и андрогенпродуцирующие опухоли представляют наибольшие трудности для диагностики и сопровождаются наибольшим количеством неоправданных ошибок.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

Врожденная дисфункция коры надпочечников — группа распространенных врожденных нарушений стероидогенеза, обусловленных дефицитом одного из пяти ферментов системы (StAR, P450c17, 3 β -HSD, P450c21 или P450c11), участвующей в синтезе кортизола и минералокортикоидов. Дефект любого из пяти ферментов стероидогенеза заключается в частичной или полной потере активности, обусловленной многочисленными мутациями гена, кодирующего данный фермент. ВДКН — заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Патогенетический смысл термина «врожденная дисфункция коры надпочечников» заключается в избирательном угнетении выработки одних глюкокортикоидов при одновременном увеличении других.

Для обозначения ВДКН в зарубежной литературе используют термин «*congenital adrenal hyperplasia*» («врожденная гиперплазия надпочечников»). В отечественной литературе встречаются два термина — «врожденная дисфункция коры надпочечников» и «адреногенитальный синдром».

Образование ДГЭА в качестве одного из конечных продуктов синтеза в коре надпочечников с последующей конверсией его в тестостерон позволяет классифицировать ВДКН по наличию или отсутствию гиперпродукции андрогенов.

- ВДКН с гиперпродукцией андрогенов (95%).
 - ✧ Цитохром P450c21 — 21-гидроксилаза.
 - ✧ Цитохром P450c11 — 11 β -гидроксилаза.
- ВДКН со сниженной продукцией андрогенов (5%).
 - ✧ StAR-белок.
 - ✧ Цитохром P450c17 α — 17 α -гидроксилаза.
 - ✧ 3 β -HSD.

Стандартное определение базального уровня 17-гидроксипрогестерона и его нормальное значение позволяют уверенно исключить ВДКН, однако недостаточно информативны для исключения мягкой ферментативной недостаточности при неклассической форме ВДКН: незначительное повышение уровня адреналовых андрогенов, в том числе данного маркера (не редкость при синдроме поликистоза яичников). В синтезе андрогенов как в надпочечнике, так и в яичнике ключевую роль играет цитохром P450c17 α (17 α -гидроксилаза и 17,20-лиаза), активность которого повышается при гиперинсулинемии почти у 50% больных поликистозом яичников.

При двукратном определении базального содержания 17-гидроксипрогестерона в пределах «серой» зоны (от 6 до 15 нмоль/л) проводят тест с 1–24 АКТГ (тетракозактидом) — наиболее информативный метод диагностики и золотой стандарт дифференциальной диагностики при любой степени недостаточности цитохрома P450c21 и других дефектов стероидогенеза. После определения базального уровня 17-гидроксипрогестерона вводят 0,125 мг 1–24 АКТГ и через 1 ч определяют стимулированный уровень 17-гидроксипрогестерона.

Вариант данного теста — проба с 1–24 АКТГ (1 мг тетракозактида) с определением уровня 17-гидроксипрогестерона, кортизола, ДГЭА и тестостерона исходно и через 24 ч. Многократное повышение уровня 17-гидроксипрогестерона с одновременным несинхронным ответом и слабым повышением уровня тестостерона и ДГЭА свидетельствует в пользу ВДКН.

Тест экскреции 17-кетостероидов с мочой малоинформативен и не может быть критерием диагностики гиперандрогении любого происхождения.

Методы молекулярной генетики имеют широкое клиническое применение: выявление известных мутаций гена *CYP21* позволяет уточнить причину ВДКН.

Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника

Термин «андрогенпродуцирующие» (вирилизующие) объединяет все гистологические типы опухолей, обладающие способностью к автономной продукции андрогенов и обуславливающие развитие вирильного синдрома (дефеминизации, маскулинизации) у женщин.

Большинство андрогенпродуцирующих опухолей происходят из ткани яичников. Опухолевая ткань яичников может продуцировать большое количество тестостерона или его предшественника — андростендиона. Около 5% андростендиона подвергается конверсии до тестостерона в периферических тканях, и при достаточном количестве субстрата избыток предшественника тестостерона может вызвать развитие вирильного синдрома. Морфологически различают следующие опухоли стромы полового тяжа: [текаклеточные и гранулезоклеточные опухоли, сертоликлеточные опухоли (андробластомы), гинандробластомы, липидоклеточные и опухоли ворот яичника], герминативно-клеточные (дисгерминомы), эпителиальные опухоли (опухоль Бреннера) и гонадобластомы. За исключением редких низкодифференцированных андробластом и злокачественного варианта опухоли Бреннера, которые отличаются неблагоприятным прогнозом, опухоли яичников доброкачественны. При опухолях стромы полового тяжа и гонадобластомах часто существует смешанная продукция андрогенов и эстрогенов. Андробластомы чаще возникают в 20–40-летнем возрасте. Хилусно-клеточные опухоли характерны для постменопаузы. Гранулезоклеточные опухоли продуцируются преимущественно эстрогенами и редко обладают способностью к смешанной продукции эстрогенов и андрогенов. При гиперпродукции андрогенов быстро развивающаяся маскулинизация заставляет пациентов активно обращаться за медицинской помощью.

Новообразования надпочечников (аденомы), обладающие способностью продуцировать андрогены, крайне редки. Надпочечники и яичники имеют общее эмбриональное происхождение, поэтому часть опухолей надпочечников (аденомы) напоминает структуру тканей яичника. Опухоли исходят из коры надпочечников и продуцируют в основном ДГЭА, ДГЭА-С и меньшее количество тестостерона и андростендиона. Аденомы, продуцирующие тестостерон, описаны в единичных случаях. Морфологическая картина, как правило, представлена производными хилусных клеток, структура которых аналогична таковой клеток Лейдига, поэтому продукция тестостерона в этих клетках может стимулироваться экзогенным введением аналогов Гн-РГ, ЛГ или ХГЧ. Так, у пациенток с андрогенпродуцирующими аденомами надпочечников продукция тестостерона может снижаться при подавлении ЛГ и повышаться при введении Гн-РГ или ХГЧ. Для уточнения источника гиперандрогении проводят тест с дексаметазоном (4 мг). При снижении уровня тестостерона на 40 и ДГЭА-С на 60% тест

расценивают как положительный (свидетельствует об адреналовой гиперпродукции андрогенов).

Гиперандрогения, обусловленная опухолью как надпочечника, так и яичника, проявляется быстрым началом и бурным прогрессированием вирилизации и в клиническом плане диагностических трудностей не представляет. Основная трудность заключается в топической диагностике источника гиперандрогении и локализации опухоли яичника (нередко ≤ 1 см), ткань которой чаще всего представляет солидную структуру, поэтому ее визуализация затруднительна. Выраженность симптомов зависит от уровня секреции андрогенов опухолью и не зависит от морфологического строения или размеров.

Увеличение тестостерона в 3 раза и более позволяет начать топическую диагностику гормонально-активного образования (даже при тяжелых формах поликистоза яичников уровень андрогенов, как правило, не превышает 6–8 нмоль/л). На втором этапе дифференциальной диагностики проводят поиск источника гиперандрогении: повышение уровня тестостерона в 5 раз и более, более 12 нмоль/л при нормальном уровне ДГЭА-С и 17-гидроксипрогестерона характерно для опухолей яичников, а обратное соотношение — для аденом надпочечников. Крайне высокое содержание андростендиона более характерно для образований яичников. Для опухолевой гиперандрогении характерно также снижение уровня гонадотропных гормонов (ЛГ и ФСГ).

Инструментальные исследования

Для топической диагностики применяют УЗИ или МРТ органов малого таза и КТ надпочечников. Случайная находка инсиденталомы — не показание к лечению пациентки, но может быть поводом к лабораторным исследованиям и уточнению активности образования (синдрома Кушинга, феохромоцитомы). Для топической диагностики после предварительного подавления дексаметазоном проводят скинтиграфию надпочечников с радиоактивной меткой (^{131}I 6- β -йодометил-19-норхолестерол — NP-59). КТ в исследовании органов малого таза ввиду малых размеров этих опухолей и отсутствия капсулы малоинформативно. Для визуализации яичников предпочтительно УЗИ с использованием трансвагинального датчика. Опухоли размером менее 10 мм визуализировать сложно.

При отрицательных результатах исследования дополнительно проводят селективную катетеризацию яичниковых и надпочечниковых вен с определением содержания гормонов в крови, непосредственно оттекающей от органов.

Ятрогенная гиперандрогения

Проводя дифференциальную диагностику эндогенной гиперандрогении, необходимо сразу исключить прием экзогенных андрогенов и анаболических стероидов, а также глюкокортикоидов и антигонадотропных препаратов, к которым относится даназол.

Некоторые гестагены (производные 19-норстероидов, например, норэтистерон) обладают заметным андрогенным потенциалом. Стимуляцию роста волос вплоть до явного гипертрихоза могут провоцировать циклоспорины, интерфероны и седативные препараты. Эти препараты не влияют на метаболизм андрогенов. Использование партнерами женщин гелей, содержащих андрогены (зарегистрированные в России препараты для лечения гипогонадизма у мужчин), может быть причиной экзогенной гиперандрогении у женщин (контакт с участками кожи партнера, на которые был нанесен препарат, приводит к диффузии андрогенов и увеличению содержания тестостерона в периферической крови почти в 2 раза по сравнению с базальным уровнем).

СИНДРОМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

Андрогенный дефицит, тестикулярная недостаточность, синдром гипогонадизма у мужчин — симптомокомплекс клинических и/или гормональных изменений, обусловленных недостаточностью половых гормонов вследствие нарушения секреции половых гормонов яичками или резистентности органов-мишеней.

Классификация

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарной системы:

- гипергонадотропный (первичный);
- гипогонадотропный (вторичный);
- нормогонадотропный;
- обусловленный резистентностью органов-мишеней.

В зависимости от времени возникновения:

- препубертатный;
- постпубертатный.

По этиологии:

- врожденный;
- приобретенный;
- идиопатический.

Клиническая картина

Для препубертатного гипогонадизма характерны:

- высокий рост (при сохранной секреции СТГ) или карликовость (при дефиците СТГ);
- евнухоидные пропорции тела (длинные конечности, укороченное туловище);
- слабо развитая скелетная мускулатура;
- распределение жира по женскому типу;
- истинная гинекомастия;
- бледность кожных покровов;
- отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах;
- высокий тембр голоса;

- половой член длиной до 5 см;
- мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости;
- яички до 2 мл или их отсутствие в мошонке;
- синдром непробужденного либидо.

Для постпубертатного гипогонадизма характерны:

- снижение полового влечения;
- урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций;
- пролонгированный половой акт;
- ослабление или отсутствие оргазма;
- отсутствие семяизвержения;
- уменьшение оволосения на теле и лице;
- истончение волос на голове;
- бледность кожных покровов;
- половой член длиной 9 см и более;
- атоничная, умеренной пигментации и складчатости мошонка;
- яички более 12 мл, мягкие, дряблые при пальпации.

Этиология

Первичный гипогонадизм

- Врожденный.
 - ✧ Синдром Клайнфелтера.
 - ✧ Анорхизм.
- Приобретенный.
 - ✧ Травмы, облучение, химиотерапия по поводу рака, другие токсические поражения яичек.
 - ✧ Позднее начало лечения крипторхизма.

Вторичный гипогонадизм

- Врожденный.
 - ✧ Синдром Кальмана (см. «Синдром задержки полового развития»).
 - ✧ Синдром фертильного евнуха (изолированный дефицит ЛГ).
 - ✧ Редкие врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом (см. «Синдром задержки полового развития»).
- Приобретенный.
 - ✧ Опухоли гипофиза и гипоталамуса, их хирургическое лечение или лучевая терапия, кровоизлияния в них (см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»).

Гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней

- Феминизация в результате резистентности рецепторов к андрогенам.
- Дефицит 5 α -редуктазы.
- Дефицит эстрогенов.

Патогенез

Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин обусловлен снижением или полным отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек вследствие патологического процесса (травмы, облучения, аутоиммунного поражения). Гипогонадотропный гипогонадизм связан со снижением или полным выпадением гонадотропной стимуляции яичек. При гипогонадизме, обусловленном резистентностью к андрогенам органов-мишеней, ведущую роль играет врожденная патология рецепторного аппарата клеток.

При повышении концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, происходит снижение свободного, биологически активного тестостерона, что и обуславливает клиническую картину гипогонадизма. К увеличению содержания глобулина, связывающего половые гормоны, в крови приводят старение, повышение содержания эстрогенов, индукция ферментов и цирроз печени.

Диагностика

Диагностический алгоритм

Диагноз устанавливают на основании характерной клинической картины, подтвержденной данными лабораторного и инструментального исследований (рис. 16-3).

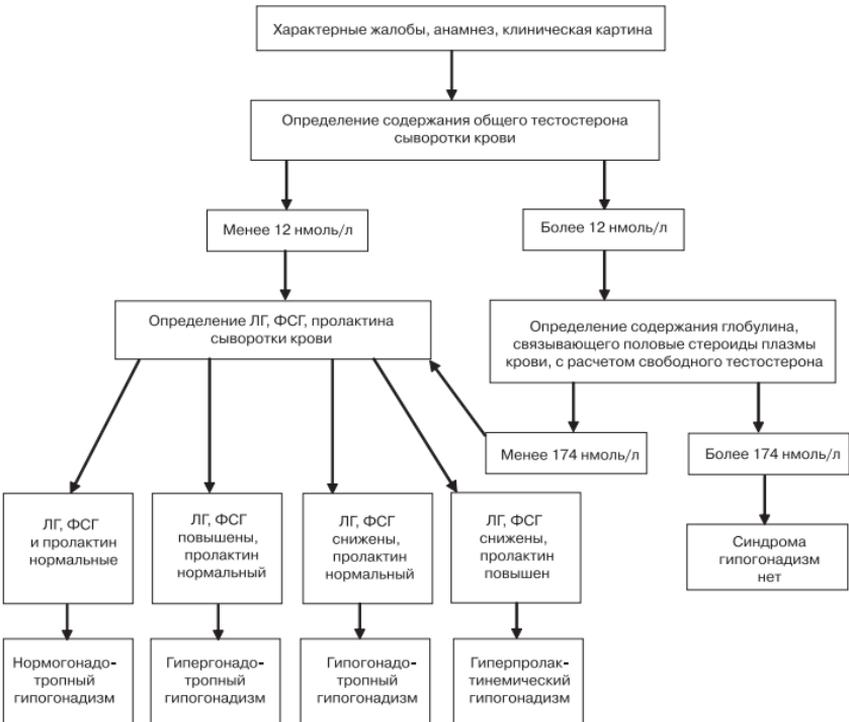


Рис. 16-3. Диагностический алгоритм синдрома гипогонадизма (схема).

Анамнез

Необходимо уточнить состояние половых органов при рождении, наличие травм или операций. Кроме того, выясняют динамику полового влечения, наличие адекватных и спонтанных эрекций, длительности полового акта, характера оргазма, семяизвержения. При опросе пациента удобно использовать специально разработанные сексологические опросники основных симптомов гипогонадизма (см. «Возрастной андрогенный дефицит у мужчин»).

Физикальное обследование

Обязательно измерение роста, массы тела, окружности талии. Производят исследование скелетной мускулатуры, грудных желез, кожных покровов, оволосения, наружных половых органов с измерением объема яичек.

Лабораторные исследования

Концентрация общего тестостерона менее 12 нмоль/л свидетельствует о гипогонадизме.

Определение в сыворотке крови содержания глобулина, связывающего половые гормоны, показано в случаях, когда клиническая симптоматика гипогонадизма четкая, но уровень общего тестостерона составляет более 12 нмоль/л.

Определение в сыворотке крови содержания гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в сочетании с яркой клинической симптоматикой позволяет диагностировать гипо- или гипергонадотропный гипогонадизм соответственно.

Определение концентрации пролактина проводят во всех случаях для исключения гиперпролактинемического гипогонадизма.

Анализ спермы дает достаточно полное представление об андрогенном статусе и состоянии гонадотропной секреции, что необходимо для назначения терапии.

Инструментальные исследования

Всем пациентам проводят УЗИ органов малого таза с использованием трансректального датчика.

При нормо-, гипогонадотропном, гиперпролактинемическом гипогонадизме показана МРТ головного мозга.

Лечение

Основные цели лечения гипогонадизма у мужчин:

- полное устранение андрогенного дефицита — восстановление или развитие ВПП, либидо и потенции, повышение мышечной силы, лечение или профилактика остеопороза;
- восстановление фертильности.

Андрогенный дефицит устраняют назначением постоянной ЗГТ препаратами тестостерона (см. главу 4).

На фоне ЗГТ андрогенами у пациентов с гипогонадизмом происходят нормализация половой функции, поддержание состояния

ВПП. Доказана способность андрогенов уменьшать отложения жира, в первую очередь висцерального. Андрогены предотвращают резорбцию костной ткани и непосредственно стимулируют ее образование. К положительным эффектам относят анаболическое действие андрогенов на мышцы. У мужчин с гипогонадизмом при лечении андрогенами улучшается настроение и общее самочувствие. Снижение содержания холестерина — еще один положительный эффект андрогенотерапии.

Больные, получающие ЗГТ андрогенами, должны находиться под динамическим наблюдением. Частота периодического наблюдения зависит от возраста пациента. Молодым мужчинам контрольные тесты проводят ежегодно, пожилым — каждые 3–6 мес. Восстановление сексуальных функций контролируют по заполнению пациентом сексологических опросников. Мужчинам старше 40 лет каждые 6–12 мес показано пальцевое ректальное обследование простаты.

Лабораторному мониторингованию подлежат:

- концентрация тестостерона;
- содержание гемоглобина и гематокрита (андрогены стимулируют продукцию эритропоэтина почками и повышают митотическую активность стволовых клеток костного мозга);
- биохимические показатели (содержание холестерина, ЛПВП и ЛПНП, печеночных ферментов);
- определение содержания в сыворотке крови простатоспецифического антигена (у мужчин старше 40 лет).

Для устранения андрогенного дефицита у пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом возможно также применение стимулирующей терапии. Из препаратов, стимулирующих эндогенную секрецию андрогенов при сохранной эндокринной функции яичек, хорошо зарекомендовал себя ХГЧ, который способствует секреции собственных клеток Лейдига. Препарат вводят внутримышечно 2–3 раза в неделю, дозу подбирают индивидуально в зависимости от массы тела. Возможна комбинированная терапия ХГЧ и андрогенами.

У пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом прогноз в отношении восстановления фертильности сомнительный. У большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом без повреждения сперматогенного эпителия яичек лечение препаратами гонадотропинов или Гн-РГ приводит к улучшению сперматогенеза и восстановлению фертильности. Для этой цели применяют препараты рекомбинантного ЛГ или препараты ХГЧ, аналогичного ЛГ (прегнил*), которые назначают в виде монотерапии на срок 3–6 мес. При недостаточной эффективности ЛГ/ХГЧ к лечению подключают препараты рекомбинантного ФСГ или менопаузальных гонадотропинов, содержащие как ЛГ, так и ФСГ (метродин ВЧ). Дозу препаратов выбирают исходя из результатов серийных определений активности тестостерона в сыворотке

крови и контрольных исследований спермограммы. Мужчины с исходным объемом яичек более 4 см³ имеют лучший прогноз для восстановления фертильности при лечении только препаратами ЛГ/ХГЧ. В ходе терапии препаратами ЛГ/ХГЧ созревают клетки Лейдига, увеличиваются семенные каналцы, дифференцируются клетки Сертоли и индуцируется сперматогенез. У ряда пациентов полное восстановление сперматогенеза возможно только при комбинированном назначении препаратов ЛГ и ФСГ.

При гипогонадотропном гипогонадизме, обусловленном поражением на гипоталамическом уровне, в целях восстановления фертильности возможно применение синтетических аналогов Гн-РГ в импульсном режиме. С помощью программируемого портативного дозатора каждые 90–120 мин вводят 5–20 мкг гонадорелина. На фоне лечения Гн-РГ нормальное содержание тестостерона может быть достигнуто уже через несколько недель. У пациентов с изолированным дефицитом гонадотропных гормонов повышение интенсивности сперматогенеза происходит через несколько месяцев, иногда через 2–3 года. Фертильность почти всегда достижима, если сохранена чувствительность рецепторов яичек к гонадотропинам.

СИНДРОМ ГИНЕКОМАСТИИ

Гинекомастия — видимое или определяемое при пальпации доброкачественное увеличение молочных желез у мужчин. Размер молочной железы может составлять от 1 до 10 см.

Пики заболеваемости гинекомастией

- Первый — неонатальный период. Продолжающееся действие эстрогенов матери, трансплацентарно попавших в организм ребенка, приводит к возникновению гинекомастии, которая в норме регрессирует через несколько недель после рождения мальчика.
- Второй — пубертатный период. В возрасте 11–14 лет у 30–65% подростков развивается гинекомастия. Пубертатная гинекомастия в 80% случаев двусторонняя. У большинства она регрессирует через год после возникновения. Ее развитие связывают с физиологическим снижением уровня свободного тестостерона, повышением содержания эстрадиола и ГСПГ.
- Третий — в возрасте 50–80 лет. В этот период гинекомастия возникает наиболее часто.

Рак молочной железы встречается у мужчин в 100 раз реже, чем у женщин. Средний возраст заболевших составляет 56 лет.

Классификация

В зависимости от состояния молочной железы.

- Ложная гинекомастия — характерно преобладание жировой ткани.

- Истинная гинекомастия — в молочной железе преобладает железистая ткань.

Различают также симметричную и асимметричную гинекомастию.

Характерные клинические симптомы рака молочной железы.

- Синдром втяжения соска.
- Фиксация кожи над опухолью.
- Изъязвление кожи над опухолью.
- Фиксация опухоли к большой грудной мышце.
- Увеличение регионарных лимфатических узлов.

Этиология

Гинекомастия в большинстве случаев возникает вследствие гормональных нарушений — абсолютного или относительного повышения уровня эстрогенов.

Абсолютное повышение уровня эстрогенов

- Прием ЛС, содержащих эстрогены, например, при лечении рака простаты.
- Опухоль из клеток Лейдига — редкий вид опухоли яичек, синтезирующих эстрадиол. В 90% случаев опухоль доброкачественная. Повышенное содержание эстрадиола по принципу обратной отрицательной связи снижает выработку ЛГ и, соответственно, тестостерона; кроме того, стимулирует продукцию ГСПГ и приводит к уменьшению концентрации свободного тестостерона, усугубляет дисбаланс половых гормонов.
- Опухоли надпочечников, продуцирующие эстрогены, — редкие, чаще доброкачественные новообразования, которые могут достигать значительных размеров и синтезировать большое количество предшественников эстрогенов.
- Опухоли, продуцирующие ХГЧ (герминогенные опухоли яичек и карциномы различных локализаций). Повышение уровня ХГЧ в сыворотке крови стимулирует выработку яичками тестостерона, избыток которого метаболизируется в жировой ткани в эстрогены.

Относительное повышение уровня эстрогенов

- Возрастной гипогонадизм. Заболевание связано с возрастным снижением секреции тестостерона яичками, при этом уровень общего и свободного эстрадиола остается в пределах физиологических значений или повышен.
- Первичный гипогонадизм. В рамках этого заболевания следует отметить синдром Клайнфелтера в связи с его высокой распространенностью и недостаточно эффективной выявляемостью (см. «Синдром Клайнфелтера»).
- Гипогонадотропный гипогонадизм. Снижение синтеза тестостерона при сохранении выработки надпочечниками эстрогенов приводит к относительной гиперэстрогемии.

- Синдром возобновленного кормления. Впервые этот синдром был отмечен во время Второй мировой войны у освобожденных заключенных, которые начинали адекватно питаться после долгого периода недоедания. Гинекомастия формировалась через несколько недель и самостоятельно исчезала после 1–2 лет нормального питания.
- Почечная недостаточность и диализ. У больных почечной недостаточностью повышен уровень ЛГ, эстрадиола, незначительно — пролактина и снижено содержание тестостерона.
- Хроническая печеночная недостаточность. Происходит снижение метаболизма андрогенов в печени, что приводит к повышению ароматизации андрогенов в эстрогены, увеличению уровня ГСПГ соответственно снижению концентрации свободного тестостерона.
- Гипертиреоз. Гинекомастия встречается у 10–40% мужчин с гипертиреозом, что обусловлено повышением уровня ГСПГ и усилением активности ароматизации андрогенов в эстрогены.
- Гиперпролактинемия. Значительное повышение уровня пролактина в крови стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток молочной железы и подавляет выработку гонадотропинов, что приводит к возникновению вторичного гипогонадизма, и затем к развитию гинекомастии.
- ВИЧ-инфекция. У пациентов возникают гиперпролактинемия и симметричная двусторонняя гинекомастия. Механизм неясен.
- Ятрогенная гинекомастия встречается у 20–25% общего количества больных гинекомастией на фоне приема ЛС (табл. 16-4).

Таблица 16-4. Лекарственные средства, способствующие возникновению гинекомастии

Названия и группы лекарственных средств	Механизм возникновения гинекомастии
Амиодарон	?
Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил)	?
Амфетамины, диазепам, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты	?
Циметидин	Антагонист андрогеновых рецепторов
Цитостатики (метотрексат, винкристин)	Первичный гипогонадизм вследствие поражения клеток Лейдига
Флутамид	Антагонист андрогеновых рецепторов
Половые гормоны (андрогены, эстрогены)	Повышение ароматизации, прямое действие на ткань молочной железы
Изониазид	?
Кетоконазол, метронидазол	Ингибиторы синтеза тестостерона
Фенотиазины	Повышение уровня пролактина
Спиринолактон	Антагонист андрогеновых рецепторов
Теофиллин	?

Патогенез

Гинекомастия обусловлена пролиферацией ранее неактивной железистой ткани молочной железы вследствие преобладания действия эстрогенов, а также гиперплазией жировой ткани.

Стадии развития гинекомастии

- Развивающаяся (пролиферирующая) гинекомастия — начальная стадия продолжительностью около 4 мес. При консервативной терапии увеличенная молочная железа может вернуться к прежним размерам.
- Промежуточная стадия. Ее продолжительность составляет от 4 мес до года. В этот период происходит созревание ткани молочной железы, обратное развитие заболевания наблюдаются очень редко.
- Фиброзная стадия характеризуется появлением в молочной железе зрелой соединительной ткани, отложением жировой ткани вокруг железистой. Обратное развитие молочной железы практически не происходит.

Диагностика

Алгоритм диагностики гинекомастии представлен на рис. 16-4.

Анамнез

- Длительность существования увеличенной молочной железы.
- Боль или уплотнение железы.
- Прием ЛС.
- Сексуальная функция.
- Изменения массы тела.
- Симптомы тиреотоксикоза.

Физикальное обследование

- Симптомы тиреотоксикоза.
- Пальпация молочной железы.
- Пальпация живота (гепато- и спленомегалия, увеличение надпочечников).
- Осмотр половых органов (размер, плотность яичек).
- Оценка степени вирилизации (рост волос на теле, тембр голоса, развитие мышечной массы и др.).

Лабораторные исследования

- Биохимический анализ крови с определением содержания креатинина, печеночных ферментов.
- Исследование уровня гормонов: общего тестостерона, ГСПГ, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, пролактина, ДГЭА-С, ТТГ, свободного T_4 , β -ХГЧ.

Инструментальные исследования

- Маммография (диагностическая значимость маммографии у мужчин несколько ниже, чем у женщин).



Рис. 16-4. Алгоритм диагностики гинекомастии.

- УЗИ молочных желез.
- УЗИ мошонки, МРТ/КТ надпочечников, МРТ головного мозга выполняют по показаниям.
- ТАБ применяют для исключения злокачественного поражения молочной железы после комплекса лабораторно-инструментальных исследований.

Лечение

Тактика лечения гинекомастии зависит от причины.

- Ятрогенная гинекомастия — необходимо отменить ЛС, вызвавшее развитие заболевания.
- Гинекомастия на фоне тиреотоксикоза — осуществляют лечение заболевания, вызвавшего тиреотоксикоз.
- Гинекомастия на фоне опухолей — выполняют хирургическое лечение опухолевого заболевания.
- Гинекомастия на фоне первичного или вторичного гипогонадизма.
 - ◇ Терапия препаратами тестостерона:
 - омнадрен^а, сустанон^а (смесь эфиров тестостерона: тестостерона пропионат, фенилпропионат, капронат, изокапронат) внутримышечно 1 мл раз в 3 нед;
 - небидо^в внутримышечно по 1 ампуле 1 раз в 3 мес;
 - андрогель^в на кожу 1 раз в день.
 - ◇ Хорионический гонадотропин (1000–3000 ЕД в/м 1 раз в 3–5 сут).
- Пубертатная гинекомастия — самостоятельно проходит через 2–3 года от начала пубертатного периода.
- Гинекомастия на фоне синдрома возобновленного кормления — в большинстве случаев исчезает самостоятельно через 1–2 года от начала нормального питания.
- Идиопатическая гинекомастия — несмотря на тщательное обследование, в среднем у 25% пациентов причину гинекомастии установить не удается. В таких случаях к показаниям для лечения относят боль в молочных железах, неудобство и психологический дискомфорт.

Медикаментозное лечение

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов — тамоксифен^а в дозе 20 мг/сут достаточно эффективен в лечении гинекомастии.

Препараты с андрогенной активностью

- Даназол^а в дозе 400 мг/сут. Механизм действия препарата заключается в снижении секреции гипофизом ФСГ, ЛГ при сохранении секреции остальных гормонов гипофиза.
- Местеролон^а не подвергается ароматизации в эстрогены. Препарат принимают независимо от приема пищи в дозе 25–75 мг/сут в 1–3 приема. Продолжительность приема препарата — 3 мес.

Ингибиторы ароматазы. На фоне лечения гинекомастия в значительном количестве случаев регрессирует.

В связи с недостаточной изученностью эффективности медикаментозной терапии гинекомастии продолжительность терапии без положительного эффекта не должна превышать 6 мес. Позднее начало значительно снижает эффективность медикаментозной терапии.

Хирургическое лечение

В настоящее время оперативное вмешательство — самый распространенный метод лечения гинекомастии.

Показания

- Отсутствие эффекта от консервативной терапии гинекомастии в течение 2 лет.
- Персистирующая пубертатная гинекомастия (сохранение увеличения молочной железы более 5 см в течение 3 лет и более).

Цель — восстановление нормальной анатомической структуры мужской молочной железы путем удаления дополнительной ткани.

Методика. Удаление дополнительной ткани молочной железы выполняют через полукруглый параареолярный разрез. В настоящее время разработано несколько операций по устранению гинекомастии.

- Удаление молочной железы (простая мастэктомия) и сосково-ареолярного комплекса.
- Удаление молочной железы (подкожная мастэктомия) из параареолярного разреза с сохранением ареолы и соска.
- Удаление молочной железы из параареолярного разреза с дополнительной липосакцией для восстановления контура грудной клетки в области железы.
- Эндоскопическая мастэктомия (при небольших размерах молочной железы).

Осложнения операции: некроз, уплощение соска, потеря или извращение чувствительности ареолярной области.

Рак молочной железы

Тактика лечения РМЖ базируется на оценке степени распространенности процесса и значимых критериях прогноза. Органо-сохраняющие оперативные вмешательства при РМЖ у мужчин не применяют. Гормонотерапию (тамоксифен[▲]) и химиотерапию (антрациклины, траксаны) применяют только в комбинации с хирургическим лечением. Эффективность гормонотерапии составляет 25–58, эффективность химиотерапии — 30–40%.

Дальнейшее наблюдение

При медикаментозном лечении гинекомастии первое контрольное обследование целесообразно проводить через 2 мес от начала лечения. Оно направлено на оценку эффективности и безопасности подобранной дозы ЛС, в том числе препарата тестостерона.

- Оценка эффективности и безопасности подобранной дозы ЛС.
 - ✧ Пальпация молочных желез для оценки динамики состояния.
 - ✧ УЗИ молочных желез.
 - ✧ Биохимический анализ крови (для оценки функции печени).
- Оценка эффективности и безопасности при лечении препаратами тестостерона.

- ❖ Определение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови (если пациент получает инъекционные формы эфиров тестостерона, то исследование необходимо проводить перед очередной инъекцией).
- ❖ Определение содержания гемоглобина и гематокрита. Повышение значения гематокрита более 52% приводит к гипоксии и нарушению сна, в связи с чем необходимо снизить дозу тестостерона.
- ❖ Определение простатоспецифического антигена. При повышении его уровня более 4 нг/мл необходимо направить пациента к урологу.

В дальнейшем мониторинг, включающий вышеперечисленные обследования, необходимо проводить 1 раз в 6 мес. В случае неэффективности медикаментозной терапии пациенту рекомендуют хирургическое лечение.

Дозовый режим пока не отработан.

СИНДРОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Преждевременное половое созревание — появление ВПП у девочек в возрасте до 8, у мальчиков — до 9 лет.

Классификация

Выделяют истинные, или центральные, формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых гормонов половыми железами в данном случае — следствие стимуляции внутренних половых желез гонадотропинами. Ложные, или периферические, формы ППС обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолью половых желез или надпочечниками, независимой от секреции гонадотропинов. В самостоятельную группу выделяют так называемые гонадотропиннезависимые формы ППС, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями. При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления ВПП увеличивается объем наружных половых органов, ускоряются рост и костное созревание, отражающие системное влияние половых гормонов на организм ребенка. Клинические варианты ППС с полным комплексом признаков определяют как полную форму ППС. Помимо этого выделяют так называемые парциальные, или неполные, формы ППС, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременным пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (преждевременным телархе). Существуют также варианты ППС, не укладывающиеся однознач-

но ни в одну из перечисленных форм заболевания, например ППС на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза.

Не существует четкой грани между истинными и ложными формами ППС. Ложные формы заболевания, обусловленные гормонпродуцирующими опухолями половых желез, ВДКН, автономно активированной функцией половых желез при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева и тестотоксикозе, могут спонтанно трансформироваться в истинные формы заболевания, что связано с вторичной активацией гипоталамо-гипофизарной системы. Именно поэтому существующую классификацию ППС следует рассматривать как достаточно условный, рабочий вариант.

Истинное ППС.

- Идиопатическое.
- Церебральное.
 - ✧ Опухоли ЦНС: гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна III желудочка, пинеаломы.
 - ✧ Поражение ЦНС неопухолевого генеза: арахноидальные кисты III желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение ЦНС, хирургическое вмешательство.
 - ✧ Врожденные синдромы:
 - нейрофиброматоз 1-го типа;
 - туберозный склероз;
 - синдром Расселла–Сильвера;
 - синдром ван Вайка–Грумбах (при некомпенсированном первичном гипотиреозе).
- Истинное ППС при длительном воздействии половых гормонов: позднее лечение ВДКН, удаление гормонпродуцирующих опухолей.

Ложное ППС.

- У мальчиков:
 - ✧ ХГЧ-секретирующие опухоли краниальной и экстракраниальной локализации;
 - ✧ опухоли яичек (лейдигомы);
 - ✧ опухоли надпочечников (андростеромы);
 - ✧ ВДКН (дефицит 21- и 11 β -гидроксилазы).
- У девочек:
 - ✧ опухоли яичников (гранулезоклеточные, овариальные карциномы);
 - ✧ опухоли надпочечников (кортикоэстромы);
 - ✧ овариальные фолликулярные кисты.

Гонадотропиннезависимые формы:

- синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева;
- тестотоксикоз.

Неполные формы ППС:

- ускоренное пубархе;
- ускоренное телархе.

Клиническая картина

При истинных формах ППС у девочек увеличиваются молочные железы, эстрогенизируются наружные половые органы. В большинстве случаев формируется половое оволосение, однако его интенсивность значительно меньше, чем у девочек в течение нормального пубертата. Также нехарактерны и другие андрогензависимые симптомы полового созревания: акне, жирная себорея, активность потовых желез. Эти симптомы у девочек с ППС развиваются после 6–7 лет, когда происходит физиологическая активация андрогеновой функции надпочечников — адренархе. При высокой активности патологического процесса начинаются менструации, носящие регулярный характер. Для девочек с гипоталамической гамартомой характерно чрезвычайно раннее начало менструаций — спустя несколько месяцев после замеченного увеличения молочных желез. Однако у 50–60% девочек с истинным ППС менструации могут отсутствовать в течение 5–6 лет после появления ВПП. У девочек с ложными формами ППС менструальную реакцию можно наблюдать параллельно с увеличением молочных желез. Выделения носят беспорядочный характер, могут быть обильными или мажущими.

При изолированном телархе увеличение молочных желез — единственный ВПП у девочек до 2 лет. Выделяют также телархевариант, характеризующийся увеличением молочных желез у девочек после 3 лет. Эта форма — мягкий вариант истинного ППС с торпидным течением, не ухудшающим ростовой прогноз.

При изолированном адренархе у девочек возникает оволосение только лобковой, реже лобковой и аксиллярных областей.

У мальчиков увеличиваются в размерах яички и половой член, появляются акне, специфическое потоотделение, половое оволосение, грубеет голос, увеличивается мышечная масса. В отличие от девочек, имеющих большую вариабельность в интенсивности процессов полового созревания, у мальчиков быстро развиваются ВПП и увеличивается объем яичек.

При ложных формах ППС у мальчиков на фоне прогрессирующего ВПП сохраняется допубертатный объем яичек. При тестотоксикозе объем яичек чаще увеличен незначительно и не соответствует степени развития ВПП, однако можно наблюдать значительное увеличение объема обоих или одного яичка — аденоматоз.

При всех формах заболевания у детей обоего пола ускоряется рост, достигая значений, характерных для пубертатного ростового скачка, — 10–15 см в год. Ускорение роста можно отметить за 6–12 мес до появления ВПП. Также отмечают ускорение дифференцировки костей скелета, что приводит в дальнейшем к преждевременному закрытию зон роста и значительному снижению конечного роста.

Этиология и патогенез

Истинное, или гонадотропинзависимое, ППС обусловлено ранней активацией импульсной секреции Гн-РГ (по аналогии с физиологическим пубертатом). Повышение секреции Гн-РГ вызывает увеличение синтеза и секреции гипофизарных гонадотропных гормонов — ЛГ и ФСГ. Гонадотропные гормоны активизируют синтез половых гормонов в яичниках и яичках, повышенный уровень которых вызывает развитие ВПП, меняя фенотип ребенка. Наиболее частая причина преждевременной активации импульсной секреции Гн-РГ — гипоталамическая гамартома.

Наиболее частая причина ложного ППС — ферментативные дефекты надпочечникового стероидогенеза, приводящие к повышению секреции андрогенов надпочечниками (дефицит 21-, 11 β -гидроксилазы). Опухоли, секретирующие половые гормоны как в половых железах, так и в надпочечниках, встречаются редко.

Гонадотропиннезависимые формы ППС (синдром Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева у девочек и семейная форма ППС — тестостоксикоз у мальчиков) — следствие генетических мутаций, приводящих к постоянной активации продукции половых гормонов в клетках яичников и яичек без участия гонадотропных гормонов.

Диагностика

- Определение формы заболевания (полная или неполная).
- Выявление характера активации гонадной функции (гонадотропинзависимого и гонадотропиннезависимого).
- Определение источника повышения секреции гонадотропных и половых гормонов.

Для решения этих задач ключевыми моментами служат результаты пробы с люлиберином и данные визуальных методов диагностики (МРТ головного мозга, надпочечников, УЗИ половых желез). Однако при проведении диагностического поиска следует учитывать особенности клинического статуса пациентов, сроки манифестации, интенсивность и характер прогрессирования ВПП, особенности стероидной секреции (рис. 16-5–16-7).

Анамнез

Следует выяснить характер полового развития у родственников. Ранний пубертат у мужчин в семье как по материнской, так и по отцовской линии чрезвычайно характерен для тестостоксикоза. Наличие в семье братьев с ППС или сестер с клиническими проявлениями вирилизации позволяет предположить ВДКН. Раннее начало заболевания и быстрое прогрессирование ВПП характерны для тестостоксикоза и гипоталамической гамартотомы. Волнообразный характер развития ВПП, сочетающихся с менструальной реакцией, типичен для синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева.



Внимание! * Проведение пробы с ЛР-РГ у девочек с телархе до 1 года вызывает повышенный ответ ЛГ и ФСГ с преобладанием ответа ФСГ. У девочек с телархе от 2 до 3 лет повышен ответ только ФСГ.

** Проведение УЗИ малоинформативно, так как при всех вариантах определяются овариальные фолликулы, размеры матки и яичников могут быть не увеличены.

Рис. 16-5. Алгоритм диагностики ППС у девочек с увеличением молочных желез.



Внимание! * При синдроме МОБ, опухолях и кистах к моменту манифестации заболевания рост и костный возраст могут соответствовать возрасту ребенка.

Рис. 16-6. Алгоритм диагностики ППС у девочек с увеличением молочных желез и менструальной реакцией.



Рис. 16-7. Алгоритм диагностики ППС у мальчиков (появление полового оволосения, ускорение роста и костного возраста).

Физикальное обследование

Клиническую оценку полового развития проводят на основании классификации Таннера–Маршалла (см. главу 1). У девочек оценивают степень развития молочных желез и ареолы, тип телосложения, состояние наружных гениталий, менструальную функцию. У мальчиков определяют объем яичек (допубертатный объем — <3 мл), их консистенцию. Кроме того, определяют размеры полового члена, отмечают наличие и частоту эрекций, степень развития мускулатуры, изменение голоса, появление *acne vulgaris*, степень развития лобкового и аксиллярного оволосения. У детей обоего пола определяют показатели роста и массы тела с подсчетом коэффициента стандартного отклонения, выясняют динамику роста.

Клиническое обследование позволяет дифференцировать полные формы ППС от изолированных форм — телархе и пубархе. Изолированное телархе не сопровождается ускорением физического развития, отсутствует влияние эстрогенов на архитектуру тела, наружные половые органы. При изолированном адренархе степень полового оволоснения редко превышает II стадию по Таннеру, отсутствуют молочные железы и эстрогенизация наружных гениталий, динамика роста не превышает 2SD. Выраженная эстрогенизация наружных гениталий, пигментация ареол, кровянистые выделения характерны для эстрогенсекретирующих опухолей яичников. Выраженная андрогенизация при допубертатном объеме яичек у мальчиков позволяет предположить надпочечниковый характер заболевания (андростерому или ВДКН). Асимметрия яичек более характерна для опухолей яичек и тестотоксикоза.

При внешнем осмотре следует обратить внимание на возможные симптомы заболеваний, протекающих с клинической картиной ППС. Крупные, кофейного цвета, географической формы пятна, характерные для синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, мелкие множественные пигментные пятна и подкожно пальпируемые мелкие фибромы характерны для нейрофиброматоза Реклингхаузена. Клинические симптомы гипотиреоза позволяют предположить синдром ван Вайка–Грумбах.

Лабораторные исследования

Определение содержания половых гормонов. В диагностике различных форм ППС не играет ведущей роли. У мальчиков при всех формах заболевания уровень тестостерона значительно повышен, при истинном ППС — коррелирует со стадией достигнутого пубертата. При тестотоксикозе и опухолях яичек уровень тестостерона соответствует половозрелому возрасту. У девочек с истинным ППС уровень эстрадиола при однократном определении может не превышать препубертатных значений. При синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева концентрация эстрадиола может быть более 1000 пкмоль/л, однако в период регресса овариальных кист уровень эстрадиола вновь снижается до препубертатных значений.

Определение содержания ДГЭА-С. При андрогенпродуцирующих опухолях надпочечников концентрация ДГЭА-С чрезвычайно высока и не подавляется в ходе дексаметазонового теста. При ускоренном адренархе концентрация ДГЭА-С повышена, но остается в пределах пубертатных значений.

Определение концентрации 17-ОП. У детей с классической формой ВДКН значительно повышена концентрация 17-ОП, понижающаяся до нормальных значений при приеме дексаметазона. Неклассическая форма 21-гидроксилазной недостаточности сопровождается умеренным повышением уровня 17-ОП, концентрация которого повышается более чем в 4–5 раз в ответ на введение синактена[▲].

Тест с люлиберином. Однократное определение ЛГ и ФСГ малоинформативно в дифференциальной диагностике гонадотропинзависимых и гонадотропиннезависимых форм ППС, так как существует значительный перекрест гормональных показателей между этими группами заболеваний. Наиболее информативны данные ответа гонадотропинов в ходе теста с люлиберином.

Определение содержания ХГЧ при подозрении на ХГЧ-продуцирующие опухоли. Концентрация гормона при этих опухолях в десятки раз превышает норму.

Инструментальные исследования

Рентгенография кистей рук для определения костного возраста. Костное созревание — важный критерий в оценке состояния пациентов с ППС, так как отражает степень воздействия половых гормонов на костную ткань. У пациентов с неполными формами ППС костный возраст не опережает хронологический. Высокие концентрации половых гормонов при длительном их воздействии значительно изменяют костный возраст в сторону увеличения, что характерно для гипоталамических гамартом, тестостерокоза, ВДКН. Небольшое изменение костного возраста в сторону увеличения при выраженных симптомах андрогенизации характерно для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников. Аналогичная картина может наблюдаться при некоторых опухолях ЦНС (астроцитоммах, герминоммах), когда ППС сопровождается дефицитом гормона роста.

МРТ или КТ. Исследование обязательно для исключения объемных образований ЦНС. Гипоталамические гамартумы визуализируются только при МРТ. Для ХГЧ-секретирующих гермином весьма патогномичным признаком считают активное накопление контрастирующих веществ.

УЗИ органов малого таза. У девочек этот вид исследования позволяет оценить степень увеличения яичников и матки, выявить наличие крупных фолликулярных кист при синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева, диагностировать опухолевые образования яичников. У мальчиков УЗИ позволяет диагностировать опухоли яичка и аденоматозные узлы, характерные для тестостерокоза.

МРТ или КТ органов забрюшинного пространства. Исследование необходимо для выявления объемных образований надпочечников.

Тест с релизинг-фактором лютеинизирующего гормона.

Для проведения теста можно использовать препарат естественно-го люлиберина (релизинг-фактора лютеинизирующего гормона) путем болюсного внутривенного введения в дозе 50–100 мкг или аналогов люлиберина со сроком действия 24 ч: диферелин* в дозе 0,1 мл подкожно или бусерелин по одной капле в каждую ноздрю. Образцы крови при внутривенном введении релизинг-фактора лютеинизирующего гормона берут до и через 30, 60, 90 и 120 мин после введения препарата. Максимальный подъем ЛГ фиксируют на 30-й, ФСГ — на 60–90-й минуте теста. При использовании аналогов релизинг-фактора лютеинизирующего гормона образцы крови берут до и через 1 и 4 ч после введения препарата. У большинства исследуемых подъем ЛГ и ФСГ происходит через 1 ч после начала теста. Однако у некоторых исследуемых увеличение концентрации гонадотропинов отмечается только через 4 ч после введения препарата. Интраназальное введение бусерелина может привести к ложноотрицательным результатам (в тех случаях, когда у пациента отек или атрофия слизистой носа). Именно поэтому более достоверные результаты могут быть получены только при применении диферелина* со сроком действия 24 ч.

Уровень максимального подъема ЛГ на стимуляцию более 10 мЕД/мл характерен для истинного гонадотропинзависимого ППС. У детей с ложными гонадотропинзависимыми формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых значений. Ответ ЛГ у детей с неполными формами ППС соответствует препубертатным нормативам. Для девочек с преждевременным телархе и телархе-вариантом характерен высокий подъем уровня ФСГ, содержание ЛГ повышается незначительно. Такую же картину можно наблюдать и при фолликулярных кистах яичников, однако при больших размерах кисты с высоким уровнем эстрадиола подъем ФСГ и ЛГ может отсутствовать. ХГЧ-секретирующие опухоли характеризуются высоким исходным содержанием иммунореактивного ЛГ, не изменяющегося в ходе теста с люлиберинном.

Лечение

Цели:

- подавление развития ВПП, вызывающего эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и его родителей;
- снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить ростовой прогноз.

Для лечения истинного гонадотропинзависимого ППС используют пролонгированные формы агонистов Гн-РГ.

Наиболее оптимальное ЛС для лечения ППС — диферелин*. Препарат имеет показания для лечения ППС и с успехом ис-

пользуется в течение последних пяти лет. Активная молекула в диферелине* — трипторелин — синтетический аналог, в котором аминокислота L-глицин заменена в позиции 6 на D-триптофан. В результате этого изменения трипторелин имеет повышенную способность связываться с Гн-РГ-рецепторами в гипофизе и более устойчив к разрушающему воздействию пептидаз. Полученная молекула в 100 раз активнее натурального пептида и действует более продолжительное время.

Активный компонент трипторелин введен в состав микро-сфер, содержащих лактид-гликолид-полимер. Это обеспечивает медленное высвобождение активно-действующего трипторелина и поддержание его постоянной концентрации на протяжении 4 нед. Препарат вводят внутримышечно, представлен фирмой-изготовителем в виде готового к употреблению набора, в состав которого входят шприц, содержащий микрокапсулы, и раствор-суспензия. Кратность введения — один раз в 28 дней. Доза препарата должна соответствовать в среднем 100 мкг/кг массы тела. В практике можно рекомендовать всем детям с массой тела более 30 кг вводить 3,75 мг (полное содержание препарата в ампуле), менее 30 кг — 1,8 мг диферелина*.

Для назначения терапии агонистами релизинг-фактора лютеинизирующего гормона должны быть использованы следующие критерии:

- подтверждение гонадотропинзависимого характера ППС (максимальный подъем ЛГ на стимуляцию релизинг-фактором лютеинизирующего гормона >10 ЕД/л);
- быстрое прогрессирование клинических симптомов заболевания (увеличение костного возраста, опережающего фактический на 2 года и более, ускорение роста >2 SD за предшествующий год);
- повторные менструации у девочек до 7 лет и увеличение объема яичек у мальчиков более 8 мл до 8 лет.

Медленнопрогрессирующие формы ППС (телархе-вариант) у девочек в возрасте после 5–6 лет терапии не требуют.

Лечебная тактика в отношении новообразований в центральной нервной системе

Гипоталамическая гамартома не имеет тенденции к росту и не представляет непосредственной угрозы для жизни больного. Однако при интрагипоталамической локализации образования с выраженными неврологическими симптомами и частыми судорогами возможно применение высокотехнологичных методов их удаления и разрушения (радиохирургического, стереотаксической радиочастотной термокоагуляции). В тех случаях, когда ведущие клинические проявления заболевания — только симптомы ППС, с успехом применяют депо-аналоги релизинг-фактора лютеинизирующего гормона.

Хирургическую и лучевую терапию глиом хиазмально-оптической области и дна III желудочка проводят по нейрохи-

рургическим показаниям. Оптические глиомы, сочетающиеся с нейрофиброматозом 1-го типа, имеют торпидный характер роста и могут спонтанно подвергаться инволюции, поэтому в нейрохирургии часто применяют выжидательную тактику.

Герменативно-клеточные опухоли любой локализации обладают высокой радиочувствительностью, поэтому лучевая терапия в сочетании с химиотерапией — метод выбора для лечения этого типа опухолей.

Медикаментозная терапия гонадотропиннезависимых форм преждевременного полового созревания

Используют препараты, блокирующие продукцию гормонов, влияющие на их периферический метаболизм или конкурирующие с половыми гормонами на уровне рецепторов. При синдроме Мак-Кьюна–Олбрайта–Брайцева терапию следует применять только при длительной гиперэстрогемии с частыми и массивными кровотечениями. Для снижения гиперэстрогемии возможно использование ингибитора ароматазной активности — аримидекса* в дозе 1 мг/сут. Клинические испытания проходят препарат, блокирующий эстрогеновые рецепторы, — фаслодекс[®].

При тестостоксикозе возможно применение кетоконазола — противогрибкового препарата, ингибирующего стероидогенез на уровне 17,20-лиазы (превращение 21-стероидов в 19-стероиды — андрогены). Препарат назначают в дозе 30 мкг/кг массы тела в сутки. Применение препарата может сопровождаться НН и нарушением функции печени. Также используют препарат с рецепторным антиандрогеновым действием — ципротерон ацетат[®] в дозе 100 мг/м² в сутки. Есть данные об успешном применении сочетания антиандрогеновых и антиэстрогеновых препаратов нового поколения (бикалутамида и аримидекса*). В отличие от кетоконазола эти препараты не влияют на секрецию тестостерона и его уровень в организме. Однако эффект тестостерона на клетку блокирован бикалутамидом, а аримидекс* подавляет периферическую конверсию андрогенов в эстрогены, которые оказывают главный эффект на костную дифференцировку как в женском, так и в мужском организме. Сочетанное применение бикалутамида и анастрозола[®] проходит клинические испытания, и дозовый режим пока не отработан.

СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

Задержка полового развития — отсутствие ВПП у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального периода полового созревания: у девочек — до 13, у мальчиков — до 14 лет.

Критерием оценки наступления полового созревания у мальчиков считают увеличение объема тестикул более 4 мл, у девочек — увеличение молочных желез.

Появление вторичного оволосения (лобкового и аксиллярного) не следует считать значимым маркером полового созревания.

Оволосение в этих областях может быть результатом андрогенной активности надпочечников (адренархе) и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма.

Классификация

- Функциональная задержка периода полового созревания:
 - ✧ конституциональная;
 - ✧ задержка роста при хронических системных заболеваниях;
 - ✧ недостаточном питании и неадекватных энергозатратах.
- Гипогонадотропный гипогонадизм.
 - ✧ Врожденный:
 - синдром Кальмана (гипогонадотропный гипогонадизм и anosmia);
 - изолированный;
 - множественный врожденный дефицит гормонов гипофиза;
 - врожденная гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (мутация гена *DAX1*);
 - дефект рецептора рилизинг-фактора ЛГ;
 - врожденные множественные сочетанные дефекты развития (синдромы Вилли–Прадера, Лоренса–Муна–Барде–Бидля).
 - ✧ Приобретенный:
 - опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы);
 - инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит);
 - облучение ЦНС.
- Гипергонадотропный гипогонадизм.
 - ✧ Врожденный:
 - хромосомные аномалии (синдромы Шерешевского–Тернера, Клайнфелтера);
 - анорхизм;
 - дефект рецепторов ЛГ и ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и гермафродитизм или гипогонадизм у мальчиков);
 - нарушения стероидогенеза в гонадах (дефект ферментов цитохрома P450c17, StaR-протеина вызывает клиническую картину гипогонадизма у девочек, гермафродитизма у мальчиков).
 - ✧ Приобретенный (причины):
 - инфекции (эпидемический паротит, краснуха);
 - травма, перекрут яичка или яичника;
 - облучение, противоопухолевая терапия;
 - аутоиммунный процесс.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ЗАДЕРЖКА ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

В основе задержки полового развития лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих циркадный (часовой) ритм секреции гонадолиберина — ключевого звена в инициации полового созревания. Термин «задержка пубертата» подразумевает временную отсроченность наступления половой зрелости, что позволяет многим считать это вариантом нормального развития, реализующегося в более позднем возрасте. КЗРП — наиболее частый вариант у подростков, значительно чаще встречается у мальчиков.

Этиология

КЗРП в большинстве случаев передается по наследству. Достаточно часто обнаруживают неблагоприятные экзогенные и эндогенные факторы: патологию беременности и родов, низкие рост и массу тела при рождении, неблагоприятную социальную обстановку, влияющие на рост и развитие ребенка, алкоголизм у родителей. Хронические инфекционные и системные заболевания, как правило, сопровождаются задержкой роста и полового созревания. Ведущее место среди них занимают заболевания органов пищеварительной системы, сопровождающиеся мальабсорбцией (целиакией, хроническим панкреатитом, гепатитом). К задержке роста и полового созревания приводят также ХПН, тяжелые пороки сердца, хронические бронхолегочные и многие некомпенсированные эндокринные заболевания (гипотиреоз, СД, болезнь Иценко–Кушинга). При изолированном дефиците гонадолиберина половое созревание начинается поздно, после 14–15 лет. Длительное применение глюкокортикоидов, неадекватное повышение дозы ЗГТ при гипокортицизме и ВДКН приводят к выраженной задержке роста и задержке полового созревания.

Задержка роста и полового развития может наблюдаться как при резком дефиците массы тела в результате недостаточной энергетической ценности или несбалансированного питания (нервной анорексии, попытки похудеть), так и при избыточной массе тела, конституционально-экзогенном ожирении у подростков. Нефизиологическое превышение энергозатрат (спортивная гимнастика, профессиональный балет и др.) также часто сопровождаются задержкой роста и полового созревания.

Патогенез

Различные этиологические факторы приводят к формированию синдрома КЗРП, воздействуя на основное ключевое звено, запускающее процесс полового созревания — импульсную секрецию гипоталамического гонадолиберина.

Ключевая роль в патогенезе задержки полового развития у детей с нарушением питания (как при дефиците массы тела, так и при ожирении) отводится лептину. Лептин — продукт экспрессии

ob-гена. Основной его ролью считают контроль аппетита и развития жировой ткани. Кроме того, лептин в определенных концентрациях, достигаемых только при достаточном развитии жировой ткани, оказывает стимулирующее воздействие на секрецию Гн-РГ. Этот факт лежит в основе одной из теорий инициации полового созревания: при достижении определенной, критической массы тела уровень лептина становится достаточным для стимуляции секреции Гн-РГ. Недостаточность массы тела у подростков, несоответствие этой массы необходимой критической, обеспечивающей высокую концентрацию лептина, приводит к задержке полового развития. В частности, у подростков с нервной анорексией уровень лептина резко снижен, что считается причиной низкого уровня гонадотропинов. Однако значительный избыток лептина у пациентов с ожирением также вызывает снижение секреции гонадотропных гормонов.

В большинстве случаев задержка полового созревания сопровождается и таковой роста. Задержка роста у большинства детей с КЗРП отмечается не только в пубертатный период, но и прослеживается на протяжении всей предыдущей жизни. Этот факт дает возможность предположить, что в основе КЗРП лежат первичные нарушения в системе «гормон роста–ИФР-1». Недостаточная секреция гормона роста и в особенности ИФР-1 приводит к поздней активации импульсной секреции Гн-РГ.

Наличие у ребенка полиморфизма ЛГ, приводящее к изменению его биологической активности, может вносить определенный вклад в патогенез задержки роста и полового развития.

Клиническая картина

У подростков отсутствуют ВПП: у мальчиков – мутация голоса, развитие оволосения на лице, мышечная гипертрофия плечевого пояса, а также изменена активность потовых и сальных желез, у девочек – перераспределение жира по женскому типу. Вторичное оволосение (лобковое и аксиллярное) у детей с задержанным половым развитием также часто отсутствует, так как в отличие от подростков с гипогонадизмом у детей с функциональными нарушениями также задержана активация синтеза андрогенов надпочечниками (адренархе). У многих девочек с функциональной задержкой полового развития к 13–14 годам может быть небольшое увеличение железистой ткани молочных желез, но менструальная функция отсутствует.

Характерным симптомом функциональной задержки полового созревания считают отставание в росте. Большинство детей имеют умеренную задержку роста с первых лет жизни. Однако в период, предшествующий пубертатному (в 9–10 лет), темпы роста начинают прогрессивно снижаться до 3–4 см в год. К моменту обследования в 13–14 лет SDS роста может быть снижен до 2–2,5. Дифференцировка костного скелета также задержана, и костный возраст отстает от фактического на 2–3 года. При этом показатели

костного и ростового возраста (возраст, при котором имеющийся рост соответствует 50-й перцентили) ребенка соответствуют друг другу. Пропорции тела у детей с КЗРП, как правило, не нарушены. Однако в ряде случаев при длительной задержке полового созревания могут формироваться евнухоидные пропорции тела. Особенно часто нарушение пропорций и формирование евнухоидизма отмечают у подростков с задержкой полового развития на фоне ожирения. У этих же больных задержка роста менее выражена, чем у подростков с классической формой КЗРП.

ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Отсутствие или снижение способности гипоталамуса секретировать гонадолиберины или гипофиза — ЛГ и ФСГ приводят к развитию гипогонадотропного гипогонадизма, в основе которого лежат врожденные или приобретенные аномалии ЦНС и гипоталамо-гипофизарных структур, приводящие к изолированному повреждению гонадотропной секреции, множественному выпадению тропных функций гипофиза, дефектам развития многих органов и систем, сочетающихся с гормональными нарушениями.

СИНДРОМ КАЛЬМАНА

Этиология и патогенез

Синдром Кальмана — наследственное заболевание, характеризующееся гипогонадотропным гипогонадизмом и аносмией. Этот синдром является наиболее частой причиной гипогонадотропного гипогонадизма у мальчиков. Заболевание имеет три варианта наследования: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный и X-сцепленный. Синдром Кальмана встречается преимущественно у мужчин, хотя описаны случаи гипогонадизма и аносмии и у женщин.

Гипогонадизм при синдроме Кальмана обусловлен дефицитом секреции Гн-РГ, то есть представляет собой третичную гипоталамическую форму гипогонадизма. Аносмию считают следствием гипоплазии или аплазии обонятельных луковиц и ольфакторного тракта. Нейроны, секретирующие Гн-РГ, так же как и ольфакторные нейроны, в период эмбриогенеза формируются в зоне ольфакторной пластины, а затем одновременно мигрируют, пересекая этмоидальную пластину, в различные отделы мозга. Контакт ольфакторных нейронов с передними отделами мозга необходим для нормального развития обонятельных луковиц. Гн-РГ-секретирующие нейроны мигрируют, достигая преоптических ядер гипоталамуса. Нарушение миграции клеток в период эмбриогенеза играет ведущую роль в патогенезе заболевания. При X-сцепленном варианте синдрома Кальмана причиной нару-

шения миграционных процессов является мутация или делеция гена *KAL*, который кодирует синтез гликопротеина аносмина-1 — ключевого фактора миграции. При аутосомно-доминантном типе наследования заболевания находят гетерозиготные инактивирующие мутации в гене рецептора ростового фактора фибробластов-1 (*FGFR1*). Ростовой фактор фибробластов-1 участвует как в процессах миграции, так и в дифференцировке органов и тканей. Именно поэтому при дефекте *FGFR1* с большой частотой встречаются аномалии формирования лицевого скелета и мозга.

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома Кальмана достаточно разнообразны. Даже больные дети в одной семье могут иметь разные клинические проявления синдрома — от легкой аносмии, выявляемой только с помощью специальных тестов, и нормального полового развития до выраженной аносмии и тяжелого гипогонадизма, сопровождаемого другими пороками развития мозга, крипторхизмом и микропенисом. Помимо симптомов гипогонадизма и аносмии при синдроме Кальмана встречаются множество других аномалий. Они обусловлены в первую очередь дефектами формирования ЦНС: спастическими параплегиями, глухотой, горизонтальным нистагмом, нарушениями цветоощущения, незаращение нёба и верхней губы, задержкой умственного развития. Многие из этих патологий связаны с пороком развития миндалинотрактного тракта, что предполагает связь заболевания с пороком развития этой области. Возможны также симптомы, связанные с пороком развития мочеполовой системы: агенезия почек, подковообразная почка, крипторхизм, микропенис.

Дети с синдромом Кальмана не отстают в росте от сверстников до 13–14 лет, но позже, при отсутствии пубертатного ростового скачка, скорость роста у этих детей несколько снижается. Конечный рост детей не страдает и даже может превышать расчетный генетически детерминированный рост, так как зоны роста долго остаются открытыми и способность к линейному росту сохраняется до 20 лет и более. Отсутствие половых гормонов в период полового созревания приводит, главным образом, к росту конечностей, соотношение верхнего и нижнего сегмента тела снижается, формируются евнухоидные пропорции тела. Дифференцировка костного скелета до пубертатного возраста соответствует фактическому возрасту ребенка, и только с 13–14 лет отмечают отставание костного возраста. Около 10% подростков с синдромом Кальмана могут иметь парциальную форму гипогонадотропного гипогонадизма.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

В 20% случаев семейной формы гипогонадотропного гипогонадизма причиной заболевания являются инактивирующие мутации генов рецептора Гн-РГ (*GnRHR*) и гена *GPR54*, кодирующего рецептор, расположенный на поверхности Гн-РГ-нейронов гипоталамуса. Заболевание в этих случаях наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Пациенты могут иметь как полную, так и парциальную форму гипогонадотропного гипогонадизма.

Изолированная недостаточность одного из гонадотропных гормонов вызвана мутациями в генах, кодирующих β -субъединицы ЛГ или ФСГ. Клинические проявления заболевания имеют четкий половой диморфизм. Мутации, приводящие к дефициту ФСГ, у женщин проявляются задержкой полового созревания и гипогонадизмом, у мужчин — только азооспермией и бесплодием. Мутации, приводящие к дефициту ЛГ, у мужчин сопровождаются выраженным гипогонадизмом, у женщин — только бесплодием.

МНОЖЕСТВЕННЫЙ ВРОЖДЕННЫЙ ДЕФИЦИТ ТРОПНЫХ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

Врожденный дефицит тропных гормонов обусловлен генетическими дефектами, приводящими к нарушениям формирования аденогипофиза.

Регуляция развития и дифференцировки клеток аденогипофиза обеспечивается генетическим каскадом, в котором участвует ряд транскрипторных факторов. У человека считается доказанной ассоциация мутации гена *PROP1* с дефицитом СТГ, ТТГ, пролактина и гонадотропных гормонов ЛГ и ФСГ. Мутации гена *HESX1* могут приводить не только к выпадению тропных функций аденогипофиза, но и сопровождаться септико-хиазмальной дисплазией (гипоплазией оптических нервов и потерей зрения). В клинической картине заболевания лидируют симптомы, обусловленные дефицитом СТГ (нанизмом) и ТТГ (гипотиреозом), диагноз в таком случае ставят задолго до пубертатного возраста. Гипогонадотропный гипогонадизм диагностируют в пубертатном возрасте.

ВРОЖДЕННАЯ ГИПОПЛАЗИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ И ГИПОГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ У МАЛЬЧИКОВ (МУТАЦИЯ ГЕНА *DAX1*)

Заболевание имеет X-сцепленный тип наследования и встречается только у мальчиков. Причиной заболевания являются мутации в гене *DAX1*, кодирующем орфановый ядерный рецептор, экспрессирующийся в надпочечниках, гипоталамусе и гипофизе. Ведущие клинические симптомы связаны с тяжелыми проявлениями глюкокортикоидной недостаточности и синдромом потери

соли. Симптоматика заболевания манифестирует в постнатальном периоде, хотя имеются сведения о развитии симптомов гипокортицизма в более позднем возрасте. Мальчики с данной патологией, достигнув пубертатного возраста, имеют клинические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма. Предположить истинный диагноз позволяет семейный анамнез: наличие аналогичных симптомов у братьев или дяди больного, что характерно для Х-сцепленной наследственной передачи. Решающую роль в диагностике играет молекулярно-генетический анализ.

ВРОЖДЕННЫЕ МНОЖЕСТВЕННЫЕ СОЧЕТАННЫЕ ДЕФЕКТЫ РАЗВИТИЯ

Синдром Вилли–Прадера

Синдром Вилли–Прадера характеризуется ожирением, мышечной гипотонией, низким ростом, гипогенитализмом и гипогонадизмом, задержкой умственного развития, сердечно-сосудистыми нарушениями. Заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования и обусловлено делецией участка проксимального отдела длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения или удвоением хромосомы 15, возникающей вследствие дефекта расхождения материнской хромосомы. Нарушения полового развития у мальчиков с синдромом Вилли–Прадера выявляют достаточно рано в виде микропениса и крипторхизма. Клинические симптомы гипогонадизма у детей обоего пола манифестируют к пубертатному возрасту.

Синдром Лоренса–Муна–Барде–Бидля

Заболевание характеризуется задержкой умственного развития, пигментной ретинопатией, полидактилией, ожирением и гипогонадизмом.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ФОРМЫ ГИПОГОНАДОТРОПНОГО ГИПОГОНАДИЗМА

Основной причиной приобретенного гипогонадотропного гипогонадизма являются опухоли гипоталамо-гипофизарной системы. С наибольшей частотой встречается краниофарингиома, имеющая врожденный характер и развивающаяся из эпителия кармана Ратке. Обычно она локализуется в области турецкого седла, распространяется супраселлярно, вызывая компрессию оптической хиазмы, заднего гипоталамуса и III желудочка. Помимо снижения секреции гонадотропных гормонов, опухоль приводит к выпадению и других тропных функций гипофиза. В первую очередь — к нарушению секреции гормона роста, что сопровождается резким снижением скорости роста ребенка. Поражение опухолью задних отделов гипофиза приводит к развитию несахарного диа-

бета. В большинстве случаев опухоли гипоталамо-гипофизарной системы сопровождаются зрительными нарушениями: сужением полей зрения, атрофией дисков ЗН, обусловленными сдавлением или разрушением оптической хиазмы.

Лучевая терапия краниальной области и тотальная лучевая терапия при злокачественных новообразованиях мозга, лейкемии, пересадках костного мозга может приводить к пангипопитуитаризму, обуславливающему и гипогонадотропный гипогонадизм.

ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Первичная недостаточность половых желез сопровождается значительным повышением уровня гонадотропных гормонов вследствие отсутствия негативного подавляющего влияния половых гормонов на гипоталамо-гипофизарные структуры (по принципу отрицательной обратной связи). Большинство врожденных форм гипергонадотропного гипогонадизма ассоциировано с хромосомными и генетическими аномалиями и часто сопровождается соматическими нарушениями, описанными в виде синдромов. Наиболее частыми причинами врожденного гипергонадотропного гипогонадизма являются заболевания, связанные с дефектами половых хромосом: делецией или структурными аномалиями второй X-хромосомы (синдром Шерешевского–Тернера) у женщин и дополнительной X-хромосомой в мужском кариотипе (синдром Клайнфелтера). Значительно реже встречаются врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма, ассоциированные с так называемой чистой гонадной агенезией. Полное отсутствие дифференцировки половых желез в этих случаях не сопровождается хромосомными аномалиями. С некоторыми оговорками к парциальным формам гонадной недостаточности следует относить врожденные аномалии половой дифференцировки, обусловленные как патологией формирования гонады (тестикулярным дисгенезом), так и врожденными дефектами биосинтеза половых стероидов или нарушениями их клеточного метаболизма.

Приобретенные формы гонадной недостаточности могут быть следствием хирургического или инфекционного воздействия и манифестировать только клиническими симптомами гипогонадизма. Аутоиммунный характер повреждения функции гонад может сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями эндокринного и неэндокринного характера.

Диагностика

Диагностический алгоритм

- Цели диагностического поиска, проводимого у пациентов с отсутствием признаков полового созревания к 13–14 годам:
 - ✦ выявление характера задержки полового развития, имеющего либо транзиторную (КЗРП), либо органическую (гипогонадизм) форму;

- ❖ определение уровня поражения половой функции (гипо- и гипергонадотропный гипогонадизм);
- ❖ выявление причины имеющихся нарушений гонадной или гипоталамо-гипофизарной функции, что в конечном итоге определяет терапевтическую тактику (рис. 16-8, 16-9).

Диагностическое обследование считают наиболее результативным у детей не младше 13 лет, так как у пациентов более раннего возраста, особенно у мальчиков, многие дифференциально-диагностические тесты не дают полной информации. Однако при целом ряде врожденных синдромов, имеющих ярко выраженную симптоматику, предполагаемый диагноз гипогонадизма можно поставить еще в препубертатном возрасте (синдромы Шершевского–Тернера, Вилли–Прадера и др.)

Помимо пациентов, у которых признаки полового созревания полностью отсутствуют к 13–14 годам, диагностическое обследование следует проводить у подростков с так называемым непрогрессирующим половым развитием, когда ВПП появились своевременно, но в течение 3,5–4,5 года после их появления не достигли IV–V стадии по Таннеру. Эти пациенты могут иметь парциальный гипогонадотропный гипогонадизм, связанный с недостаточной секрецией релизинг-фактора лютеинизирующего гормона.

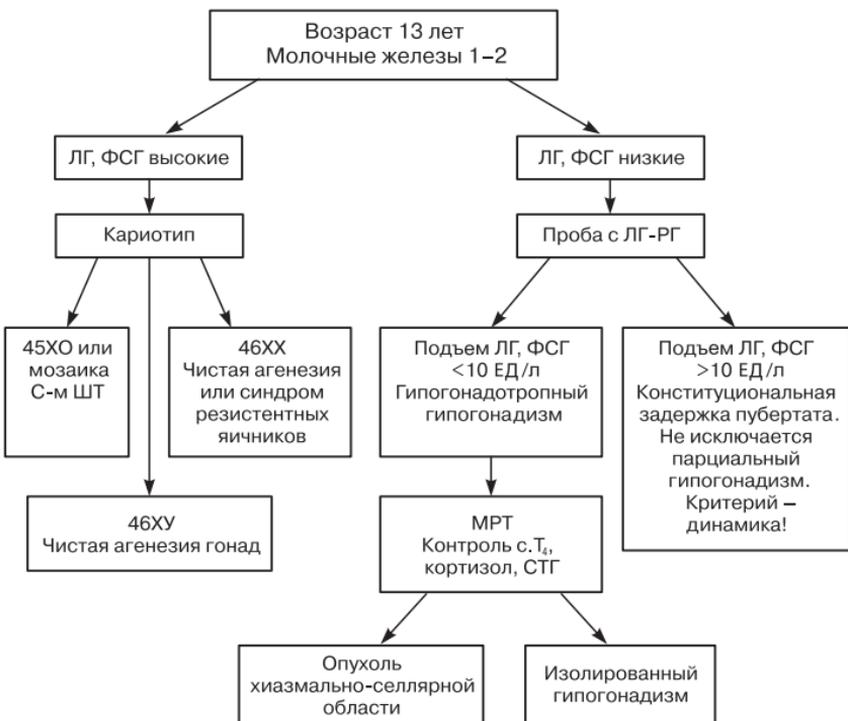


Рис. 16-8. Алгоритм диагностики задержки пубертата у девочек.

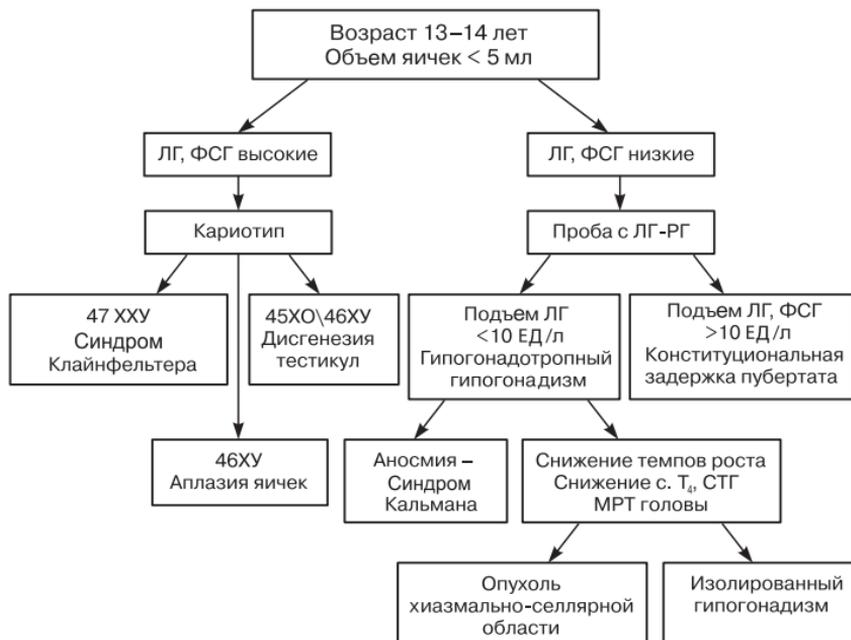


Рис. 16-9. Алгоритм диагностики задержки пубертата у мальчиков.

Анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на характер периода полового созревания у родителей пациента. У подростков с конституциональным вариантом задержки полового развития, как правило, один или оба родителя имели задержку полового созревания и поздний ростовой скачок. Необходимо также обратить внимание на специфические симптомы, такие как нарушение ощущения запахов у пациента и его родителей (аносмия при синдроме Кальмана), успеваемость в школе (легкая задержка умственного развития при синдроме Клайнфельтера).

Физикальные обследования

Для подростков с КЗРП характерно снижение скорости роста в период, непосредственно предшествующий возрасту пубертата, — 9–10 лет. У большинства этих детей кривая роста до 8–10 лет соответствует 10–25-й перцентилям, однако после этого возраста скорость роста снижается и ростовая кривая начинает соответствовать 3-й перцентили или даже несколько ниже. Слишком резкое падение скорости роста или даже его полная остановка могут свидетельствовать о сопутствующем дефиците СТГ, который часто развивается на фоне новообразований в гипоталамо-гипофизарной области. Подростки с изолированным гипогонадизмом, как правило, имеют нормальную скорость роста или ее небольшое снижение к 14 годам из-за отсутствия ростового скачка. Пропорции тела у мальчиков с конституциональной задержкой полового созревания не нарушены, соотно-

шение верхнего и нижнего сегментов тела соответствует норме для достигнутого костного возраста, в то время как у пациентов с изолированными формами гипогонадотропного гипогонадизма соотношение верхнего и нижнего сегментов снижается, формируются евнухоидные пропорции.

Половое развитие оценивают по шкале Таннера. У мальчиков определяют объем тестикул по орхидометру Прадера. У подростков с конституциональной задержкой полового созревания вторичное оволосение, как правило, отсутствует или выражено слабо, так как активация андрогеновой функции надпочечников (адренархе) у них также задержана. В противоположность этому пациенты с гипо- и гипергонадотропным гипогонадизмом к 13–14 годам могут иметь половое оволосение, соответствующее III стадии по Таннеру, так как адренархе у них наступает своевременно.

Истинная гинекомастия — чрезвычайно характерный симптом для синдрома Клайнфелтера. Ложную гинекомастию (избыток отложения жировой ткани на груди) обычно наблюдают у подростков с функциональной задержкой полового созревания на фоне ожирения. При синдромальных формах гипогонадотропного гипогонадизма ожирение может достигать больших степеней и сопровождаться другими симптомами: задержкой умственного развития, крипторхизмом при синдроме Вилли–Прадера, полидактилией, снижением интеллекта и зрения при синдроме Лоренса–Муна–Барде–Бидля.

Лабораторные исследования

Цитогенетическое исследование (определение кариотипа) показано всем девочкам с клиническими проявлениями задержки полового созревания для обнаружения мозаичных вариантов синдрома Шершевского–Тернера и в редких случаях — чистой агенезии гонад с кариотипом 46 ХУ. У мальчиков с подтвержденным диагнозом гипергонадотропного гипогонадизма показано определение кариотипа для выявления синдрома Клайнфельтера и тестикулярного дисгенеза с мозаичным кариотипом 45 ХО/46 ХУ.

При гормональном исследовании определение базального уровня гонадотропных и половых гормонов имеет высокую диагностическую ценность только для выявления заболеваний, сопровождающихся гипергонадотропным гипогонадизмом. При первичной тестикулярной и овариальной недостаточности уровень гонадотропных гормонов значительно повышается как у мальчиков, так и у девочек уже с 11–12 лет и к моменту диагностического исследования достигает высоких значений, многократно превышающих норму. Следует отметить, что у мальчиков с синдромом Клайнфелтера в пубертатном возрасте может наблюдаться повышение уровня ФСГ, так как первоначально страдает только функция сперматогенных и клеток Сертоли, секретирующих ингибин — естественный регулятор секреции ФСГ. Нарушение функциональной активности клеток Лейдига и выработку

тестостерона, регулирующего секрецию ЛГ, у пациентов с синдромом Клайнфелтера отмечают позднее. Именно поэтому в пубертатном возрасте уровень ЛГ и секреция тестостерона у мальчиков с данным заболеванием может сохраняться в нормальных пределах. В постпубертатном возрасте секреция тестостерона снижается и уровень ЛГ возрастает.

Снижение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов является характерным как для функциональной задержки полового развития, так и для гипогонадотропного гипогонадизма. Для дифференциальной диагностики этих двух состояний определение базального уровня гонадотропинов и половых гормонов неинформативно. Гормональное исследование при функциональной задержке полового созревания и изолированного гипогонадотропного гипогонадизма — трудная задача, так как оба эти состояния идентичны: гипоталамо-гипофизарно-гонадная система не функционирует, однако в одном случае это носит транзиторный характер, в другом — активация системы вообще невозможна. Диагностическая информативность любых гормональных тестов дифференциальной диагностики становится реальной только тогда, когда гипоталамо-гипофизарная система у подростков с функциональной задержкой полового созревания начинает включаться. Все диагностические тесты направлены на то, чтобы уловить первые гормональные сигналы этого включения. Обычно это происходит за 1–2 года до первых видимых признаков полового созревания. Об этом следует помнить и еще раз подчеркнуть неэффективность гормональной диагностики у подростков младше 13–14 лет.

Стандартная проба с рилизинг-фактором лютеинизирующего гормона (однократное внутривенное введение) не обладает достаточной диагностической значимостью, так как однократное кратковременное его применение неспособно вызвать повышение концентрации гонадотропных гормонов у части подростков с функциональной задержкой полового развития. Более информативным является введение аналогов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона с 24-часовым периодом действия [бусерелина, нафарелина, трипторелина (декапептила)]. После однократного введения аналога определение уровня ЛГ и ФСГ проводят через 1 и 4 ч. У 95% подростков с функциональной задержкой полового созревания уровень ответа ЛГ достигает пубертатных значений (>10 ЕД/л). У подростков с гипофизарными формами гипогонадизма ответ на стимуляцию отсутствует. При гипоталамических формах гипогонадизма (синдроме Кальмана) может наблюдаться подъем ЛГ, однако его уровень не превышает пубертатных значений (<10 ЕД/л). Информативность теста достаточно высока у подростков, достигших пубертатного костного возраста (11 лет у девочек и 12 лет у мальчиков). При меньшем костном возрасте у подростков с функциональной задержкой полового созревания ответ ЛГ на стимуляцию может отсутствовать.

При подозрении на множественный дефицит тропных гормонов гипофиза необходимы исследования тиреоидных гормонов, кортизола, пролактина. Следует считать обязательным проведение функциональных проб, характеризующих секрецию гормона роста, дефицит которого обнаруживается при всех формах множественного гипофизарного дефицита врожденного и приобретенного характера.

Инструментальные исследования

Определение костного возраста является достаточно информативным диагностическим критерием. У подростков с КЗРП дифференцировка костей скелета задержана и обычно не превышает 10–11 лет. При этом костный возраст соответствует достигнутому росту ребенка, то есть у подростка с КЗРП все параметры биологической зрелости (рост, костный возраст и половое развитие) соответствуют друг другу. Этот факт настолько характерен и типичен для подростков с КЗРП, что может считаться достаточным для постановки диагноза без дополнительного гормонального исследования. У подростков с изолированным гонадотропным и гонадным дефицитом костный возраст спонтанно достигает пубертатной границы (13–14 лет для мальчиков и 11,5–12 лет для девочек) и только после этого отмечается задержка костного созревания. У подростков с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза (не получающих заместительной терапии гормоном роста и тиреоидными гормонами) костный возраст значительно отстает от фактического.

МРТ или КТ головного мозга позволяет определить даже минимальные размеры объемных образований. Для врожденных аномалий гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающихся множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза, характерны гипоплазия гипофиза, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия или аплазия ножки гипофиза.

Исследование функций зрения имеет ценность как косвенный показатель степени повреждения хиазмы ЗН при хиазмально-селлярной локализации новообразований (сужение полей зрения, атрофия дисков ЗН). Пигментный ретинит считают характерным симптомом синдрома Лоренса–Муна–Барде–Бидля. Нарушения цветоощущения, коллобомы сетчатки могут наблюдаться у пациентов с синдромом Кальмана.

УЗИ органов малого таза следует проводить всем девочкам с клинической картиной задержки полового созревания. При синдроме Шерешевского–Тернера и гонадной агенезии определяется резко гипоплазированная матка. Гонады, как правило, не визуализируются. При гипогонадотропном гипогонадизме половые железы могут определяться в виде тяжей. У девочек с функциональной задержкой полового созревания гонады хорошо визуализируются, но имеют допубертатный объем, однако у большинства из них в яичниках определяются единичные фолликулы.

Лечение

Гормональная терапия конституциональной задержки роста и пубертата

Цели:

- стимуляция развития ВПП;
- стимуляция скорости роста;
- активация созревания собственной гипоталамо-гонадотропной системы, запускающей процессы полового созревания;
- активация процессов минерализации костной ткани.

Основное требование, предъявляемое к медикаментозной гормональной терапии, — отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может привести к остановке роста подростка.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии, отвечающей всем перечисленным требованиям, является применение коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: смесь эфиров тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата внутримышечно по 0,5 мл 1 раз в 4 нед в течение 3–6 мес.

Такое лечение можно назначать подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.

У подростков с костным возрастом менее 12 лет под контролем уровня тестостерона применяют препараты анаболических стероидов, которые стимулируют главным образом рост, не оказывая влияния на развитие ВПП. Рекомендуют препараты нового поколения, не обладающие андрогенизирующим эффектом: оксандролон внутрь в дозе 0,1 мг/кг массы тела (но $\leq 2,5$ мг) 1 раз в сутки в течение 3–6 мес. Через 3 мес приема препарата необходим обязательный контроль костного возраста. При выраженной задержке роста рекомендуют препараты рекомбинантного гормона роста.

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мальчиков

Для стимуляции развития ВПП у подростков как с гипергонадизмом, так и с изолированным гипогонадизмом используют преимущественно пролонгированные препараты сложных эфиров тестостерона: смесь тестостерона капроната, изокапроната, пропионата и фенилпропионата. Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3–4 нед. Доза препарата составляет 0,25 мл в 1-й, 0,5 мл — на 2-й, 1 мл — на 3-й год лечения и далее постоянно (пожизненная ЗГТ).

Терапию следует начинать при достижении костного возраста 13–13,5 года. В ряде случаев, когда гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела и высокорослостью, лечение можно начинать раньше, при костном возрасте 12 лет.

Помимо сложных эфиров тестостерона для поддерживающей терапии можно использовать тестостерона андеканоеат (жирнокислотный эфир естественного тестостерона). Доза составляет

80–120 мг/сут, распределяемая на 2 приема внутрь. Тестостерон андеканоат при применении внутрь не подвергается первичному метаболизму в печени, а распределяется по лимфатической системе и, таким образом, сохраняет свою активность.

Препараты ХГЧ можно использовать в монотерапии для стимуляции полового созревания только у подростков с парциальными формами гипогонадотропного гипогонадизма. Препараты ХГЧ вводят внутримышечно 2 раза в неделю. Первоначальная доза составляет 1000–1500 МЕ на инъекцию. При недостаточном эффекте через 6 мес терапии доза может быть увеличена до 2000–3000 МЕ. При тяжелых формах, сопровождающихся практически тотальным отсутствием гонадотропинов, терапия препаратами ХГЧ может оказаться неэффективной или для достижения эффекта потребуются очень высокие (до 6000 МЕ на инъекцию) дозы. В подобных случаях в процессе лечения быстро образуются антитела к ХГЧ, что приводит к резистентности к данному виду терапии.

У подростков с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза индукцию полового созревания начинают позже. Первоначально проводят лечение препаратами гормона роста для максимальной реализации ростовых возможностей.

Подросткам с синдромом Клайнфелтера, несмотря на парциальный андрогеновый дефицит, терапию препаратами сложных эфиров тестостерона по стандартной схеме следует назначать с 13–14 лет. Препараты андрогенов значительно улучшают адаптацию и интеллект подростка, предотвращают развитие евнухоидизма. В длительном наблюдении за подростками с синдромом Клайнфелтера показано, что ранняя терапия препаратами тестостерона значительно повышает интеллект взрослых пациентов, их трудоспособность и социальную адаптацию.

Заместительная гормональная терапия у девочек

Инициацию полового созревания у девочек как с гипер-, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует в 13–14 лет при достижении пубертатного костного возраста (11–11,5 года).

Для инициации полового созревания у девочек с гипогонадизмом необходимо применение препаратов природных эстрогенов: 17 β -эстрадиола или его эфиров (например, эстрадиола валерата) в дозе 1 мг/сут внутрь. Возможно также применение трансдермальных эстрогеновых препаратов в виде гелей – 0,5; 0,75; 1 мг наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота. Длительность монотерапии эстрогенами обычно около 12 мес. Затем переходят к циклической ЗГТ эстрогенами и гестагенами. С этой целью можно применять внутрь комбинированные эстроген-прогестагеновые препараты, содержащие 17 β -эстрадиол или эстрадиол валериат. Предпочтение следует отдавать проге-

стагенам, максимально приближенным к натуральному прогестерону (микронизированному прогестерону, дидрогестерону).

Назначавшийся ранее этинилэстрадиол — синтетический препарат, не обладающий всем спектром действия натурального эстрадиола. Этот препарат вызывает более быстрое закрытие зон роста по сравнению с натуральными эстрогенами. Повышенные дозы этинилэстрадиола, назначаемые в пубертатном возрасте, могут быть определенным фактором риска развития злокачественных новообразований молочных желез у взрослых женщин.

На фоне применения натуральных эстрогенов отмечается лучшее развитие молочных желез и матки.

У девочек с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза эстрогенотерапию следует начинать позже, не ранее 14–15 лет, при достижении пубертатного костного возраста. До этого периода проводят ростстимулирующую терапию препаратами гормона роста.

ВОЗРАСТНОЙ АНДРОГЕННЫЙ ДЕФИЦИТ У МУЖЧИН

До недавнего времени наиболее корректным считали термин «частичная андрогенная недостаточность у пожилых мужчин», или «PADAM-синдром» (*Partial Androgen Deficiency of Aging Male*). В 2003 г. был предложен термин «поздно начавшийся гипогонадизм», или «LOH-синдром» (*Late-Onset Hypogonadism*), который в настоящее время наиболее распространен. В последнее время также используют термины: «синдром дефицита тестостерона», или «TDS-синдром» (*Testosterone Deficiency Syndrome*), «синдром андрогенодефицита у мужчин старшей возрастной группы», или «ADSOM-синдром» (*Androgen Deficiency Syndrome of the Older Male*).

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин — биохимический синдром, развивающийся с возрастом и характеризующийся уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови, в ряде случаев сопровождающийся снижением рецепторной чувствительности к андрогенам. Эти биохимические изменения могут приводить к значительному ухудшению качества жизни и негативно влиять на функции многих органов и систем (определение Международного общества по изучению проблем пожилых мужчин — ISSAM — International Society for the Study of the Aging Male).

Скрининг и профилактика

Гормональный скрининг следует проводить всем мужчинам старше 50 лет независимо от жалоб, поскольку ранняя диагностика и своевременное начало лечения служат профилактикой развития целого ряда достаточно серьезных осложнений, среди которых наибольшую опасность представляют сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз.

Для скрининга разработано достаточно много простых опросников, наибольшей популярностью пользуется опросник по оценке андрогенного статуса мужчины, разработанный немецким Центром эпидемиологии и научных исследований (Берлин, Германия), который приведен в приложении 1.

Классификация

По степени снижения секреции тестостерона:

- абсолютный дефицит — снижение секреции тестостерона, приводящее к уменьшению его концентрации в крови ниже референтных значений — менее 12 нмоль/л (для общего тестостерона);
- относительный дефицит — снижение концентрации тестостерона по сравнению с предыдущими годами, но не выходящее за пределы физиологических показателей.

По типу гипогонадизма:

- первичный (гипергонадотропный);
- вторичный (гипо- или нормогонадотропный).

Этиология и патогенез

Возрастной андрогенный дефицит — многофакторное заболевание. В патогенезе возрастного снижения действия тестостерона можно выделить два основных звена:

- непосредственное снижение синтеза тестостерона в яичках;
- повышение концентрации ГСПГ с возрастом.

ГСПГ имеет большее сродство к тестостерону, чем к эстрогенам, поэтому при увеличении его секреции повышается доля связанного с ним тестостерона (не поступающего в ткани), а также изменяется соотношение тестостерон/эстрадиол и усиливаются эффекты эстрогенов.

Независимо от содержания ГСПГ с возрастом у всех мужчин снижается синтез тестостерона в яичках клетками Лейдига.

Возрастная динамика секреции общего тестостерона представлена на рис. 16-10.

Наиболее вероятные причины возрастного андрогенного дефицита:

- возрастное уменьшение количества клеток Лейдига;
- снижение количества рецепторов к ЛГ;
- уменьшение активности ферментов, участвующих в синтезе тестостерона;
- нарушение регуляции в системе «гипоталамус–гипофиз»;
- генетическая предрасположенность (у мужчин с большим количеством CAG-повторов в гене рецептора к андрогенам с возрастом быстрее снижается концентрация тестостерона).

Целый ряд факторов влияет на снижение секреции тестостерона и роль каждого из них, возможно, не только изменяется в разные возрастные периоды, но и различна в каждом конкретном случае. Возможно, в молодом возрасте ведущее значение играет нарушение

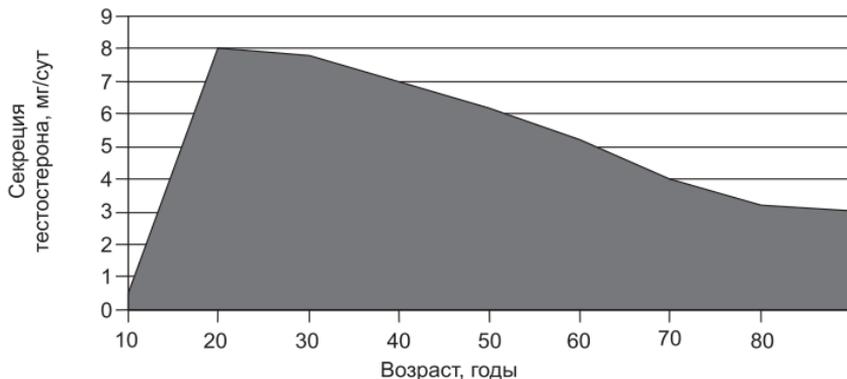


Рис. 16-10. Возрастная динамика секреции общего тестостерона у мужчин по данным Массачусетского исследования по изучению старения у мужчин (MMAS — Massachusetts Male Ageing Study).

гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный гипогонадизм), у мужчин пожилого возраста определенный вклад также вносят и нарушения на уровне клеток Лейдига (смешанный характер гипогонадизма), а у мужчин старше 70–80 лет на первое место выходят изменения в яичках, обусловленные апоптозом (первичный гипогонадизм).

Клиническая картина

Клинические проявления возрастного андрогенного дефицита разнообразны, так как недостаток тестостерона отражается на многих физиологических функциях и метаболических процессах в организме. Основные изменения происходят в ЦНС, сердечно-сосудистой, мочеполовой и опорно-двигательной системах, а также в коже.

Симптомы недостаточности андрогенов:

- вегетососудистые проявления — внезапная гиперемия лица, шеи и верхней части туловища, чувство жара (приливы), повышенная потливость, колебания АД, сердцебиения, боли в сердце, головокружение, чувство нехватки воздуха;
- психоэмоциональные нарушения (встречаются наиболее часто) — быстрая утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депрессиям, повышенная раздражительность, нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна;
- трофические нарушения — сухость и дряблость кожи, появление морщин, выпадение волос, снижение мышечной массы, увеличение количества жировой ткани, остеопения;
- нарушения деятельности мочеполовой системы — ослабление или исчезновение спонтанных и/или адекватных эрекций (эректильная дисфункция) на фоне снижения либидо, учащенное мочеиспускание, не связанное с аденомой пред-

стательной железы, а также ослабление струи мочи, ночные мочеиспускания, связанные со снижением резервной функции мочевого пузыря, уменьшение концентрации тестостерона в плазме крови у пожилых мужчин (сопровождается не только снижением либидо и сексуального возбуждения, но и ведет к снижению частоты сексуальных фантазий);

- эндокринные нарушения — возрастная гинекомастия, метаболический синдром, ожирение, снижение полового влечения и половой функции.

Дефицит тестостерона может приводить к развитию анемического синдрома: чаще всего развивается нормохромная нормоцитарная анемия, обусловленная угнетением синтеза эритропоэтина в почках и процессов кроветворения в костном мозге.

Существует взаимосвязь между нарушением липидного обмена и снижением концентрации тестостерона, недостаточность андрогенов — фактор риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний.

Снижение концентрации тестостерона сопровождается увеличением количества маркеров воспаления.

Диагностика

Диагноз возрастного андрогенного дефицита можно поставить только в случае наличия у пациента тех или иных симптомов гипогонадизма и снижения содержания тестостерона в крови.

Анамнез

Для возрастного андрогенного дефицита характерны:

- появление жалоб в течение нескольких лет;
- размытое начало заболевания.

Большую помощь в оценке клинической картины оказывают различные опросники по выявлению андрогенного статуса мужчины (см. с. 683).

Физикальное обследование

При осмотре выявляют:

- атонию кожи, в том числе в области мошонки;
- увеличенное количество жировой ткани, преимущественно в верхней части туловища;
- снижение тургора кожи;
- дряблость мышц;
- увеличение грудных желез (гинекомастию);
- дряблость яичек;
- уменьшение оволосения на туловище, конечностях, лобке.

Лабораторные исследования

На возрастной андрогенный дефицит указывают:

- снижение концентрации общего тестостерона менее 12 нмоль/л;
- повышение концентрации ГСПГ при нормальной концентрации общего тестостерона.

Определение концентрации ЛГ и ФСГ для диагностики возрастного андрогенного дефицита неинформативно.

Инструментальные исследования

При рентгенографии выявляют снижение плотности костной ткани — остеопению или остеопороз.

Дифференциальная диагностика

Возрастное снижение концентрации тестостерона у мужчин дифференцируют с наиболее частыми заболеваниями, приводящими к развитию гипогонадизма в постпубертатном периоде. Секреторная функция яичек может быть нарушена при различных системных (заболеваниях печени, спинного мозга, гемохроматозе, ХПН), в том числе эндокринных (гипотиреозе, гиперпролактинемии, тиреотоксикозе, синдроме Иценко–Кушинга) заболеваниях, а также при приеме целого ряда ЛС, влияющих на секрецию тестостерона.

Лечение

Цели

- Уменьшить выраженность клинических симптомов;
- нормализовать половую функцию — восстановить половое влечение, улучшить эрекцию и эякуляцию;
- улучшить настроение и общее самочувствие;
- уменьшить выраженность или нивелировать проявления вегетососудистых и психических расстройств;
- увеличить мышечную массу и силу мышц;
- провести профилактику или лечение остеопороза;
- компенсировать состояние сердечно-сосудистой системы (уменьшить выраженность дислипидемии, нормализовать показатели АД);
- снизить концентрацию ЛПНП, не влияя на ЛПВП;
- уменьшить степень висцерального ожирения.

Вышеперечисленных результатов можно достичь при восстановлении нормальной концентрации тестостерона в крови — 10–35 нмоль/л. Назначение андрогенов пациентам с нормальным липидным профилем не ведет к повышению концентрации холестерина и триглицеридов, как считалось ранее. Более того, назначение андрогенов пациентам с дислипидемией приводит не только к улучшению липидного спектра, но и улучшает микроциркуляцию.

Медикаментозное лечение

Подходы к патогенетической терапии:

- терапия экзогенными андрогенами;
- стимулирующая терапия ХГЧ, направленная на усиление синтеза эндогенного тестостерона.

Терапия андрогенами должна носить постоянный характер. Дозу препарата подбирают индивидуально, под контролем концентрации тестостерона в сыворотке крови.

Заместительная терапия андрогенами. Учитывая невысокую эффективность простого тестостерона для приема внутрь, целесообразно назначать его только в случаях начальных и минимальных проявлений возрастного андрогенного дефицита. Суточная доза препарата составляет 120–200 мг в зависимости от степени андрогенного дефицита. Капсулы следует принимать утром, только после еды, запивая небольшим количеством жидкости.

Среди инъекционных форм тестостерона доступен препарат с длительным действием, содержащий ундеканеат тестостерона в виде масляного раствора. Это препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества, инъекции которого делают 1 раз в 3 мес, то есть всего 4 раза в год.

К трансдермальным андрогенным препаратам, зарегистрированным в нашей стране, относят водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Препарат обеспечивает постоянное трансдермальное поступление тестостерона в течение 24 ч после однократного нанесения на неповрежденную, чистую сухую кожу надплечья, плеча или живота. Применяют в дозе 25–50 мг ежедневно. Трансдермальный путь введения тестостерона позволяет избежать первичного метаболизма в печени и инактивации, как это происходит при применении андрогенных препаратов внутрь, а также не вызывает увеличения концентрации тестостерона выше физиологической, как это происходит при внутримышечном введении препаратов смеси эфиров тестостерона.

Стимулирующая терапия с применением хорионического гонадотропина. Для стимуляции энтрогенного синтеза тестостерона применяют препараты хорионического гонадотропина. Их используют для стимуляции сперматогенеза и синтеза эндогенного тестостерона при сохранении такой способности яичками. Дозу ХГЧ подбирают строго индивидуально под контролем концентрации тестостерона в крови, обычно она составляет 1000–3000 ЕД внутримышечно 1 раз в 4–5 дней в зависимости от степени андрогенного дефицита.

Особенности терапии ХГЧ и экзогенными андрогенами представлены в табл. 16-5.

Таблица 16-5. Особенности терапии хорионическим гонадотропином человека и экзогенными андрогенами

	ХГЧ	Экзогенные андрогены
Показания	Только вторичный гипогонадизм	Первичный и вторичный гипогонадизм
Влияние на синтез половых гормонов	Стимулирует синтез эндогенных андрогенов и эстрогенов	Для внутримышечных инъекций характерны супрафизиологические пики подъема концентрации, не отмечаемые при приеме внутрь и наружном применении
Влияние на сперматогенез	Не угнетает сперматогенез	Обратимо угнетают сперматогенез во время приема
Влияние на половые железы	Не приводит к уменьшению половых желез	Возможно уменьшение объема половых желез при использовании инъекций

Дальнейшее ведение

Первое контрольное обследование целесообразно проводить через 2 мес после начала гормональной терапии. Необходимо определить, эффективна, адекватна и безопасна ли подобранная доза. Проводят следующие исследования:

- определение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови (если пациент получает инъекционные формы эфиров тестостерона, то исследование необходимо проводить перед очередным введением);
- определение концентрации гемоглобина и показателя гематокрита (повышение гематокрита более 52% требует снижения дозы тестостерона);
- определение концентрации простатспецифического антигена у мужчин старше 40 лет (при повышении >4 нг/мл необходимо направить пациента к урологу);
- ректальное пальцевое обследование (для выполнения необходимо направить пациента к урологу или андрологу);
- биохимический анализ крови для оценки функции печени.

В дальнейшем мониторинг, включающий вышеперечисленные исследования, необходимо проводить 1 раз в 6 мес.

Опросник оценки андрогенного статуса AMS (Aging Males' Symptoms)

Ф.И.О. _____ Дата заполнения _____

Какие из симптомов наблюдаются у Вас в настоящее время? Пожалуйста, отметьте соответствующие квадратики для каждого из симптомов. Отсутствующие симптомы отметьте в квадратике «нет».

Симптомы	Нет	Слабые	Умеренные	Выраженные	Ярко выраженные
	Баллы				
	1	2	3	4	5
1. Ухудшение самочувствия и общего состояния (общее состояние здоровья, субъективные ощущения)					
2. Боли в суставах и мышечные боли (в нижней части спины, в суставах, в пояснице, по всей спине)					
3. Повышенная потливость (неожиданные или внезапные периоды повышенного потоотделения, приливы жара, независимые от степени напряжения)					
4. Проблемы со сном (трудности с засыпанием, сна, раннее пробуждение, чувство усталости, плохой сон, бессонница)					
5. Повышенная потребность во сне, частое ощущение усталости					

6. Раздражительность (ощущения агрессивности, раздражения по пустякам, уныние)				
7. Нервозность (внутреннее напряжение, суетливость, беспокойство)				
8. Тревожность (приступы паники)				
9. Физическое истощение или упадок жизненных сил (снижение работоспособности, пониженная активность, отсутствие интереса к занятиям досуга, сниженная самооценка, неудовлетворенность сделанным, достигнутым, необходимость заставлять себя проявлять активность)				
10. Снижение мышечной силы (ощущение слабости)				
11. Депрессия (чувство подавленности, грусти, слезливость, отсутствие стимулов, колебания в настроении, чувство бесполезности)				
12. Ощущение, что жизненный пик пройден				
13. Опустошенность, ощущение «дошел до ручки»				
14. Уменьшение роста волос на лице				
15. Снижение способности к сексуальным отношениям и их частоты				
16. Снижение количества утренних эрекций				
17. Снижение сексуального желания и либидо (отсутствие удовольствия от секса, желания сексуальных контактов)				
Наблюдаете ли Вы у себя какие-либо другие заметные симптомы?	Да	Нет		
Если да, опишите				

Таблица 16-6. Оценка опросника AMS (определение общего балла по компонентам)

№	Баллы	Шкала		
		психологическая	соматическая	сексологическая
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				

12				
13				
14				
15				
16				
17				
Сумма баллов в шкалах				

Общая сумма баллов в шкалах (общий балл):

Таблица 16-7. Оценка результатов опроса

Баллы	Выраженность симптомов
17–26	Не выражены
27–36	Слабовыражены
37–49	Средней выраженности
>50	Резко выражены

Опросник выявления андрогенного дефицита

В таблице напротив каждого признака ставьте галочку в ячейке в соответствии со степенью проявления. Подсчитайте количество галочек в каждой колонке и умножьте получившуюся сумму на соответствующий для каждой колонки индекс. Сложите получившиеся числа и смотрите результат.

Таблица 16-8. Опросник выявления андрогенного дефицита

Симптомы	Степень выраженности андрогенного дефицита				
	Отсутствуют	Небольшая	Умеренная	Среднетяжелая	Тяжелая
Повышенная утомляемость					
Снижение настроения					
Раздражительность					
Беспокойство					
Ухудшение памяти и/или концентрации					
Увеличение массы тела					

Нарушение эрекции					
Нарушение эякуляции					
Чрезмерное потоотделение					
Боли в суставах и/или мышцах					
Нарушение мочеиспускания					
Недостаток физической силы					
Количество галочек в каждой колонке					
Умножьте количество галочек в колонке на:	–	1	2	3	4
Итого для каждой колонки ВСЕГО: _____					

Таблица 16-9. Оценка результатов опроса

Баллы	Андрогенный дефицит
<8	Маловероятен
8–12	Возможен
13–17	Вероятен
>17	Определенно присутствует

КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Менопауза — нормальное физиологическое событие в жизни каждой женщины.

Современное определение менопаузы по терминологии ВОЗ (1999) — стабильное прекращение менструаций вследствие утраты фолликулярной активности яичников. Срок наступления естественной менопаузы определяется только ретроспективно спустя год после последней менструации. Данный срок определен на основании клинических и эпидемиологических наблюдений. Вероятность возобновления менструаций после 12 мес аменореи крайне мала.

Коды МКБ-10

Менопаузальные расстройства отнесены к классу болезней мочеполовой системы.

N95.1. Менопауза и климактерический синдром.

N95.2. Постменопаузальный атрофический вагинит.

N95.3. Состояния, связанные с искусственной менопаузой.

Классификация

Период климактерия начинается с первых нарушений менструальной функции и продолжается до 65 лет. Во время климактерия последовательно сменяются следующие этапы:

- переход к менопаузе — период, когда начинают происходить гормональные изменения, но при этом еще сохраняется менструальная функция;
- менопауза — последняя самостоятельная менструация в жизни женщины;
- постменопауза — период, включающий 10 лет после менопаузы.

Перименопауза включает период перехода к менопаузе и появления первых симптомов снижения функции яичников (нарушения менструального цикла, приливы) и два года после даты последней менструации. Частным случаем менопаузальных проявлений считают климактерический синдром, который характеризуется вазомоторными нарушениями (приливы в верхней половине тела, тревожность, нарушения сна и раздражительность) и относится к ранним проявлениям менопаузы.

Этиология и патогенез

Прекращение функции яичников обусловлено необратимым истощением фолликулярного пула, следствием которого является дефицит эстрогенов. Половые стероиды, помимо очевидного влияния на репродуктивную функцию, оказывают воздействие практически на все органы и ткани (эффект обусловлен наличием рецепторов к ним).

Климактерический период характеризуется постепенным снижением, а затем и выключением функции яичников (в первые 1–3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Развившееся в результате этого состояние гипергонадотропного гипогонадизма (прежде всего, эстрогенная недостаточность) может сопровождаться изменением функции лимбической системы, нарушением секреции нейрогомонов, поражением органов-мишеней.

Клиническая картина

Недостаточность эстрогенов, синтезируемых яичниками, приводит к появлению ярких клинических симптомов. Их можно разделить на три группы согласно времени возникновения.

- **Ранние** (возникают в период перехода к менопаузе):
 - ✦ вазомоторные нарушения;
 - ✦ дислипидемия;
 - ✦ снижение настроения и либидо.
- **Средневременные** (развиваются спустя 2–5 лет после прекращения менструаций):
 - ✦ ухудшение состояния кожных и волосяных покровов;
 - ✦ урогенитальные нарушения.
- **Поздние:**
 - ✦ атеросклероз и сердечно-сосудистые заболевания;

- ✧ остеопенический синдром (постменопаузальный остеопороз);
- ✧ нейродегенеративные изменения ЦНС.

По клиническому значению выделяют возрастные изменения:

- не являются патологией (внешность: седина или морщины);
- могут способствовать развитию патологических процессов (дислипидемия);
- могут вызывать или быть маркером патологических процессов (образование атеросклеротических отложений как фактор риска ИБС).

Тяжесть климактерического синдрома оценивают с помощью модифицированного менопаузального индекса Купермана (ММИ), который включает три шкалы: нейровегетативные, метаболические и психоэмоциональные нарушения. Каждый симптом оценивают по степени выраженности от 0 до 3 баллов.

Таблица 16-10. Расчет модифицированного менопаузального индекса Купермана

Вегетативные симптомы			
	баллы		
	1	2	3
Повышение АД, мм рт.ст.	150/90	160/100	>160/100
Снижение АД, мм рт.ст.	110/70	100/70	90/60
Головные боли	Редко	Часто	Постоянно
Головокружение	+	++	+++
Тахикардия в покое	Редко	Часто	Очень часто
Непереносимость высокой температуры	+	++	+++
Судороги/онемение конечностей	+	++	+++
Гусиная кожа	Редко	Часто	Очень часто
Сухость кожных покровов	+	++	+++
Потливость	+	++	+++
Отечность	Редко лицо	Постоянно веки	Постоянно
Аллергические реакции	+	++	+++
Экзофтальм	+	++	+++
Повышенная возбудимость	+	++	+++
Сонливость	Утро	Утро и вечер	Постоянно
Нарушения сна	При засыпании	Прерывистый сон	Бессонница
Приливы (количество в сутки)	<10	10–20	>20
Резкие подъемы АД, сопровождающиеся тахикардией	Редко	Часто	Очень часто
Метаболические нарушения			
Мышечно-суставные боли	Редко	Периодически	Постоянно
Жажда	+	++	+++

ИМТ (кг/м ²)	<29	29–33	>33
Нарушения функции ЩЖ	+	++	+++
Углеводный обмен	НТГ	СД, субком- пенсация	СД, декомпен- сация
Диспареуния	+	++	+++
Недержание мочи	Редко	Периодически	Постоянно
Психозмоциональные изменения			
Утомляемость	+	++	+++
Снижение памяти	+	++	+++
Возбудимость, слезливость	+	++	+++
Изменение аппетита	Повышение	Снижение	Отсутствие
Навязчивые идеи	Подозри- тельность	Страхи	Суицидальные мысли
Настроение	Лабильное	Депрессии	Апатия
Либи́до	Снижение	Отсутствие	Повышение

Таблица 16-11. Оценка тяжести климактерического синдрома

Симптомы	Степень выраженности, баллы		
	слабая	средняя	тяжелая
Вегетативные	10–20	21–30	>30
Метаболические	1–7	8–14	>14
Психозмоциональные	1–7	8–14	>14
ММИ	12–34	35–58	>58

Появление климактерического синдрома у 65–80% женщин может начинаться уже при задержках менструаций. Тяжесть его достигает максимума через год после наступления менопаузы, и практически у всех женщин климактерический синдром нивелируется самостоятельно спустя 5 лет после наступления менопаузы. Только у 1–2% женщин приливы (довольно редкие) сохраняются длительное время, иногда на протяжении десятилетий.

Старение и переход к менопаузе устойчиво ассоциируются с ростом количества эндокринных заболеваний (сахарного диабета 2-го типа, нарушений функции ЩЖ), увеличением количества больных метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и остеопорозом. Эндокринные заболевания могут имитировать или усиливать проявления климактерических расстройств, заметно ухудшая течение климактерического периода. На заболеваемость и смертность в популяции оказывает влияние возраст наступления менопаузы: каждый год снижения возраста естественной менопаузы приводит к увеличению относительного риска заболевания ИБС на коэффициент 1,03.

Общепринятое единое мнение о причине изменений и росте количества заболеваний, возникающих во время перехода к менопаузе и в климактерическом периоде, отсутствует. До настоящего времени ведущее звено изменений, происходящих в стареющем

организме, остается предметом дискуссий. В равной мере могут принимать участие как характерный для менопаузы дефицит эстрогенов вследствие прекращения функции яичников, так причиной может быть и собственно процесс старения. Под старением (*aging*) понимают изменения, наблюдающиеся в течение жизни, которые необязательно являются неблагоприятными. Термину «*aging*» в русскоязычной литературе обычно соответствует понятие «нормальное, или физиологическое, старение». Термин «*senescence*» применим к возрастным изменениям в организме, вызванным течением биологического времени, которые неблагоприятно влияют на функции и жизнеспособность организма. «*senescence*» определяет старение как дегенеративный процесс и обозначает патологическое старение.

Диагностика

Своевременное наступление менопаузы и аменореи наблюдается в 45–55 лет. В целях установки диагноза достаточно определения уровня ФСГ. При повышении ФСГ более 40 ЕД/л уточняющей диагностики не требуется.

Дифференциальная диагностика

Основным поводом для дифференциальной диагностики является нормогонадотропная аменорея. Проводят с заболеваниями, симптомы которых включают нарушения менструального цикла (см. «Аменорея на фоне потери массы тела»). Определение ТТГ следует признать целесообразным, так как у женщин старше 50 лет распространены нарушения функции ЩЖ.

Лечение

Менопауза — период в жизни женщины, когда лечащий врач должен оценить состояние ее здоровья и необходимость в профилактических и лечебных мероприятиях. В период перехода к менопаузе женщина испытывает физический и эмоциональный дискомфорт. Страх перед потерей привлекательности и ухудшением самочувствия — ведущая причина негативных ожиданий старения и психологического напряжения. Доля истины в этом есть: привлекательный имидж ассоциируется с жизненным успехом. И если еще 60 лет назад не было повода даже обсуждать качество старения — продолжительность жизни наших соотечественниц редко превышала возраст менопаузы, то достижения современной медицины и смена приоритетов (профилактика вместо лечения заболеваний) поставили перед нами новую задачу — реализовать идею активного долголетия. Необходимо признать значительную роль стиля жизни (характера питания и адекватной физической активности) для реализации этой концепции.

Европейское общество по изучению мено- и андропаузы (EMAS, 2005) рекомендует обращать внимание не только на существование самой проблемы качества жизни в постменопаузе, а,

что важнее, признает эффективной и безопасной стратегию модификации образа жизни и использования ЗГТ при климактерическом синдроме, урогенитальных нарушениях и остеопеническом синдроме, а также в целях улучшения качества жизни.

Профилактика, а не лечение является наиболее достижимой целью. Использование заместительной терапии должно быть частью полноценной стратегии, включающей изменение образа жизни и иные профилактические меры. Возможность применения ЗГТ должна определяться индивидуально в зависимости от показаний и ограничений для данного вида терапии.

Показания к применению ЗГТ в перименопаузе

- Климактерические расстройства (приливы, потливость, бессонница, сердцебиение, слабость, раздражительность, нервозность, подавленное настроение).
- Атрофические изменения в урогенитальном тракте, следствием которых становятся сухость во влагалище, диспареуния, учащенное и непроизвольное мочеиспускание. При назначении терапии только по поводу этих расстройств препаратами выбора служат местные низкодозированные средства.
- Профилактика остеопороза и переломов костей в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов.

Показания к применению ЗГТ в постменопаузе

В постменопаузе принято выделять кратковременные и долгосрочные показания для ЗГТ.

- Кратковременные — терапевтическое воздействие на вазомоторные, нейровегетативные, косметические, психологические проявления.
- Долгосрочные:
 - ✦ профилактика остеопороза, ИБС, депрессии, болезни Альцгеймера;
 - ✦ лечение урогенитальных и сексуальных расстройств;
 - ✦ улучшение качества жизни женщин.

У большинства пациенток длительная ЗГТ (3–5 лет и более) оказывает как лечебное, так и профилактическое воздействие. В настоящее время достоверных данных об эффективности ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе нет.

Абсолютные противопоказания к назначению ЗГТ

- Наличие, перенесенный ранее или подозрение на РМЖ.
- Наличие или подозрение на эстрогензависимый рак половых органов (рак эндометрия).
- Кровотечения неясного генеза.
- Идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия).

- Наличие или недавно перенесенные заболевания, в основе которых лежит артериальный тромбоз (стенокардия, инфаркт миокарда).
- Нелеченая гипертензия.
- Острые заболевания печени.
- Непереносимость компонентов препарата.
- Кожная порфирия (ферментопатия).

Относительные противопоказания к назначению ЗГТ

- Миома матки.
- Эндометриоз.
- Мигрень.
- Венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе.
- Семейная гипертриглицеридемия.
- Желчнокаменная болезнь.
- Эпилепсия.
- Повышенный риск развития РМЖ.

Ограничения показаний к ЗГТ

- Возраст старше 65 лет при первичном назначении.
- Применение исключительно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или деменции при отсутствии климатерических расстройств.

Основные принципы ЗГТ

Современный опыт почти 50-летнего использования ЗГТ позволил сформулировать основные принципы ее применения.

- Оптимальные сроки для начала ЗГТ (так называемое окно терапевтических возможностей) — период перименопаузы или ранней постменопаузы (стаж менопаузы ≤ 5 лет).
- Определение показаний, противопоказаний, факторов риска и индивидуальная оценка соотношения польза/риск.
- Назначение препаратов в минимально эффективной дозе (1–2 мг/сут), снижение дозы в постменопаузе.
- Индивидуальный выбор препарата.
- Наблюдение, ежегодный контроль за состоянием эндометрия и молочных желез.
- Проведение перед терапией специального обследования, во время терапии — ежегодный контроль.
- Использование лишь натуральных эстрогенов и их аналогов; применение небольших доз эстрогенов, соответствующих ранней фазе пролиферации у молодых женщин.
- Обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке), что предотвращает развитие гиперпластических процессов эндометрия.

Риски и преимущества ЗГТ в пери- и ранней постменопаузе:

- крайне малый риск в первые 5 лет;
- незначительный сердечно-сосудистый риск до 60 лет;
- эффективное купирование менопаузальных симптомов и сохранение качества жизни;

- сохранение костной массы и профилактика переломов.

Медикаментозное лечение

Наиболее эффективным способом лечения климактерических расстройств остается заместительная терапия эстрогенами, так как значительная часть изменений в организме женщины после наступления менопаузы обусловлена прекращением деятельности яичников и дефицитом эстрогенов. Основная задача — профилактика возрастных изменений. Оптимальное время для начала ЗГТ — период наступления менопаузы. Если менопауза наступила преждевременно — до 45 лет, оправданно продолжение терапии как минимум до возраста наступления естественной менопаузы. Для женщин, у которых менопауза наступила в естественные сроки (45–55 лет), возможен прием заместительной терапии в течение пяти лет с последующим обсуждением возможного перехода на другие варианты лечения. Длительность приема заместительной терапии определяется ее целью. Наиболее важная задача — повышение качества жизни пациенток. Решение о продолжительности лечения должно приниматься совместно врачом и пациенткой после подробного обсуждения. Жесткие ограничения продолжительности терапии половыми стероидами отсутствуют. Практически продолжительность ЗГТ редко превышает 5–7 лет.

Обязательные исследования перед назначением ЗГТ

- Осмотр гинеколога.
- Цитологическое исследование (PAP-тест).
- УЗИ органов малого таза.
- Маммография.

Дополнительные исследования

- Биохимический анализ крови.
- Коагулограмма.
- ЭКГ.
- Денситометрия.

Для женщин, не подвергшихся гистерэктомии, наиболее рационально применение комбинированных препаратов, сочетающих эстрогены и гестагены; подобное сочетание позволяет добиться достижения запланированных целей лечения и надежного контроля состояния эндометрия.

Для больных с эндокринными заболеваниями выбор гестагена принципиален и нередко является лимитирующим фактором. Гестагены, обладающие андрогенными свойствами, могут оказать негативное влияние на содержание липидов в крови, частично нивелируя снижающие атерогенный потенциал эффекты эстрогенов.

С увеличением возраста доза препарата для ЗГТ должна снижаться (с 2 до 1 мг/сут). Это позволяет сохранить хорошее самочувствие, и соответственно, качество жизни женщин зрелого возраста.

Применение сои и цимицифуги для купирования климактерического синдрома неэффективно. Альтернативой для коррекции

нарушений настроения и сна могут быть ингибиторы обратного захвата серотонина.

Вагинальные эстрогенсодержащие препараты для лечения урогенитальных нарушений могут быть использованы в любом возрасте, так как обладают исключительно местным эффектом.

ЗГТ эстрогенами уменьшает риск переломов, рака толстой кишки, а при нарушениях толерантности к глюкозе (НТГ) снижает риск манифестации СД 2-го типа на 50%.

Основные режимы ЗГТ

- Монотерапия эстрогенами или гестагенами.
- Комбинация эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом и непрерывном).
- Комбинация эстрогенов с андрогенами.

При более длительном применении в каждом конкретном случае нужно соизмерять эффективность (например, снижение риска перелома бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития РМЖ или тромбозов) этой терапии.

Монотерапия эстрогенами. Рекомендуют женщинам с удаленной маткой (за некоторыми исключениями). Применяют эстрадиол в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки длительно.

Схемы лечения:

- эстрадиол, гель — наносят на кожу живота или ягодиц, 0,5–1,0 мг 1 раз в сутки постоянно;
- пластырь, высвобождающий эстрадиол, — приклеивают на кожу, 0,05–0,1 мг 1 раз в неделю постоянно;
- эстрожель* — наносят на кожу живота или ягодиц, 1,25–2,5 г 1 раз в сутки постоянно.

Монотерапия гестагенами. Назначают в менопаузе женщинам при наличии абсолютных противопоказаний к ЗГТ.

Схемы лечения:

- дидрогестерон в дозе 10–20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10–20 мг 1 раз в сутки с 11-го дня цикла в течение 2 нед;
- левоноргестрел, внутриматочная система (Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут) — вводят в полость матки однократно;
- медроксипрогестерон в дозе 10 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10 мг 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла;
- прогестерон (микронизированный) в дозе 100 мг внутрь 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла; во влагалище 100 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Комбинированная терапия. Комбинированная терапия двух- или трехфазными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом или непрерывном режиме показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.

- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме:
 - ✧ эстрадиол — в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 9 сут, затем эстрадиол 2 мг и левоноргестрел 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 12 сут, затем перерыв 7 сут;
 - ✧ эстрадиол — в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 11 сут, затем эстрадиол 2 мг и ципротерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 сут, затем перерыв 7 сут.
- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:
 - ✧ 17 β -эстрадиол — в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 сут, затем 17 β -эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 сут;
 - ✧ 17 β -эстрадиол — в дозе 1 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 сут, затем 17 β -эстрадиол 2 мг и дидрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 сут.
- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме: эстрадиол — в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 сут, затем эстрадиол 2 мг и медроксипрогестерон 20 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 14 сут, затем плацебо 1 раз в сутки в течение 7 сут.
- Трехфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:
 - ✧ 17 β -эстрадиол — в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 12 сут, затем 17 β -эстрадиол 2 мг и норэтистерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 сут, затем 17 β -эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 6 сут;
 - ✧ эстрадиол — в дозе 2 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 11 сут, затем эстрадиол 2 мг и медроксипрогестерон 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 10 сут, затем эстрадиол 1 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 7 сут.

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами в непрерывном режиме показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим гормональной терапии рекомендуют также женщинам, подвергшимся гистерэктомии по поводу наружного генитального эндометриоза, аденомиоза. При тяжелом климактерическом синдроме после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников [излеченный рак шейки матки (РШМ), вульвы и влагалища не считают противопоказаниями к гормональной терапии] не ранее чем через 1–2 года после операции возможно назначение гормональной терапии (согласуют с онкологами).

Схемы лечения:

- эстрадиол — в дозе 2 мг и диеногест 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- эстрадиол — в дозе 2 мг и медроксипрогестерон 5 мг или оба в половинной дозе внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- 17 β -эстрадиол — в дозе 1 мг и дидрогестерон 5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- 17 β -эстрадиол — в дозе 2 мг и норэтистерон 1 мг внутрь 1 раз в сутки;
- эстрадиол — в дозе 1 г и дроспиренон 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно.

К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относят препарат тиболон. В связи с уникальным механизмом действия тиболон выделен в отдельный класс терапии — STEAR (*Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator*) — тканеспецифичный регулятор эстрогенной активности, обладающий селективным эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами в различных тканях. Предпочтение данному препарату перед другими традиционными средствами следует отдавать при выраженной астенизации, сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе, а также при ММ небольших размеров и гиперпластических процессах эндометрия в анамнезе. Тиболон назначают внутрь в дозе 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно.

Фитотерапия, терапия гомеопатическими ЛС. При противопоказаниях или нежелании женщины принимать ЗГТ возможно назначение растительных (фитогормонов, фитоэстрогенов) и гомеопатических ЛС. Применение сои и цимицифуги для купирования климактерического синдрома неэффективно. Альтернативой для коррекции нарушений настроения и сна могут быть ингибиторы обратного захвата серотонина.

Фитоэстрогены — нестероидные растительные молекулы, обладающие эстрогенподобной активностью. Выделяют три основных класса фитоэстрогенов (в некоторых справочниках куместаны относят к изофлавоноидам):

- изофлавоноиды — производные гликозидов; содержатся в соевых бобах, других стручковых растениях, чечевице, гранатах, финиках, семенах подсолнечника, капусте, красном клевере и др.; в кишечнике изофлавоноиды подвергаются гидролизу и метаболизму, в результате чего образуются соединения с эстрогенной активностью: формонетин, дейдзедин и др.;
- лигнаны — энтеродиол и энтеролактон — продукты осуществляющегося под воздействием микроорганизмов кишечника метаболизма из предшественников (секоизола-рицирезинола и метанрезинола), находящихся преимущественно в наружном слое зерен, особенно пшеницы, ржи и риса, пищевых растительных волокнах, семенах льна, орехах, фруктах (вишне, яблоках) и овощах (чесноке, моркови);
- куместаны — основной представитель — куместрол.

В зависимости от растворимости фитоэстрогены делят на две большие группы: водо- и жирорастворимые (фитостерины).

Фитогормоны — вещества растительного происхождения, оказывают терапевтический эффект благодаря изофлавиновой структуре. Они содержатся в таких растениях, как цимицифуга, мельбродия, рапontiцин.

Оценка эффективности лечения

- Уменьшение выраженности клинических проявлений климактерического синдрома.
- Снижение риска развития остеопоретических переломов.

Побочные эффекты

Длительная комбинированная ЗГТ (>5 лет) может увеличивать риск развития РМЖ. Именно поэтому при приеме эстрогенов внутрь следует использовать вагинальное или внутриматочное введение прогестагенов. При факторах риска возможны тромбозомболические осложнения, особенно в первый год лечения. В таких случаях показана терапия парентеральными препаратами: эстрогенами в виде пластыря или геля и прогестагенами вагинально или внутриматочно.

СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (синдром Штейна–Левентала) — состояние хронической ановуляции или нарушение менструального цикла и овариальной гиперандрогении при отсутствии иных причин гиперпродукции андрогенов. Ранее использовали термины «синдром Штейна–Левентала», «болезнь поликистозных яичников», «гиперандрогенная дисфункция яичников», «первичный или вторичный поликистоз яичников», «синдром овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза». Распространенность СПКЯ варьирует от 3,4 до 8% в Европе и США. В популяции подростков 15–18 лет г. Москвы распространенность достигает 2,4%. С возрастом количество больных увеличивается: среди женщин 18–45 лет в г. Москве распространенность СПКЯ составляет 6,4%. Пик манифестации приходится на 18–30 лет.

Код МКБ-10

E28.2. Синдром поликистоза яичников.

Профилактика

К предрасполагающим факторам, способствующим развитию СПКЯ, относят ожирение. Именно поэтому единственным возможным способом профилактики является поддержание стабильной нормальной массы тела.

Скрининг

Специфических методов ранней диагностики (скрининга) не разработано, однако группу риска формирования СПКЯ представляют женщины, имеющие нарушения менструального цикла. При аменорее или задержках менструаций более чем на 10 дней не менее 3 раз в год (<9 менструальных циклов в год) проводят обследование в целях уточнения причины нарушений. Сочетание двух и более клинических признаков (нарушения менструального цикла, гирсутизма и андрогенной дермопатии) существенно увеличивает вероятность диагностики СПКЯ.

Этиология

Среди причин развития СПКЯ заметную роль отводят наследственному фактору. Однако абсолютное большинство (95%) случаев возникновения СПКЯ спонтанные. Предполагают существование полигенного типа наследования данного состояния с неполной пенетрантностью и существенным влиянием факторов окружающей среды. Сегодня уже рассмотрен довольно внушительный список генов-кандидатов, однако многолетние исследования генетических механизмов функциональной гиперандрогенемии при СПКЯ не позволили установить генетическую основу заболевания.

Патогенез

Патогенетической основой формирования клинических проявлений СПКЯ является избыточная продукция андрогенов в яичниках. Предложено несколько гипотез развития СПКЯ (табл. 16-8).

Последняя концепция развития СПКЯ, основанная на существовании ассоциации между гиперинсулинемией и функциональной овариальной гиперандрогенемией, предложена в 1989 г. При снижении чувствительности периферических тканей к действию инсулина развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Однако наблюдается парадоксальный факт: несмотря на снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, таковая к стимулирующему влиянию инсулина в яичниках (посредством высокого сродства инсулина к рецепторам ИФР-1) сохранена. Собственно инсулин или ИФР-1 стимулирует синтез андрогенов в текальных клетках. Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает постепенную элиминацию эстрогенпродуцирующих клеток гранулезы с последующей гиперплазией текальных клеток, что приводит к атрезии фолликулов. Таким образом, стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогении. Вследствие нарушенной чувствительности к инсулину гиперпродукция андрогенов может сочетаться с развитием СД 2-го типа, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациенток с симптомами

Таблица 16-8. Основные гипотезы патогенеза синдрома поликистозных яичников

Гипотеза	Первичный дефект	Природа нарушения	Механизм
Центральная	Повышенные частота и амплитуда секреции ЛГ	Первичное нарушение частоты пульсовой секреции Гн-РГ Сенсibilизация рецепторов к действию Гн-РГ под действием эндогенных опиоидов Подавление допаминергической регуляции высвобождения ЛГ	Повышение секреции ЛГ, приводящее к гиперандрогении
Периферическая (овариальная или надпочечниковая)	Первичный яичниковый или надпочечниковый дефект, приводящий к гиперпродукции андрогенов и ановуляции	Гипертрофия клеток теки яичников Стероидо- и митогенные аномалии клеток гранулезы	Нарушение регуляторной функции цитохрома P450c17 α в яичниках и надпочечниках, ауто- и паракринные местные дефекты наряду с нарушением действия ФСГ на яичник
	Дефицит ингибина В	Локальная стимуляция фолликулогенеза ингибином В, синтезируемым в клетках гранулезы	Ановуляция вследствие дефицита ингибина
Инсулиновая/ИФР	Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия	Пострецепторный дефект действия инсулина	Повышение содержания свободных фракций андрогенов вследствие снижения синтеза ГСПГ.
	Повышение уровней свободных ИФР-1 и ИФР-2	Системная и локальная гиперпродукция свободных ИФР-1 и ИФР-2	Прямая стимуляция синтеза андрогенов в яичнике при гиперинсулинемии Синергизм действия инсулина и ЛГ приводит к стимуляции клеток теки, гиперандрогении и кистой атрезии фолликулов

гиперандрогении. Кроме того, инсулин и/или ИФР-1 способны стимулировать активность цитохрома P450c17 α , принимающего участие в стероидогенезе как в яичниках, так и в надпочечниках. Одним из механизмов снижения чувствительности к инсулину при СПКЯ считают усиление инсулиннезависимого серинового фосфорилирования инсулинового рецептора. Подобный дефект ранних стадий передачи инсулинового сигнала может быть причиной инсулинорезистентности у женщин с СПКЯ. Ожирение является самостоятельным фактором, ухудшающим чувствительность тканей к инсулину и способствующим развитию нарушений углеводного обмена.

Клиническая картина

Манифестация СПКЯ происходит в подростковом или раннем репродуктивном возрасте. В классическом варианте после своевременного менархе формируется олиго- и опсоменорея (продолжительность менструального цикла >35 дней, но <6 мес). Первичная аменорея (полное отсутствие самостоятельных менструаций к 16-летнему возрасту) довольно редко встречается (не более чем у 1,2% больных). В условиях ановуляции даже низкое содержание эстрогенов может быть причиной пролиферативных процессов и периодических кровотечений. Вторичная аменорея может сформироваться спустя несколько лет у 14–20% больных СПКЯ. Нарушения регулярности менструального цикла не считают облигатным признаком СПКЯ, основной критерий — нарушение овуляции.

Ановуляторное бесплодие — характерное клиническое проявление СПКЯ. Однако диагноз СПКЯ не является синонимом бесплодия, которое наблюдается лишь у 16% больных. Периодические овуляторные циклы (олигоовуляция) позволяет иметь спонтанные беременности большинству больных СПКЯ. Преобладает первичное бесплодие, доля вторичного не превышает 15%. Если у женщины с СПКЯ после стимуляции овуляции удалось добиться наступления беременности, этот несомненный успех не может расцениваться как полное излечение — после родов возможен возврат клинических проявлений. В таком случае речь идет о ремиссии заболевания. Очевидно, что больные СПКЯ нуждаются в длительном наблюдении.

Симптомы андрогензависимой дерматии (гирсутизм, акне, себорея, алопеция) отражают периферические эффекты избытка андрогенов. Эти симптомы относят к проявлениям мягкой дефеминизации больных СПКЯ и отмечают у большинства пациенток. В 64–69% случаев наблюдают гирсутизм. Тяжесть гирсутизма далеко не всегда соответствует степени лабораторной гиперандрогении. Несоответствие между концентрацией андрогенов и степенью избыточного роста волос отражает разную индивидуальную чувствительность волосяных фолликулов к тестостерону. Акне могут быть представлены целым спектром различных элементов (открытыми и закрытыми комедонами, папулами, пустулами, кистами). Воспалительные формы акне могут сопровождаться перифокальным воспалением и после разрешения оставлять пигментированные пятна и рубцы.

Алопеция (облысение) в принципе нетипична для пациентов с СПКЯ: не более 6–10% больных предъявляют жалобы на выпадение волос на голове в андрогензависимых зонах. Облысение, скорее всего, свидетельствует о длительной и высокой гиперпродукции андрогенов и более характерно для вирилизующей опухоли (андрогенпродуцирующей).

Изменения психики характеризуются симптомами депрессии. Пациентки подавлены и практически всегда видят причину своих неудач в дефектах внешности, с трудом находят контакт и пред-

почитают избегать социальных связей. Фактически больные с андрогензависимой дерматией склонны к самоизоляции.

Ожирение нельзя назвать исключительной принадлежностью СПКЯ: доля больных с ожирением составляет 20%, что фактически не превышает популяционных показателей. Ожирение — мощный фактор риска НТГ, СД 2-го типа и дислипидемии. К ожирению как диагностическому критерию должно быть критическое отношение, однако успех лечебных мероприятий у пациентов с СПКЯ и ожирением во многом определяется прогрессом в снижении массы тела.

Диагностика

В Роттердаме в 2003 г. был принят Консенсус по диагностическим критериям СПКЯ. В качестве критериев диагностики заболевания эксперты приняли следующие проявления.

- Нарушения овуляции (олиго- и ановуляции). Маркером данного состояния являются изменения менструального цикла по типу олиго- и аменореи.
- Клинические и лабораторные проявления гиперандрогении.
- Выявление с помощью УЗИ признаков поликистозных яичников (при отсутствии других заболеваний, имеющих сходную клиническую картину).

Диагноз СПКЯ имеет право на существование только при выявлении как минимум двух из трех диагностических критериев. Данные критерии диагностики позволяют отнести СПКЯ к категории функциональных состояний. Таким образом, при данном заболевании может и не быть ультразвуковых признаков изменения структуры яичников, а единственная находка — увеличение и мультифолликулярная структура яичников при УЗИ — не может быть основанием для установления диагноза СПКЯ. СПКЯ остается диагнозом исключения, и прежде всего исключают заболевания, сопровождаемые гиперсекрецией андрогенов надпочечниками и яичниками.

Анамнез

Манифестация симптомов СПКЯ в большинстве случаев происходит в пубертатный период. Нередко уже особенности течения пубертатного периода свидетельствуют о высокой вероятности формирования СПКЯ. Признаками, на которые необходимо обратить внимание, считают раннее пубархе, неправильное прохождение стадий пубертатного периода (нарушение последовательности стадий полового развития) и значительное увеличение массы тела в период полового созревания.

Распрашивая пациентку, необходимо уделить надлежащее внимание возможным ятрогенным (экзогенным) причинам гирсутизма и узнать, не принимает ли женщина ЛС (анаболических стероидов, мужских половых гормонов, даназола, циклоспорина, интерферонов) или средств, побочным эффектом которых

является гиперпролактинемия. Гирсутизм может быть одним из симптомов развития новообразования или следствием ВДКН, сопровождаться гиперсекрецией глюкокортикоидов.

Физикальное обследование

Клинически половое развитие оценивают в соответствии с классификацией Таннера. Оценку массы тела и ее соответствие возрастным рамкам у подростков производят на основании ИМТ с помощью стандартных шкал.

Тип ожирения определяют с помощью отношения объем талии/объем бедер. Индекс 0,8 и более соответствует андроидному типу распределения жировой ткани.

Осмотр пациентки позволяет отличить нормальный рост волос от гирсутизма и гипертрихоза. Должны быть отмечены количество, особенности и распределение роста волос. Время появления клинических признаков избыточного роста волос позволяет отличить легкие формы врожденного гипертрихоза от гирсутизма, возникающего в пубертатном периоде, и андрогенпродуцирующих опухолей с быстрым развитием вирильного синдрома в любом возрасте.

Терминальные волосы бывают локализованы преимущественно на лице (верхней губе, подбородке, зоне бакенбард), груди, вокруг сосков, по белой линии живота, в поясничной области и на внутренней поверхности бедер. Степень гирсутизма оценивают по шкале Ферримана–Галвея. Тяжесть угревой сыпи принято оценивать исходя из количества высыпаний на одной стороне лица (рис. 16-11, см. цв. вклейку). В практической деятельности достаточно разделения тяжести состояния на три формы: легкую, среднюю и тяжелую.

Отсутствие овуляторной функции (ановуляцию) чаще наблюдается в виде олиго- (<9 менструальных циклов в год) или аменореи.

Лабораторные исследования

Определение уровня половых гормонов и ГСПГ

- Концентрация общего тестостерона (анализ целесообразно проводить в раннюю фолликулярную фазу — на 5–7-й день менструального цикла).
- Концентрации ГСПГ.

На продукцию ГСПГ в печени влияют множество факторов: масса тела, эндокринные заболевания, нарушения функций печени и даже характер питания. Кроме того, продукцию ГСПГ подавляет избыточная концентрация инсулина и тестостерона, поэтому даже при нормальном количестве общего тестостерона нельзя точно судить о его биологической активности (концентрация ГСПГ может быть снижена, а содержание биоактивного тестостерона — повышено).

Определение концентрации гонадотропинов. Исследование имеет крайне низкую диагностическую ценность. Цель определения концентрации гонадотропинов — исключение гипо- и гипергонадотропного гипогонадизма.

Определение концентрации ДГЭА-С. Необходимо для исключения редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников и андрогенпродуцирующей опухоли надпочечника (однако умеренное повышение ДГЭА-С наблюдают у 12% больных СПКЯ).

Определение концентрации ТТГ. Выполняют для исключения гипотиреоза/тиротоксикоза как причины нарушения менструальной функции.

Определение концентрации пролактина. Исследование необходимо для дифференциальной диагностики СПКЯ и гиперпролактинемического гипогонадизма (однако мягкую гиперпролактинемия, не имеющую причинно-следственной связи с развитием нарушения функции яичников, наблюдают у 15% больных СПКЯ).

Определение базального содержания 17-ОП. Проводят для исключения неклассической формы ВДКН.

Некоторое незначительное повышение концентрации 17-ОП характерно для СПКЯ. При двукратном определении содержания 17-ОП в пределах от 6 до 15 нмоль/л, или от 2 до 8 нг/мл, проводят тест с АКТГ (тетракозактидом) для исключения ВДКН.

Пероральный глюкозотолерантный тест. Проведение необходимо для диагностики нарушений углеводного обмена. Определяют содержание глюкозы в крови натощак и через 120 мин после приема глюкозы (пероральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы). Тест проводят всем больным СПКЯ 1 раз в 2 года, больным СПКЯ с ожирением — ежегодно.

Оценка инсулинорезистентности. Не входит в диагностический алгоритм СПКЯ. Уровень ИРИ натощак, а также расчетные индексы НОМА и Саго имеют ограниченное применение при эпидемиологических исследованиях. Результаты определения как собственно ИРИ, так и косвенные расчетные показатели инсулинорезистентности (НОМА и Саго) не валидизированы в качестве факторов риска развития патологии. Точный метод, позволяющий получить адекватное представление о чувствительности периферических тканей к инсулину, — количественный метод эугликемического клэмп. Однако его широкое использование проблематично вследствие инвазивности требующихся манипуляций и высокой стоимости.

Инструментальные исследования

При УЗИ органов малого таза диагностическим критерием СПКЯ являются увеличение объема яичников более 8 мл и обнаружение периферических гипоехогенных структур (фолликулов) диаметром 6–10 мм. В одном срезе должно быть не менее восьми неразвивающихся фолликулов при отсутствии признаков роста доминантного фолликула.

Для оценки овуляторной функции используют наиболее точный и информативный метод ультразвуковой диагностики в динамике. Серия исследований в динамике, начиная с 5-го дня менструаль-

ного цикла, позволяет увидеть рост доминантного фолликула и его исчезновение после овуляции. Овуляция происходит через 34–36 ч после начала подъема уровня ЛГ и спустя 10–12 ч после пика ЛГ. При наступлении овуляции отмечают исчезновение доминантного фолликула с образованием на его месте желтого тела с неровными контурами, которое в течение нескольких дней приобретает округлую форму. Выбор дня для начала динамического наблюдения за развитием фолликула зависит от продолжительности менструального цикла. Продолжительность нормальной лютеиновой фазы составляет не менее 10–14 дней, а таковая фолликулярной фазы может существенно варьировать, поэтому для ориентировочного установления времени овуляции следует исходить из формулы: длительность менструального цикла минус 14 дней. Начинать серию исследований необходимо за 4–7 сут до предполагаемой овуляции.

Существует феномен лютеинизации неовулировавшего фолликула. В этом случае происходит лютеинизация неразорвавшегося доминантного фолликула, который под воздействием ЛГ начинает продуцировать прогестерон, при этом стигмы овуляции при УЗИ отсутствуют. Данный феномен наблюдают у 4–25% фертильных женщин. Мультифолликулярная структура типична для 87% женщин с СПКЯ. Однако у 25% фертильных женщин без клинических симптомов СПКЯ при наличии овуляции при УЗИ визуализируется аналогичная картина. Это позволило поставить под сомнение ценность ультразвуковой диагностики и дало основание считать увеличение объема и изменение структуры яичников только косвенными признаками СПКЯ. Вместе с тем ультразвуковая визуализация — важнейший метод диагностического поиска при исключении опухоли яичников.

Несмотря на кажущуюся простоту и доступность, методы, ранее использовавшиеся для оценки овуляторной функции [базальная температура и тест, основанный на феномене арборизации (синоним — феномен папоротника) слизи шейки матки] дают ошибку до 50%. Именно поэтому в современных условиях они имеют только историческое значение.

Дифференциальная диагностика

У женщин без нарушений менструальной функции и гирсутизма дальнейшее обследование в целях выявления СПКЯ не имеет смысла: нормальный менструальный цикл, отсутствие гирсутизма, акне и бесплодия позволяют исключить СПКЯ.

При изолированных нарушениях менструальной функции без гирсутизма необходимо продолжить обследование для исключения других эндокринных нарушений (наиболее часто первичного гипотиреоза и гиперпролактинемического гипогонадизма).

При гирсутизме СПКЯ необходимо дифференцировать от других форм гиперандрогении и чаще всего от гиперпродукции андрогенов надпочечникового происхождения и андрогенпродуцирующих опухолей яичников и надпочечников (табл. 16-9).

Таблица 16-9. Заболевания, с которыми следует проводить дифференциальную диагностику синдрома поликистозных яичников

Заболевание	Гиперандрогения	Олиго- или аменорея	Особенности	
			клинические	гормональные и/или биохимические
Идиопатический гирсутизм	Нет	Нет	Семейный анамнез гирсутизма	Нет
Врожденный гипертрихоз	Нет	Нет	Иногда семейный анамнез гипертрихоза, общий избыточный рост волос	Нет
Неклассическая форма ВДКН	Есть	Возможно	Семейный анамнез бесплодия и/или гирсутизма, заболевание распространено среди евреев ашкенази	Увеличение базального уровня 17-ОП в крови и по результатам стимуляционного теста
Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника	Есть	Есть	Выраженный гирсутизм и/или андрогенная алопеция, клиторомегалия	При опухоли яичника наблюдают увеличение уровня тестостерона в крови в несколько раз (диагноз несомненный при уровне тестостерона >12 нмоль/л). При опухоли надпочечника отмечают увеличение содержания ДГЭА-С
Синдром гиперкортицизма	Есть	Есть	АГ, стрии, характерный внешний вид — матронизм	Увеличение содержания свободного кортизола в суточной моче, малая дексаметазоновая проба отрицательная
СПНЯ	Нет	Есть	Возможна ассоциация с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями	Увеличение уровня ФСГ в крови свыше 40 мЕД/л
Дефицит 5 α -редуктазы	Нет	Нет	Быстрая дефеминизация в пубертатном периоде (развитие мужских ВПП и опускание яичек в мошонку)	Карипотип 46 XY, резкое снижение уровня дигидротестостерона (ДГТ) при нормальном содержании тестостерона при проведении пробы с ХГЧ
Заболевания печени с нарушением синтетической функции	Нет или слабо выраженная	Возможно	Типичных признаков нет, в анамнезе могут быть указания на заболевания печени с нарушением белково-синтетической функции	Снижение уровня ГСПГ и увеличение свободного тестостерона

Окончание табл. 16-9

Заблевание	Гиперандрогения	Олиго- или аменорея	Особенности	
			клинические	гормональные и/или биохимические
Дефицит массы тела	Нет	Часто	ИМТ <18,5 кг/м ²	Снижение уровня ГСПГ и увеличение свободного тестостерона
Ятрогенные состояния (прием андрогенов, анаболических стероидов, даназола, циклоспорина, некоторых гестагенов)	Часто	Возможно	Зависят от длительности и механизма действия препарата	Зависит от механизма действия препарата

Лечение

Цели

- Восстановление фертильности.
- Решение косметических проблем.
- Снижение массы тела и лечение СД 2-го типа.

Показания к госпитализации

Пациенток госпитализируют для оперативного лечения при отсутствии эффекта от консервативной терапии (вследствие резистентности к кломифена цитрату и невозможности применения гонадотропинов) при восстановлении фертильности.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозные методы лечения используют для снижения массы тела. Рекомендации по коррекции массы тела при СПКЯ не имеют специфики и не отличаются от прочих программ. Даже умеренное снижение массы тела (на 5%) приводит к улучшению биохимических показателей (уменьшению базальных концентраций инсулина и свободной фракции андрогенов, увеличению содержания ГСПГ) и позволяет достичь в течение 6 мес восстановления овуляции у 55–80% пациенток. Целевой критерий — ИМТ менее 28 кг/м². В тех случаях, когда мероприятия по уменьшению энергетической ценности рациона и увеличению физической активности не позволяют достичь желаемых результатов, назначают медикаментозное лечение. Снижение массы тела повышает эффективность индукции овуляции. Мероприятия по коррекции массы тела рассматривают как обязательный подготовительный этап восстановления фертильности при ановуляторном бесплодии у пациенток с ожирением.

Кроме того, немедикаментозные процедуры по удалению нежелательных волос (например, фото-, электро- или лазерная эпиляция) могут быть использованы при лечении гирсутизма.

Медикаментозное лечение

Тактика и очередность применения терапевтических методов, выбор препаратов или их комбинаций определяются не только доминирующей симптоматикой, теми или иными сочетаниями клинических признаков, но и планами самой пациентки.

В подростковом возрасте необходимы коррекция косметических проблем (акне и предупреждение гирсутизма) и регуляция менструального цикла; в репродуктивном возрасте 16% больных необходимо восстановление фертильности (лечение ановуляторного бесплодия), в позднем репродуктивном возрасте функция яичников восстанавливается самостоятельно, однако более половины пациентов уже имеют нарушения углеводного обмена, СД 2-го типа или НТГ, поэтому актуальным становится лечение СД.

Фармакологические методы индукции овуляции. Целью лечения ановуляторного бесплодия считают зачатие, максимально приближенное к естественному: необходимы индукция

развития единственного фолликула, овуляция, наступление и развитие одноплодной беременности. Лечение ановуляторного бесплодия проводят консервативными методами, и оно не является показанием к вспомогательным репродуктивным технологиям (ВРТ). При смешанных формах бесплодия (при сочетании с тяжелыми формами мужского бесплодия) или необходимости предимплантационной диагностики можно прибегнуть к ВРТ (внутриматочной инсеминации и экстракорпоральному оплодотворению — ЭКО). Одной из серьезных проблем лечения бесплодия при СПКЯ считают значительную чувствительность яичников к препаратам, оказывающим стимулирующее действие на фолликулогенез, с высокой вероятностью развития синдрома гиперстимуляции яичников или многоплодной беременности.

Кломифен — нестероидный антагонист рецепторов эстрогенов, ЛС первого ряда для стимуляции овуляции при СПКЯ.

Препарат назначают в течение 5 дней начиная с 2–5-го дня менструального цикла, обычно с 5-го по 9-й день. Начальная доза — 50 мг/сут, в каждом последующем цикле дозу увеличивают на 50 мг/сут, максимально до 150 мг/сут. При СПКЯ эффективная доза обычно составляет 100–150 мг/сут, при достижении овуляции дозу препарата не увеличивают. Адекватность стимуляции овуляции оценивают с помощью ультразвукового метода. Продолжительность курса лечения кломифеном ограничена: максимальный срок составляет 6 мес, при этом 75% беременностей наблюдают уже в первые 3 мес лечения. Терапия дозами более 150 мг/сут связана с появлением антиэстрогенного эффекта в эндометрии (недостаточной пролиферации или атрофии) и в шейке матки (увеличения плотности цервикальной слизи), при этом частота наступления беременностей снижается.

У 20% женщин отмечают резистентность к кломифену. Результаты стимуляции овуляции кломифеном улучшают предварительным курсом лечения метформином в средней дозе 1500 мг/сут, применением КОК в течение 6 мес.

Гонадотропины используют в качестве препаратов второго ряда при неэффективности кломифена. Назначение аналогов Гн-РГ у женщин с СПКЯ оправдано в случае слабого ответа на стимуляцию гонадотропинами, хотя применение аналогов Гн-РГ не только не повышают частоту наступления беременности, но и приводит к увеличению риска развития синдрома гиперстимуляции яичников. При СПКЯ более эффективно назначение аналогов Гн-РГ в начале фолликулярной фазы цикла стимуляции.

Десенсибилизация гипофиза аналогами Гн-РГ при резистентности к кломифену цитрату неэффективна.

Препараты, повышающие чувствительность к инсулину.

Основной целью применения метформина или пиоглитазона является лечение СД 2-го типа. Назначение препаратов, позволяющих повысить чувствительность к инсулину, рассматривается как один из методов консервативного восстановления фертильности.

Препарат применяют при комбинированной терапии (кломифена цитрат + метформин) при резистентности к монотерапии кломифена цитратом. В ряде случаев овуляцию можно восстановить на фоне монотерапии одним из этих препаратов. Однако эффективность монотерапии метформином невелика: прием препарата позволяет получить овуляцию в 1 из 5 менструальных циклов.

Метформин назначают 1–2 раза в сутки, максимальная доза должна приходиться на вечерний прием, максимальная суточная — существенно выше, чем при лечении СД 2-го типа — 2550 мг. Повышение дозы должно происходить постепенно, с интервалом не менее 1 нед, что позволяет предупредить развитие побочных реакций со стороны ЖКТ (дисфагии и ощущения металлического привкуса во рту). Назначают препарат в целях восстановления фертильности с последующей отменой при наступлении беременности.

Пиоглитазон принимают 1 раз в сутки, средняя суточная доза составляет 30 мг (максимум 45 мг). Во время лечения пиоглитазоном необходим мониторинг содержания трансаминаз. Уровень ферментов определяют до лечения, через 2 мес от начала курса и в дальнейшем один раз в год. Однако основной целью назначения метформина или пиоглитазона является лечение СД 2-го типа.

Антиандрогенная терапия. Использование КОК считают одним из наиболее распространенных методов лечения гирсутизма и акне. КОК зарегистрированы FDA как средство для лечения гирсутизма. Большинство КОК содержит этинилэстрадиол в качестве эстрогенного компонента. Эстрогенный компонент подавляет синтез ЛГ, снижает синтез андрогенов в яичниках, увеличивает уровень ГСПГ. Увеличение содержания ГСПГ, соответственно, снижает фракцию биодоступного тестостерона и ее связывание с рецепторами андрогенов. Эстрогены оказывают прямое действие на сальные железы. Возможна комбинация КОК (не содержащих ципротерона) с антиандрогенами. Наблюдаемый косметический эффект зависит от продолжительности курса лечения и практически не зависит от состава препаратов.

Флутамид — мощное НПВС исключительно антиандрогенного действия. Основной метаболит флутамида (2-гидроксифлутамид) блокирует связывание ДГТ с рецепторами андрогенов. В высоких дозах может также подавлять синтез и ускорять метаболизм андрогенов. Флутамид высокоэффективен при гирсутизме: 6-месячный курс терапии позволяет устранить 80% проявлений заболевания (при использовании спиронолактона этот показатель составляет только 30%).

Финастерид — конкурентный ингибитор типа II 5 α -редуктазы. Эффективность финастерида для лечения гирсутизма сравнима с таковой для спиронолактона.

Эфлорнитина гидрохлорид[®] необратимо подавляет активность фермента декарбоксилазы орнитина в коже. Эффект связан с угнетением клеточного роста и синтеза полиаминов. Средство

наносят на лицо 2 раза в день, результата достигают за счет подавления роста волос, а не эпиляции. Эффект, не зависящий от причины гирсутизма, наблюдают через 6–8 нед применения. Препарат действует локально, в кровь попадает около 1% нанесенного ЛС. Препарат не подвержен метаболическим превращениям и в неизменном виде выводится почками. После прекращения курса лечения восстановление прежней интенсивности роста волос наблюдают через 8 нед. Возможно комбинированное применение препарата с любыми другими ЛС или методами удаления волос. Ограничением для использования считают беременность, так как клинические исследования по безопасности данного ЛС у беременных не проводились.

Хирургическое лечение

Основным методом хирургического лечения СПКЯ является каутеризация яичников лапароскопическим доступом. Оперативное лечение лапаротомическим доступом приводит к развитию спаечного процесса у 40–90% пациенток, поэтому, несмотря на восстановление овуляции у подавляющего количества оперированных женщин (80–90%), беременность наступает не более чем у 60% больных. Эндоскопические методы вследствие малой травматичности позволяют избежать развития обширного спаечного процесса. Оперативное лечение показано при отсутствии эффекта от применения консервативных методов стимуляции овуляции.

Дальнейшее ведение

СПКЯ — хроническое заболевание, поэтому консервативное вмешательство может иметь временный эффект. При возврате клинических симптомов заболевания показаны повторные курсы консервативного лечения. В позднем репродуктивном возрасте проявления акне самостоятельно нивелируются, уменьшается степень выраженности гирсутизма, восстанавливается регулярный менструальный цикл. Однако к 40 годам почти 50% больных СПКЯ имеют нарушения углеводного обмена (НТГ или СД 2-го типа) и атеросклероз. Пациентки должны оставаться под наблюдением эндокринолога, так как косметические и репродуктивные проблемы с возрастом трансформируются в метаболические нарушения.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛТЕРА (ГИПЕРГОНАДОТРОПНЫЙ ГИПОГОНАДИЗМ)

Врожденное заболевание, возникающее у мужчин. Оно обусловлено дополнительной X-хромосомой в кариотипе (47 XXY). Эта генетическая аномалия ведет к развитию гипогонадизма.

Классическая клиническая картина:

- слабое оволосение на лице, туловище и конечностях;
- увеличение грудных желез;
- бесплодие;
- повышение уровня ФСГ, ЛГ;
- ожирение.

Коды МКБ-10

Синдром Клайнфелтера относят к врожденным хромосомным нарушениям. Q98.0. При наличии более двух X-хромосом в кариотипе код — Q98.1.

Скрининг

Синдром Клайнфелтера можно диагностировать еще до рождения ребенка. Женщинам позднего детородного возраста проводят пренатальную генетическую диагностику.

Для исключения вероятности рождения ребенка с синдромом Клайнфелтера необходимо получить тестикулярные клетки и исследовать их хромосомный набор. Если клетки содержат гаплоидный набор 23 X или 23 Y, потомство будет здорово; если клетки содержат диплоидный набор 24 X, потомство будет здорово; если клетки будут содержать диплоидный набор 24 XY, потомство родится с синдромом Клайнфелтера. Фактором риска возникновения синдрома Клайнфелтера считают возраст матери, связь с возрастом отца не установлена.

В нашей стране анализ кариотипа будущего ребенка проводят крайне редко. Диагноз, как правило, устанавливают уже после рождения, в постпубертатном возрасте, когда начинают проявляться симптомы гипогонадизма.

Классификация

Генетические варианты заболевания:

- врожденное нарушение количества хромосом (47 XXY);
- мозаицизм 46 XY/47 XXY;
- одна или несколько добавочных Y-хромосом (например, 48 XXYY);
- выраженные X-хромосомные анеуплоидии (48 XXXY; 49 XXXXY) или структурно аномальные X-хромосомы.

Этиология и патогенез

Изменение количества хромосом в кариотипе обусловлено их нерасхождением либо при мейозе на ранней стадии развития зародышевых клеток, либо при митотическом делении клеток на начальных этапах эмбриогенеза. Преобладает патология мейоза: при оогенезе нерасхождение отмечают в $\frac{2}{3}$, при сперматогенезе — в $\frac{1}{3}$ случаев.

В отличие от многих других анеуплоидий синдром Клайнфелтера не связан с повышенным риском спонтанных прерываний беременности и не ведет к летальному исходу.

Клиническая картина

Недостаточность продукции семенниками тестостерона в яичках (первичный или гипергонадотропный гипогонадизм) обуславливает характерные клинические проявления заболевания.

Диагностируют синдром Клайнфелтера относительно поздно, поскольку клинические проявления возникают только после полового созревания. При внимательном подходе можно заподозрить эту патологию еще на этапах полового созревания, поскольку такие пациенты имеют ряд характерных внешних признаков.

До начала полового развития отмечаются диспропорции в физическом развитии:

- длинные ноги;
- высокая талия;
- высокий рост.

Пик прибавки роста приходится на период между 5–8 годами. К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: высокий рост (часто оказываются выше сверстников), непропорциональное телосложение (ноги заметно длиннее туловища, но, в отличие от типичного евнухоидизма, размах рук у них редко превышает длину тела). Кроме того, некоторые дети с данным синдромом испытывают трудности с выражением своих мыслей, им нелегко дается учеба.

В подростковом возрасте синдром чаще всего проявляется увеличением молочных желез. Гинекомастия у пациентов с синдромом Клайнфелтера двусторонняя и, как правило, безболезненная. У пациентов с хромосомной патологией не отмечено увеличения риска развития РМЖ по сравнению со здоровыми мужчинами.

Типичное проявление синдрома Клайнфелтера — маленькие плотные яички. Это патогномоничный признак данного заболевания. Отсутствие этого симптома не позволяет исключить синдром Клайнфелтера. При других формах гипогонадизма данный признак практически не выявляют.

Бесплодие и нарушение половой функции — наиболее частые причины обращения к врачу пациентов с синдромом Клайнфелтера в постпубертатном периоде. У 10% мужчин с азооспермией обнаруживают синдром Клайнфелтера.

Практически всегда у пациентов с синдромом Клайнфелтера отмечают андрогенный дефицит той или иной степени выраженности. Он развивается, как правило, после наступления полового созревания, поэтому у 60% пациентов половой член имеет нормальные размеры. Степень недостаточности продукции андрогенов резко варьирует. В большинстве случаев отмечают оволосение лобка по женскому типу и недостаточный рост волос на лице. После 25-летнего возраста примерно 70% больных жалуются на снижение полового влечения и потенции.

Часто в результате снижения продукции андрогенов развиваются остеопороз, анемия и мышечная слабость. У $\frac{1}{3}$ больных можно наблюдать варикозное расширение вен голени с изъязвлениями. Нередко недостаток продукции андрогенов приводит к ожирению, нарушению толерантности к глюкозе и СД.

Диагностика

Заподозрить синдром Клайнфелтера позволяет сочетание таких типичных клинических признаков, как маленький объем яичек (2–4 мл) и их плотная консистенция. Это отличает данный синдром от вторичной атрофии яичек, при которой они имеют более мягкую консистенцию.

Иногда диагноз устанавливают при обращении больных по поводу бесплодия. Однако у ряда пациентов яички могут быть незначительно увеличены в размерах. Всем пациентам с нарушениями сперматогенеза необходимо определять кариотип для исключения или подтверждения диагноза синдрома Клайнфелтера. Практически у всех пациентов с кариотипом 47 ХХУ диагностируют азоосперию. Сперматозоиды обнаруживают крайне редко, хотя в литературе и описаны исключительные случаи спонтанного отцовства. При гистологическом исследовании яичек, как правило, отмечают гиалиновый фиброз семенных канальцев, отсутствие сперматогенеза и относительную гиперплазию клеток Лейдига.

Только исследовав хромосомный набор лимфоцитов, можно подтвердить присутствие дополнительной X-хромосомы и доказать, таким образом, наличие синдрома Клайнфелтера.

Более чем у 80% больных с кариотипом 47 ХХУ отмечают первичный гипогонадизм, то есть снижение секреции тестостерона в яичках, в сочетании с повышенными концентрациями гонадотропных гормонов — ЛГ, ФСГ. Содержание ЛГ и ФСГ в сыворотке крови превышает нормальные показатели в несколько раз, при этом особенно высоким бывает уровень ФСГ.

У всех мужчин с резко повышенными концентрациями гонадотропинов необходимо исключить синдром Клайнфелтера, так как нередко первый лабораторный признак этой генетической патологии — повышение в крови концентраций гонадотропинов при нормальном содержании общего тестостерона.

Перечень необходимых для постановки диагноза исследований приведен в табл. 16-10.

Таблица 16-10. Исследования, необходимые для подтверждения диагноза синдрома Клайнфелтера, и их результаты

Анализ	Результаты
Кариотип	47 ХХУ (80% случаев) или другие отклонения (см. классификацию)
Концентрация ЛГ, ФСГ	Повышена, особенно ФСГ
Концентрация общего тестостерона	Чаще снижена (в некоторых случаях нормальная за счет повышения ГСПГ или на начальной стадии развития заболевания)

Дифференциальная диагностика

Синдром Клайнфелтера необходимо дифференцировать от других форм первичного гипогонадизма. В любом случае при повышении уровня ФСГ в крови необходимо определение кариотипа для исключения, в первую очередь, синдрома Клайнфелтера.

Лечение

Цели

- Восстановление нормального содержания тестостерона.
- Восстановление сексуальных функций;
- Ликвидация метаболических нарушений.

Медикаментозное лечение

Поскольку более чем у 90% пациентов с синдромом Клайнфелтера отмечают гипогонадизм, они нуждаются в пожизненной терапии препаратами тестостерона. Терапию следует начинать как можно раньше. Это, во-первых, позволит предотвратить развитие таких проявлений андрогенной недостаточности, как анемия, остеопороз, ожирение, мышечная слабость и нарушение половой функции, а во-вторых, будет способствовать социальной адаптации пациентов и их интеграции в общественную жизнь.

При синдроме Клайнфелтера лучше использовать препараты тестостерона длительного действия. К ним относятся следующие инъекционные препараты для внутримышечного введения:

- смесь эфиров тестостерона в виде масляного раствора, инъекции которого необходимо делать 2–3 раза в месяц (омнадрен-250*, сустанон-250*);
- тестостерона ундеканоат в виде масляного раствора — препарат-депо с замедленным высвобождением действующего вещества. Инъекции делают 1 раз в 3 мес, то есть всего 4 раза в год.

Хирургическое лечение

При выраженной гинекомастии необходима мастэктомия.

Лечение бесплодия

Внедрение новых методов экстракорпорального оплодотворения (в частности, интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида — ИКСИ) и появление данных о возможности присутствия зародышевых клеток в яичках пациентов с синдромом Клайнфелтера предопределили попытки применения метода искусственного оплодотворения. Забор генетического материала производят непосредственно из яичка. В отдельных случаях сперматозоиды могут быть получены при биопсии яичка, причем даже у пациентов с азооспермией.

Дальнейшее ведение

Гормональная терапия пациентов с синдромом Клайнфелтера должна носить постоянный характер. Дозу препарата подбирают индивидуально под контролем уровня тестостерона и ЛГ в сыворотке крови.

Мониторинг пациентов с синдромом Клайнфелтера следует осуществлять не реже 1 раза в 6–12 мес. Он должен включать следующие исследования:

- общий анализ крови для оценки уровня гемоглобина и гематокрита;

- гормональный анализ крови, включающий определение тестостерона и ЛГ (повышенный уровень ЛГ на фоне андрогенотерапии свидетельствует о недостаточной дозе вводимого андрогенного препарата). Гормональный анализ следует проводить на фоне лекарственной терапии за 1–2 дня до очередной инъекции андрогенного препарата;
- денситометрию (для пациентов, у которых на момент постановки диагноза были обнаружены остеопения или остеопороз).

Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Аутоиммунные полигландулярные (полиэндокринные) синдромы — группа заболеваний, связанных с недостаточностью одновременно двух и более эндокринных желез вследствие их аутоиммунного поражения. Часто АПС сочетается с аутоиммунной патологией неэндокринных органов.

Код МКБ-10

E31.0. Аутоиммунная полигландулярная недостаточность.

Классификация

АПС 1-го типа (кандидополиэндокринный синдром; синдром Уайтекера; APESCD — *Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy*; MEDAC — *Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis*). Характерна клиническая триада:

- кандидоз кожи и слизистых оболочек;
- гипопаратиреоз;
- первичная НН.

Заболевание отличается клиническим полиморфизмом, оно может проявляться множеством различных аутоиммунных поражений как эндокринных, так и неэндокринных органов.

АПС 2-го типа. Характерно сочетание первичной ХНН с АИТ или диффузным токсическим зобом (синдром Шмидта) и/или с СД 1-го типа (синдром Карпентера).

Этиология

АПС 1-го типа — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание вследствие мутаций гена *AIRE* (*AutoImmune REgulator*), кодирующего белок аутоиммунного регулятора.

АПС 2-го типа — многофакторное заболевание с наследственной предрасположенностью. Существует ассоциация между АПС 2-го типа и экспрессией некоторых генов главного комплекса гистосовместимости семейства HLA (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQB1*2101 и др.).

Патогенез

Одна из самых популярных гипотез — отсутствие иммунологической толерантности к белкам органа-мишени специфических клонов Т-лимфоцитов CD4⁺. Клетки таких клонов продуцируют цитокины, приводящие к аутоиммунному воспалению и разрушению органа.

Патогенез АПС 1-го типа связан с отсутствием или повреждением белка аутоиммунного регулятора, очевидно, играющего ключевую роль в формировании клеточного иммунитета и механизмах иммунологической толерантности.

Клиническая картина

АПС 1-го типа

Первый признак — хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (чаще в возрасте до 2 лет), вслед за которым развиваются гипопаратиреоз (чаще до 7–9 лет) и первичная НН (чаще до 12 лет).

Классический клинический критерий диагноза АПС 1-го типа — наличие двух из трех заболеваний:

- хронического кандидоза кожи и слизистых оболочек;
- гипопаратиреоза;
- хронической первичной НН.

Если у пациента имеется родственник первой линии с установленным диагнозом АПС 1-го типа или характерными его симптомами, достаточно одного из трех перечисленных признаков.

Дополнительные признаки. У пациентов с АПС 1-го типа возможны:

- алопеция;
- мальабсорбция;
- АИТ;
- пернициозная (В₁₂-дефицитная) анемия;
- СД 1-го типа;
- первичный гипогонадизм;
- аутоиммунный гепатит;
- витилиго, седые волосы;
- кератоконъюнктивит, сухой кератит;
- дисплазия зубной эмали;
- гипоплазия ногтей;
- аспления (гипоспления).

Новые симптомы заболевания могут присоединяться на протяжении всей жизни. Периоды между возникновением новых симптомов могут составлять от нескольких месяцев до нескольких десятков лет.

Редкие клинические проявления у пациентов с АПС 1-го типа:

- васкулиты;
- гемолитическая анемия;
- ревматоидный артрит;

- тубулоинтерстициальный нефрит с развитием ХПН;
- метафизарная дисплазия.

АПС 2-го типа

Первые симптомы АПС 2-го типа обычно развиваются после 20 лет.

Основные клинические критерии: сочетание первичной ХНН, хронического АИТ и СД 1-го типа.

Крайне редко аутоиммунный процесс приводит не к недостаточности, а к повышению функции ЩЖ, развитию диффузного токсического зоба. При АПС 2-го типа также могут быть симптомы аутоиммунного поражения неэндокринных органов — целиакии, пернициозной анемии, алопеции и др.

Диагностика

Анамнез

Следует уточнить семейный анамнез.

Аутоиммунное поражение органов обычно развивается постепенно, новые симптомы могут возникать на протяжении всей жизни, поэтому история заболевания является важным звеном своевременной диагностики.

Физикальное обследование

- Измерение роста, массы тела (особенно у детей и подростков) отражает адекватность заместительной терапии и тяжесть течения АПС.
- Оценка полового развития должна быть проведена по шкале Таннера.
- Оценка кожных покровов позволяет выявить витилиго (депигментированные пятна), наличие пигментаций (характерны для НН), бледность (признак анемии), сухость (возможное проявление гипотиреоза).
- Необходимо обратить внимание на состояние ногтей, волос и слизистых оболочек (для выявления симптомов кожно-слизистого кандидоза и алопеции).
- Положительные симптомы Хвостека и Труссо характерны для гипокальциемии и могут свидетельствовать о гипопаратиреозе.

Лабораторные исследования

- Гипопаратиреоз. Оценивают уровень кальция и ионизированного кальция, фосфора и ПТГ в плазме крови.
- НН. Оценивают содержание ионов калия и натрия, кортизола и АКТГ, АРП в крови. На доклиническом этапе применяют стандартный тест с определением кортизола до и после введения синтетического аналога АКТГ. Предпочтение отдают тетракозактиду короткого действия, но можно применять и пролонгированную форму (синактен-депо[®]).
- Гипотиреоз. Выявляют повышение уровня ТТГ в сочетании с низким значением свободного Т₄.

- Функции половых желез. Оценку проводят на основании измерения уровня ЛГ, ФСГ (резко повышены при первичном гипогонадизме), тестостерона, эстрадиола (снижены).
- Недостаточность гормона роста. У детей с задержкой роста проводят стандартные СТГ-стимулирующие тесты.
- СД. Проводят определение уровня глюкозы в плазме крови, гликозилированного гемоглобина и стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе.
- Функции печени. Определяют активность γ -глутамил-транспептидазы, АЛТ, АСТ, ЩФ и выполняют протеинограмму.
- B_{12} -дефицитная анемия. Проводят клинический анализ крови.
- Аутоиммунная природа заболевания. Показано исследование аутоантител к органам-мишеням. В реальной клинической практике доступны лишь некоторые из этих исследований:
 - ✦ к микросомальной тиропероксидазе и к рецептору ТТГ в ЩЖ;
 - ✦ GAD-, ICA-, IAA-клеток ПЖ.

Методы молекулярно-генетической диагностики

- Определение мутаций гена *AIRE* не только подтверждает уже установленный на клиническом этапе диагноз, но и позволяет поставить правильный диагноз до формирования типичной клинической картины.
- ДНК-диагностику АПС 1-го типа рекомендуют всем пациентам с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреозом и НН неустановленной этиологии, а также братьям и сестрам пациента.

Инструментальные исследования

- УЗИ брюшной полости (для выявления признаков гепатита и цирроза печени) и ЩЖ.
- Эзофагогастроуденоскопия (для выявления гастрита, эзофагита, грибкового поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ).
- МРТ и КТ головного мозга (для выявления признаков гипопитуитаризма и кальцинатов — синдром Фара).
- Рентгенография кистей (для оценки костного возраста у детей с задержкой роста).
- Любые необходимые в конкретном случае исследования.

Дифференциальная диагностика

Известны несколько наследственных заболеваний, которые проявляются (в том числе) полиэндокринной недостаточностью.

- Синдром IPЕХ (*Immune dysfunction, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-linked*) — X-сцепленная полиэндокринопатия с иммунодефицитом и диареей. Заболевание характерно для мальчиков, так как наследуется по X-сцепленному рецессив-

ному типу и манифестирует в период новорожденности. Типичные проявления ИРЕХ-синдрома:

- ✧ тяжелая энтеропатия с диареей и нарушением всасывания;
- ✧ аутоиммунный СД;
- ✧ гипотиреоз;
- ✧ гемолитическая анемия;
- ✧ экзема;
- ✧ иммунодефицит.

Пациенты погибают в течение первого года жизни при отсутствии иммуносупрессивной терапии.

- Синдром Кернса–Сейра — заболевание, связанное с патологией митохондриальной ДНК. Его признаки:
 - ✧ офтальмоплегия;
 - ✧ пигментная дегенерация сетчатки;
 - ✧ прогрессирующая слабость проксимальных мышц конечностей.

Этот синдром может сопровождаться гипопаратиреозом, СД, гипогонадизмом.

- Синдром POEMS (*Polyneuropathy* — полиневропатия, *Organomegaly* — органомегалия, *Endocrinopathy* — эндокринопатия, *Multiple myeloma* — множественная миелома, *Skin* — поражение кожи) — заболевание со следующими симптомами:
 - ✧ прогрессирующей полинейропатией;
 - ✧ органомегалией;
 - ✧ эндокринными нарушениями (СД, гипогонадизмом);
 - ✧ моноклональной гаммапатией (миеломной болезнью);
 - ✧ изменениями кожи.
- Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD — *Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness* — несахарное мочеизнурение, СД, атрофия ЗН, глухота) — редкое наследственное заболевание, для которого характерно сочетание СД и несахарного диабета, атрофии ЗН, нейросенсорной тугоухости.
- Инсулинорезистентность типа В — редкое заболевание, характерными проявлениями которого являются инсулинорезистентность вследствие присутствия антител к рецептору инсулина, *acanthosis nigricans* (чернеющий акантоз), а также другие аутоиммунные заболевания (например, синдром Шегрена, алопеция), витилиго, системная красная волчанка, АИТ. Данный вариант инсулинорезистентности может проявляться как СД, так и тяжелым гипогликемическим синдромом.

Лечение

Лечение симптоматическое. Основные принципы те же, что и для изолированных форм заболеваний. Некоторые особенности

лечения обусловлены сочетанием патологии нескольких органов и систем.

- При одновременном выявлении НН и гипотиреоза необходимо, в первую очередь, обеспечить ЗГТ глюко- и минералокортикоидами. Однако ЗГТ левотироксином может усугубить явления некомпенсированной НН и привести к развитию острого адреналового криза.
- Для лечения гипопаратиреоза применяют препараты гидроксированного витамина D и кальция. Дозы подбирают индивидуально исходя из уровня кальция крови.
- Глюкокортикоиды угнетают абсорбцию кальция в кишечнике. Это необходимо учитывать у пациентов с АПС 1-го типа (при сочетании гипопаратиреоза и НН). Если у пациента с гипопаратиреозом формируется НН, то уровень кальция в крови может в этот момент относительно возрасть, а доза витамина D — снижаться.
- В тяжелых случаях синдрома мальабсорбции может возникнуть необходимость применения высоких доз препаратов внутрь (на фоне диеты с ограничением жиров) и ферментотерапии. В редких случаях приходится прибегать к парентеральному введению препаратов.
- Для лечения кандидоза кожи и слизистых оболочек назначают флуконазол. Нежелательно применять кетоконазол, поскольку он угнетает синтез стероидных гормонов в надпочечниках и половых железах и может спровоцировать острый адреналовый криз.

Дальнейшее ведение

Пациенты должны находиться под наблюдением врача-эндокринолога и проходить регулярные обследования (1 раз в 6 мес) в целях обнаружения вновь проявившихся нарушений для их своевременной компенсации и предотвращения развития опасных для жизни состояний, связанных с острой манифестацией НН, гипопаратиреоза, СД.

Синдромы множественных эндокринных неоплазий

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-го ТИПА

Синонимы: синдром Вермера — симптомокомплекс, обусловленный опухолями или гиперплазиями в двух эндокринных органах и более.

В зависимости от генетической основы заболевания и сочетания поражений внутренних органов различают несколько вариантов синдромов МЭН. При синдроме МЭН 1-го типа наиболее часто поражаются околощитовидные железы, островки Лангерганса ПЖ и клетки аденогипофиза.

О наследственном синдроме МЭН 1 можно говорить тогда, когда у пациента с данным заболеванием есть хотя бы один родственник первой линии с одной из опухолей, характерной для синдрома МЭН 1.

Скрининг

Исследуют пациентов с синдромом МЭН 1 и их родственников первой линии.

- Ежегодно определяют биохимические и гормональные показатели крови:
 - ✦ ионизированный кальций (после 8 лет);
 - ✦ ПТГ (после 8 лет);
 - ✦ гастрин и инсулин натощак (после 20 лет);
 - ✦ хромогранин А и панкреатический полипептид (после 20 лет);
 - ✦ пролактин и ИФР-1 (после 5 лет).
- Инструментальные исследования проводят 1 раз в 3 года.
 - ✦ МРТ головного мозга (после 5 лет).
 - ✦ Сканирование тела с In-DTPA-октреотидом (после 20 лет).

Этиология и патогенез

Причина возникновения синдрома МЭН — генетические герминальные мутации гена *MEN1*, отвечающего за подавление роста опухолевых клеток и локализирующегося на хромосоме 11 (11q13).

В большинстве случаев возникают герминальные мутации (95%), однако спорадически обнаруживают и соматические. Отсутствие в гене *MEN1* определяемой мутации свидетельствует либо о несовершенстве используемых технологий, либо об инактивации гена немутуирующими механизмами, например, метилированием определенного региона гена *MEN1* (такой механизм гиперметилирования промотора гена *VHL* лежит в основе развития синдрома фон Хиппеля–Линдау).

Вследствие возникновения наследственных мутаций опухоли появляются в ранние годы жизни и поражают несколько органов, образуя множественные опухолевые очаги в одном органе.

Синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Клиническая картина

Новообразования, характерные для синдрома МЭН 1

- Гиперплазия или опухоли околощитовидных желез.
- Панкреатические эндокринные опухоли.
 - ✧ Гастроиннома.
 - ✧ Инсулинома.
 - ✧ Опухоль из РР-клеток.
 - ✧ Глюкагонома, опухоль из клеток, вырабатывающих вазоинтестинальный пептид, соматостатинома.
 - ✧ Нефункционалирующие опухоли (случайные находки).
- Опухоли гипофиза.
 - ✧ Пролактинома.
 - ✧ Смешанная (пролактин + СТГ).
 - ✧ Соматотропинома.
 - ✧ Гормонально-неактивная опухоль.
 - ✧ Кортикотропинома.
 - ✧ Тиреотропинома.
- Карциноидные опухоли.
 - ✧ Опухоли тимуса.
 - ✧ Бронхиальный карциноид.
 - ✧ Опухоли ЖКТ.
- Опухоли коры надпочечников (гормонально-неактивные).
 - ✧ Липомы.
 - ✧ Лицевые ангиофибромы.

Гиперпаратиреоз — одно из наиболее распространенных и ранних проявлений синдрома МЭН 1, развивающегося обычно в возрасте 20–25 лет. Характерны поражение трех или всех четырех желез, более мягкое течение, не столь значительное увеличение содержания кальция, как это отмечают при спорадических случаях (табл. 18-1).

Манифестные симптомы гормональной гиперсекреции НЭО ПЖ при синдроме МЭН 1 обычно появляются в возрасте 40 лет и старше, хотя с помощью биохимических исследований и визуализационных методик можно обнаружить бессимптомные опухоли уже в третьей декаде жизни. Характерен мультицентри-

Таблица 18-1. Особенности течения гиперпаратиреоза при синдроме МЭН по сравнению со спорадическими формами

Признак	МЭН	Первичный гиперпаратиреоз
Чувствительность секреции ПТГ к содержанию Ca^{2+} в крови	Более высокая	Более низкая
Ремиссия заболевания	У 75% пациентов	У >85% пациентов
Рецидив	В течение 10 лет	Редко
Морфогистологические особенности опухоли	Мультицентрический рост	Моноклональная одиночная опухоль

ческий рост, могут быть как микроаденомы, макроаденомы, так и инвазивные и метастазирующие карциномы. Основные места локализации — ПЖ и подслизистая оболочка двенадцатиперстной кишки. Чаще всего встречаются множественные гастриномы маленьких размеров (<0,5 см в диаметре) в двенадцатиперстной кишке. Специфические маркеры злокачественности НЭО не описаны.

Опухоли гипофиза при МЭН 1 достигают 10 мм и более (макроаденомы). Чаще встречаются пролактиномы, хотя описаны все виды опухолей гипофиза, кроме истинной гонадотропиномы.

Почти все карциноидные опухоли, встречающиеся в составе синдрома МЭН 1, происходят из верхнего отдела кишечной эмбриональной трубки. У мужчин встречаются преимущественно карциноидные опухоли тимуса, рост которых до последней стадии может клинически не проявляться. Опухоли тимуса при синдроме МЭН 1 растут агрессивнее по сравнению со спорадическими случаями. У женщин чаще возникает бронхиальный карциноид. Для ранней диагностики карциноида бронхов и тимуса необходимы КТ или МРТ органов грудной клетки и средостения.

При гастроскопии можно случайно обнаружить множественные карциноидные опухоли размером менее 1,5 см в диаметре, происходящие из энтерохромаффиноподобных клеток 2-го типа.

Описаны опухоли коры надпочечников, диффузная и узелковая гиперплазия и даже карциномы. В большинстве случаев поражение двустороннее, не влияющее на гормональную активность.

Липомы (кожные и висцеральные) обычно инкапсулированные и мультицентрические, после их удаления рецидивы, как правило, не возникают. Для синдрома МЭН 1 характерны множественные лицевые ангиофибромы, в половине случаев возникает 5 ангиофибром и более. Часто появляются коллагеномы. Опухоли кожных покровов могут быть предикторами развития синдрома МЭН 1 до формирования развернутой клинической картины заболевания.

Диагностика

План обследования зависит от тех жалоб и клинических проявлений, которые имеются у пациента. При генетически подтвержденном синдроме МЭН 1 и/или при манифестном поражении двух

органов необходимо исследовать другие места, поражающиеся наиболее часто, для раннего выявления и назначения лечения.

Физикальное обследование

Жалобы и анамнез заболевания, данные физикального обследования, как правило, ничем не отличаются от таковых при спорадических формах (см. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза», «Синдром гиперпаратиреоза», «Нейроэндокринные опухоли»). Необходимо уточнить, есть ли у пациента родственники с каким-либо из этих эндокринных заболеваний.

Лабораторные исследования

Гиперпаратиреоз

- Концентрация ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови.
- Содержание ПТГ в крови.

Нейроэндокринные опухоли

- Концентрация гастрина и инсулина в крови натощак.
- Содержание хромогранина А и панкреатического полипептида в крови.

Опухоли гипофиза

- Содержание пролактина (наиболее часто встречающиеся при синдроме МЭН 1 опухоли гипофиза — пролактиномы).
- Концентрация других гормонов гипофиза — по показаниям в зависимости от клинической картины заболевания.

Инструментальные исследования

- УЗИ околощитовидных желез.
- Сканирование околощитовидных желез с изотопом технеция (^{99m}Tc).
- Сканирование всего тела с In-DTPA-октреотидом.
- УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства.
- ЭндоУЗИ поджелудочной железы.
- МРТ головного мозга.

Генетические исследования

Генетическую диагностику для выявления герминальных мутаций гена *MEN1* следует проводить у лиц:

- с двумя и более опухолями, характерными для синдрома МЭН 1;
- множественными опухолями околощитовидных желез (у пациентов моложе 30 лет);
- истинным рецидивом первичного гиперпаратиреоза после удачного оперативного лечения;
- гастриномой или множественными панкреатическими опухолями (у пациентов любого возраста);
- семейным изолированным гиперпаратиреозом.

Кроме того, генетическое обследование следует проводить у родственников пациента с верифицированной генетической мутацией.

Лечение

Цели

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.

Показания к госпитализации

- Выполнение диагностических мероприятий у пациента в тяжелом состоянии.
- Оперативное лечение.

Медикаментозное и хирургическое лечение

Зависят от вида опухоли (см. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза», «Синдром гиперпаратиреоза», «Нейроэндокринные опухоли»).

Согласно Международному консенсусу по диагностике и лечению синдрома МЭН 1 одновременно (симультанно) с паратиреоидэктомией выполняют предельно субтотальную тимусэктомию. Удаленную ткань околотитовидной железы можно сохранить для возможной последующей подсадки при развитии тяжелого гипопаратиреоза.

Нет единого мнения экспертов, каким должен быть первичный метод лечения гастрином при синдроме МЭН 1 — хирургическим или медикаментозным. Хирургическое лечение гастрином при синдроме МЭН 1 редко бывает успешным.

Хирургическое лечение показано и обычно эффективно при инсулиномах и других панкреатических НЭО (кроме гастрином). Четких маркеров злокачественности и/или степени риска развития рецидива после проведенного оперативного вмешательства не существует.

Дальнейшее ведение

Учитывая возможность рецидива опухолей и выявления поражений других органов в течение жизни, пациенты с синдромом МЭН 1 должны находиться под длительным динамическим наблюдением. Следует проводить такое же обследование, как и при скрининге.

СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 2-го ТИПА

Синонимы: синдром множественных эндокринных опухолей, синдром Сиппла (синдром множественной эндокринной неоплазии 2а типа), синдром Горлена (синдром множественной эндокринной неоплазии 2б типа).

Синдром МЭН объединяет группу заболеваний, характеризующихся развитием опухоли и/или гиперплазии (диффузные, узелковые) клеток нейроэктодермального происхождения в двух эндокринных органах и более.

Постоянный признак при синдроме МЭН 2 — медулярный РЩЖ — обнаруживают в 97–100% наблюдений.

Сочетание медуллярного РЩЖ, феохромоцитомы и поражения околощитовидных желез относят к синдрому МЭН 2а (синдрому Сиппла).

Сочетание медуллярного РЩЖ, феохромоцитомы и множественных ганглионейром слизистой оболочки ЖКТ относят к синдрому МЭН 2б (синдрому Горлена). У пациентов с синдромом МЭН 2б отмечают марфаноподобную внешность.

Редкие варианты МЭН 2а включают семейный изолированный медуллярный РЩЖ, кожные амилоидные лихенификации, аганглиоз кишки.

Скрининг

Генетические исследования. Все спорадические наблюдения медуллярного РЩЖ должны быть проверены на RET-мутацию. Необходимо проанализировать экзоны 10, 11, 13, 14, 15 и 16. Особенно важно исследовать экзоны 13, 14 и 15, так как мутации в этих экзонах — наиболее вероятная причина медуллярного РЩЖ с низкой пенетрантностью феохромоцитомы. Если диагностика и в этом случае отрицательна, то должны быть исследованы оставшиеся 15 экзонов RET.

Критерии диагноза семейной изолированной формы медуллярного РЩЖ: более 10 родственников в пределах одной семьи, частое поражение большинства больных в семье старше 50 лет, успешные результаты лечения (особенно в старшей возрастной группе). Ошибочное заключение о наличии изолированного семейного медуллярного РЩЖ вместо адекватного подозрения на синдром МЭН 2 опасно из-за отсутствия настроженности в отношении феохромоцитомы.

Неактивные мутации гена RET ответственны более чем за половину наблюдений семейного варианта болезни Гиршпрунга. Редкое сочетание МЭН 2а и болезни Гиршпрунга возникает при мутациях кодонов 609, 618 и 620. Кроме того, болезнь Гиршпрунга может возникнуть при мутации в участках экзона 10, характерных для семейного изолированного медуллярного РЩЖ. Всем детям с болезнью Гиршпрунга показано исследование герминальной мутации кодонов 609, 618 и 620 RET.

Дети с ганглионейроматозом кишки должны быть обследованы на мутацию кодона 918 подобно возникновению данной мутации при МЭН 2б.

Проводят **анализы гормонов** после установления генетической основы синдрома до появления клинических признаков заболевания.

Определяют **содержание кальцитонина** в сыворотке крови после стимуляции ежегодно в возрасте от 1 до 35 лет, затем 1 раз в 1–2 года.

Определяют содержание метанефринов в суточной моче ежегодно в возрасте от 5 до 60 лет.

Патогенез

Семейная природа заболевания обусловлена аутосомно-доминантным типом наследования с высокой генной пенетрантностью. Большинство авторов отмечают при МЭН 2а изменения по типу рекомбинации в хромосоме 10, в участке, расположенном около центромеры, в области локуса 10q11,2. Этот участок содержит RET-протоонкоген, кодирующий клеточно-поверхностный гликопротеин, относящийся к классу рецепторов тирозинкиназы и играющий роль в развитии ганглионарной пластинки и ее производных. Парафолликулярные клетки (С-клетки) эмбриологически происходят из первичной невральнoй ткани. Медуллярная часть надпочечников — область развития феохромоцитомы у пациентов с синдромами МЭН 2 также происходит из первичной невральнoй ткани и имеет нейроклеточную характеристику.

Клиническая картина

Часто заболевание начинается с проявлений медуллярного РЩЖ. У больных выявляют многоузловой эутиреоидный зоб, хотя встречаются и солитарные узлы. Плотные увеличенные шейные лимфатические узлы свидетельствуют о метастазах.

Клетки медуллярного РЩЖ, кроме кальцитонина, могут секретировать кортикотропин (самый частый вариант полигормональной продукции), серотонин, вазоактивный кишечный полипептид, меланоцитстимулирующий гормон, соматостатин, β -эндорфин, фактор роста нервов, субстанцию Р, простогландины, хромогранин А.

Особого внимания в отношении медуллярного РЩЖ заслуживают проявления АКТГ-зависимого гиперкортицизма без визуализации опухоли гипофиза в сочетании с узловым зобом, шейной лимфаденопатией. Медуллярный РЩЖ — второй по распространенности источник эктопированной АКТГ-продукции после овсяноклеточного рака легких.

Приблизительно у 25–30% пациентов с распространенными вариантами медуллярного РЩЖ отмечают выраженную диарею. Гипермоторика ЖКТ может проявляться спастическими болями в животе и карциноидоподобными симптомами. При подозрении на эндокринно-зависимую диарею обязательно исследование на медуллярный РЩЖ.

Отличительные признаки феохромоцитомы при синдроме МЭН 2:

- локализация в надпочечниках (вненадпочечниковая нехарактерна);
- мультицентрическое поражение в пределах одного надпочечника (чаще по сравнению со спорадическими формами);
- злокачественное поражение (реже, чем при других типах генетически детерминированных феохромоцитом);
- развитие обычно к середине второй или в третьей декаде жизни;

- течение заболевания в виде постоянной или пароксизмальной формы АГ.

Изменения околощитовидных желез при синдроме МЭН 2а:

- гиперплазия (как правило, всех околощитовидных желез, с меньшей частотой выявляют аденомы);
- бессимптомное повышение содержания ионизированного кальция и ПТГ (часто);
- наличие камней в мочевыводящей системе (часто);
- тяжелые проявления гиперпаратиреоза (довольно редки).

У ряда пациентов существует ассоциация синдрома МЭН 2а с болезнью Гиршпрунга. Клинические проявления — развитие непроходимости на ранних сроках жизни. Тяжесть клинических проявлений зависит от протяженности аганглионарного участка толстой кишки.

При синдроме МЭН 2б, кроме медуллярного РЩЖ и феохромоцитом, облигатный патогномичный внешний признак — множественные ганглионейромы слизистых оболочек губ, полости рта, выявляемые на боковых поверхностях и кончике языка, их диаметр достигает до 1 см. Ганглионейромы можно обнаружить на всем протяжении ЖКТ вплоть до ануса. Характерна различная выраженность марфаноподобной внешности (удлиненные конечности и пальцы, гипермобильность суставов, большие межзубные промежутки, как правило, выявляют пролапс митрального клапана).

Диагностика

Физикальное обследование

Жалобы и анамнез заболевания, физикальные данные, как правило, не отличаются от таковых при спорадических формах (см. «Феохромоцитом», «Синдром гиперпаратиреоза»). Необходимо уточнить наличие у родственников какого-либо из данных эндокринных заболеваний.

Лабораторные исследования

Медуллярный рак щитовидной железы. Определение базального и стимулированного (после внутривенного введения глюконата кальция) содержания кальцитонина (обязательная диагностическая процедура при подозрении на медуллярный РЩЖ).

Радикальность оперативного вмешательства контролируют повторным выполнением провокационного теста в раннем послеоперационном периоде. Положительный результат теста с высокой точностью указывает на резидуальную опухолевую ткань или неудаленные метастазы медуллярного РЩЖ.

Феохромоцитом. Определение содержания метилированных производных катехоламинов (метанефрина и норметанефрина) в суточной моче.

Гиперпаратиреоз. Определение содержания ионизированного кальция и фосфора в сыворотке крови, уровня ПТГ.

Инструментальные исследования

Медуллярный рак щитовидной железы

- УЗИ железы и регионарных лимфоузлов.
- ТАБ узла и увеличенных лимфатических узлов под контролем УЗИ.
- КТ (спиральная, мультиспиральная) — для определения метастатической распространенности медуллярного РЩЖ.
- ПЭТ с применением в качестве РФП 2-[фтор-18]фтор-2-дезоксид-Д-глюкозы — используют в случае выявления после радикальной операции на ЩЖ и регионарных лимфатических коллекторах повышенного уровня стимулированного кальцитонина, при этом УЗИ и мультиспиральная КТ не выявляют патологического очага.
- Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином, меченым ¹²³I.

Феохромоцитома. КТ/МРТ органов брюшинного пространства.

Гиперпаратиреоз

- УЗИ околощитовидных желез.
- Сцинтиграфия околощитовидных желез с MIBI.

Дифференциальная диагностика

Повышенное содержание кальцитонина выявляют при МРЛ, карциноидных опухолях, РМЖ. В то же время признак будет являться специфическим для медуллярного РЩЖ при наличии в семье пациента с синдромом МЭН 2.

Лечение

Цели

- Ликвидация опухолевых очагов.
- Коррекция гормональных нарушений.

Показания к госпитализации

- Диагностические мероприятия у пациента с тяжелым состоянием.
- Оперативное лечение.

Медикаментозное лечение

Симптоматическое, патогенетического медикаментозного лечения не существует.

Хирургическое лечение

Медуллярный рак щитовидной железы. Профилактику и лечение манифестных форм медуллярного РЩЖ осуществляют только оперативным путем.

Если у пациентов с клинически выявленным медуллярным РЩЖ обнаружен повышенный уровень базального и стимулированного кальцитонина, минимальный объем оперативного вмешательства — тотальная тиреоидэктомия с удалением клетчатки и лимфоузлов центральной паратрахеальной зоны.

Более агрессивный объем операции выполняют при четких данных о вовлечении в процесс лимфатических узлов бокового

треугольника шеи (футлярно-фасциальное удаление клетчатки и лимфоузлов бокового треугольника шеи).

Если уровень базального и стимулированного кальцитонина остается высоким после первичной операции на ЩЖ, крайне важно установить локализацию местных или отдаленных метастазов. При подозрении на метастатическое поражение регионарных шейных или средостенных лимфоузлов показана повторная операция.

Показания к операции в области средостения противоречивы вследствие большого количества осложнений и малого — излечения.

При отдаленных метастазах оперативное лечение не показано. Исключением служат наблюдения, когда развивается гормонально-независимая диарея и удаление опухолевой ткани нивелирует эту симптоматику.

Стандартные схемы химиотерапии нерезультативны при метастатическом поражении медуллярного РЩЖ. Опухоли нечувствительны к лучевой терапии и гипертермии.

Часть пациентов с существенным метастатическим поражением медуллярного РЩЖ могут иметь бессимптомное течение болезни и прожить много лет.

Неоднозначны данные о лечении метастазов медуллярного РЩЖ с помощью метайодбензилгуанидина, меченного ¹³¹I.

Выявление МЭН 2-носительства — показание к профилактической тиреоидэктомии.

Дети с МЭН 2б и мутацией в кодонах 883, 918 и 922 отнесены к III (наибольшей) степени риска агрессивности медуллярного РЩЖ. Таким пациентам превентивную тиреоидэктомию необходимо провести в течение первых 6 мес жизни, предпочтительно в течение первого месяца. Операция должна включать превентивное удаление клетчатки и лимфоузлов центральной зоны. При выявлении метастазирования в центральной зоне необходимо выполнить расширенную лимфаденэктомию в боковых треугольниках шеи.

Детей с мутацией RET в кодонах 611, 618, 620 и 634 относят к II степени риска агрессивности медуллярного РЩЖ. Превентивная тиреоидэктомию в данной группе детей показана до наступления 5-летнего возраста. Обязательный объем операции — тотальная тиреоидэктомию. Единого мнения о необходимости превентивной центральной лимфаденэктомии при МЭН 2а нет. Для удаления остаточной тиреоидной ткани у тиреоидэктомированных детей применяют РИТ.

Детей с мутацией RET в кодонах 609, 768, 790, 791, 804 и 891 относят к I (наиболее мягкой) степени риска агрессивности медуллярного РЩЖ. Этим больным также показана тотальная тиреоидэктомию. В этой группе опухоли растут медленнее по сравнению с другими, проявления развиваются в более позднем возрасте. Возможна превентивная тиреоидэктомию до 5-летнего возраста, дру-

гие авторы считают достаточным 10-летний порог оперативного лечения. В группе первой (невысокой) степени риска возможна тиреоидэктомия после выража уровня кальцитонина.

Феохромоцитома. При сочетании медуллярного РЩЖ и феохромоцитомы предпочтительнее начинать операцию с удаления последней. Объем операции — адреналэктомия при одностороннем и тотальная адреналэктомия при двустороннем поражении — наиболее целесообразен при семейной форме заболевания. Неизбежность оставления ткани мозгового слоя надпочечника при органосохраняющих операциях обусловлена конгруэнтностью расположения мозгового и коркового вещества надпочечников. Высокая фенотипическая пенетрантность тотального поражения мозгового слоя надпочечников у пациентов с синдромами МЭН 2 — причина неизбежного рецидива феохромоцитомы в оставленной части надпочечника.

Превентивное удаление обоих надпочечников при синдромах МЭН 2 не применяют.

Гиперпаратиреоз. Увеличение всех 4 желез отмечают не всегда, однако обязательная процедура — их полноценная ревизия. В зависимости от степени поражения проводят резекцию увеличенных желез, субтотальную паратиреоидэктомию, тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией, учитывая высокую вероятность рецидива гиперпаратиреоза. При выполнении операции на ЩЖ у пациентов с нормокальциемией можно столкнуться с увеличенными околотитовидными железами; их удаление возможно при биохимических данных о гиперпаратиреозе.

Вопрос о превентивной паратиреоидэктомии при тиреоидэктомии решают отрицательно на основании незначительной распространенности и небольшой клинической агрессивности гиперпаратиреоза при МЭН 2.

Дальнейшее ведение

Учитывая возможность рецидивирования опухолей, злокачественного течения медуллярного РЩЖ и феохромоцитом, пациенты до конца жизни должны быть под динамическим наблюдением. Необходимо ежегодно проводить исследования, включающие определение содержания:

- кальцитонина в сыворотке крови после стимуляции глюконатом кальция;
- метанефринов в суточной моче;
- ионизированного кальция и ПТГ в сыворотке крови (для пациентов с синдромом МЭН 2а).

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

11-дезоксикортизол 54
17-гидроксипрогестерон 52

А

Абсцесс постинъекционный 132
Аденома
– гипофиза 96
– надпочечников 93
– щитовидной железы фолликулярная 355
Адренархе 651
Адренолейкодистрофия 520
Акантоз черный 15
Акромегалия 82, 169, 313, 448
Аллодинии 279
Алопеция 15, 714
– андрогензависимая 630
Альбумин 47
Альдозоредуктаза 278
Альдостерома 93, 499
Альдостерон 51
Аменорея 17, 419, 600
– вторичная 611
Амилин 150
Андрогены 176
Андростендион 52, 177
Анемия 340
Анорексия 341, 427, 593
– неврогенная 422
Аносмия 19, 608
Антидиабет несахарный 426
Анурия 315
Аплазия матки 610
Апоплексия гипофиза 414
Арефлексия 279
Аритмия мерцательная 347
Атрезия цервикального канала 611
Атрофия
– костная 101
– молочных желез 419
– мышечная 348, 487
Ахондроплазия 443
Ацетонурия 321
Ацидоз
– метаболический 321
– почечный тубулярный 445

Б

- Барифония 631
- Белки 209
- Бесплодие 413
- Бледность 310
- Болезнь
 - Аддисона 15
 - Грейвса–Базедова 346, 368
 - желчнокаменная 189
 - Зиммерлинга–Крейтцфельда 520
 - Иценко–Кушинга 15, 447, 457
 - Крона 445
 - Педжета 61, 195, 536, 569, 586
 - Реклингхаузена 431, 590
- Боли костные 581
- Боль головная 19
- Брадикардия 404
- Бревиспондилия 101
- Бронхоспазм 541

В

- Вазопрессин 426
- Випома 170, 468
- Вирилизация 631
- Витилиго 347, 714
- Высокорослость 429

Г

- Галакторея 194, 413
- Гастронома 171, 468
- Гастропарез 244
- Гемангиома позвоночника 102
- Гемианопсия 315
- Гемитиреоидэктомия 237
- Гемохроматоз 423
- Гермафродитизм 623
 - истинный 626
- Гигантизм 429
- Гидроперикард 340
- Гинатрезия 609
- Гинекомастия 332, 642
- Гиперальдостеронизм 482
 - вторичный 52
 - идиопатический 78, 499
 - первичный 52, 498
- Гиперандрогения 629
- Гипергликемия 257, 286
 - стрессовая 299

- Гиперкальциемия 534
- Гиперкератоз 339, 404
- Гиперкетонемия 256
- Гиперкортицизм 313, 457
- Гиперлактатемия 319
- Гиперметропия 20
- Гиперпаратиреоз
 - вторичный 549
 - первичный 549, 590
 - третичный 549
- Гиперпигментация кожи 487
- Гиперплазия надпочечников 92
- Гиперпролактинемия 409, 615
- Гипертензия
 - артериальная 452, 482, 500, 530
 - внутриклубочковая 286
- Гипертиреоз 346
- Гипертиреоидизм 396
- Гипертироксинемия 396
- Гипертрихоз 451
- Гиперфагия 19
- Гиперфосфатемия 198
- Гиповолемия 528
- Гипогликемия 131, 138, 244, 308
- Гипогонадизм 86, 179, 413, 637
 - вторичный 419, 452
- Гипокалиемия 176
- Гипокальциемия 540
- Гипокортицизм 16, 94
 - вторичный 420
- Гипоксия хроническая 446
- Гипонатриемия 427
- Гипопаратиреоз 556
- Гипопитуитаризм 417
- Гипорефлексия 403
- Гипотермия 403
- Гипотиреоз 15, 447
 - вторичный 420
- Гипофиз 95
- Гипофизарный гигантизм 448
- Гипофизит лимфоцитарный 463
- Гипохондроплазия 444
- Гирсутизм 38, 332, 451, 488, 630
- Глаукома 21
- Гликирование 45
- Гликоген 208
- Глобулин
 - связывающий половые гормоны 65

- тироксинсвязывающий 157
- Глухота 587
- Глюкагонома 170, 468
- Глюкозурия 257
- Головокружение 310, 462
- Гомоцистеин 341
- Гормон
 - адренокортикотропный 51
 - лютеинизирующий 60
 - паратиреоидный 62
 - соматотропный 66
 - тиреотропный 69
 - фолликулостимулирующий 73
- Грыжа Шморля 101

Д

- Дегидроэпиандростерон 53, 177
- Деменция 340
- Депрессия 340, 427, 488, 593
- Дермопатия 369
- Дефицит андрогенный возрастной 674
- Диабет
 - несахарный 85, 471
 - сахарный 130, 253, 254, 271, 448
- Диализ перитонеальный 247
- Диарея 17
- Диетотерапия 207
- Дизартрия 315
- Дизестезии 279
- Диплопия 19, 409
- Дисгенезия тестикул 625
- Дислипидемия 220
- Дисфагия 16, 279
- Дисфункция
 - коры надпочечника врожденная 633
 - коры надпочечников врожденная 506
 - эректильная 17, 280, 332, 488
- Дыхание Куссмауля 324

Ж

- Железа щитовидная 115
- Жиры 208

З

- Занос пузырьный 349
- Запор 17
- Зарядка 223

Зоб

- диффузно-узловой 354
 - диффузный 116
 - многоузловой 118
 - узловой 353, 354, 380
 - Хашимото 366
- Зоны Лоозера 584

И

Изофлавоноиды 693

Индекс

- Купермана 685
 - Саго 85
 - НОМА 85
- Инсулин 55, 121
- Инсулинома 81, 171, 467
- Инсулинотерапия
- интенсивная 126
 - традиционная 126
- Инсулинрезистентность 219
- Инфантилизм половой 440
- Инфаркт миокарда 138
- Инциденталома
- гипофиза 407
 - надпочечника 479

Й

Йодизм 164

К

Кальцитонин 56, 576

Кардиомиопатия акромегалическая 451

Карликовость 637

Катаракта 20, 251, 544

- диабетическая 275

Кашель 151

Квашиоркор 445

Кетоацидоз

- алкогольный 325
- диабетический 321

Кетоз 323

Киста

- щитовидной железы 354
- эхинококковая 94

Кисты надпочечников непаразитарные 94

Клетки

- Гюртле–Ашкенази 355
- Кульчицкого 466

Коагуляция сетчатки лазерная 249
Коллапс свода стопы 296
Кома 315
– гипогликемическая 308
– гипотиреоидная 401
– кетоацидотическая 128
Кортизол 57
Кортикостерома 510
Кортикотропинома 457
Косоглазие 21
Костный возраст, оценка
– по Грейлиху–Пайлу 32
– по Таннеру–Уайтхаузу 32
Краниофарингиома 463, 608
Крахмал 207
Криз
– гиперкальциемический 536
– тиреотоксический 396
Куместаны 693

Л

Лактат 319
Лактатацидоз 144, 318
Лакторея 18, 332
Ларингоспазм 541
Лейкоцитоз 295
Лептин 59
Лигнаны 693
Ликворея 410
Липогипертрофия 132
Липома надпочечника 93
Липоматоз надпочечников 93
Лихорадка 295

М

Макроглоссия 402
Мальабсорбция 543, 714
Матронизм 487
Меланодермия 347
Менопауза 683
Меноррагия 340
Метанефрин 61
Миелин 278
Микседема 340, 347, 402
Миокардиодистрофия 347
Миопатия эндокринная 393
Миопия 20
Миотония дистрофическая 423

Н

- Надпочечники 92
- Не́бо готическое 439
- Недостаточность
 - надпочечниковая 80, 396, 495, 520, 521
 - почечная хроническая 242
 - соматотропная 437
 - тестикулярная 637
- Нейроостеоартропатия Шарко 294
- Нейропатия диабетическая 277
- Непроходимость кишечная механическая 403
- Нефролитиаз 17
- Нефропатия диабетическая 285
- Никтурия 17, 593
- Нистагм спонтанный 315
- Ноготь Пламмера 347
- Норметанефрин 61

О

- Обстипация 340
- Одышка 331
- Ожирение 15, 330
 - центральное 487
- Онихолизис 347
- Онихомикоз 492
- Опухоли нейроэндокринные 465
- Остеит фиброзный 550
- Остеоартроз вторичный 587
- Остеоартропатия диабетическая 294
- Остеогенез несовершенный 444
- Остеодистрофия 102
 - почечная 246
- Остеокальцин 61
- Остеомаляция 101, 550, 580
- Остеонекроз 102
- Остеопения 19
- Остеопороз 19, 257, 563
- Остеосклероз 102
- Остеохондродисплазия 442
- Остиофолликулит 257
- Отек
 - мозга 244
 - сетчатки 276
- Отит средний 383
- Офтальмопатия
 - диабетическая 274
 - эндокринная 390
- Офтальмоплегия 19

П

- Паралич псевдобульбарный 427
- Паратгормон 62
- Парез голосовых связок 354
- Парестезии 279, 310, 482
- Пептид С 67
- Перелом 566, 581
- Платиспондилия 101
- Пневмония 399
- Полиартрит 340
- Полидипсия 472, 593
- Полименорея 340
- Полисерозит гипотиреоидный 403
- Полисиновит 340
- Полиурия 257, 315, 473, 593
- Проба
 - Вальсальвы 279, 282
 - ортостатическая 77, 282
- Прогестерон 62, 190
- Прогнатизм 451
- Пролактин 63
- Пролактинома 165, 476
- Псевдогермафродитизм 623
- Псевдогиперкальциемия 539
- Псевдогипонатриемия 428
- Псевдогипопаратиреоз 447
- Психоз эндогенный 399
- Птоз 19

Р

- Радиойодтерапия 227
- Радиохирургия 234
- Рак щитовидной железы 84, 103, 228
- Рахит 446, 580
- Ретинопатия диабетическая 249, 257, 275

С

- Саркома Капоши 521
- Себорея жирная 451
- Симптом
 - Бэра 339
 - Вейса 562
 - Грефе 348
 - Дальримпля 348
 - Еллинека 347
 - королевы Анны 339
 - Кохера 348
 - Краузе 348

- Мари 348
- Мебиуса 348
- Пембертона 354
- пустого турецкого седла 407
- Розенбаха 348
- Труссо 562
- Хвостека 562
- Штельвага 348
- Синдром
 - Ашермана 604, 612
 - Бартера 19
 - Бекуита–Видемана 430, 431
 - Билса 431
 - Ван-Вика–Грамбаха 342
 - Ван-Вика–Росса–Хеннеса 24, 342
 - Вермера 431, 591
 - Вернера–Моррисона 468
 - Вилли–Прадера 441, 659
 - гиперкальциемии 534
 - гиперкортицизма 487
 - гиперпаратиреоза 548
 - гиперпролактинемии 410
 - гиперторможения яичников 621
 - гипокальциемии 540
 - гипокортицизма 495
 - гипопаратиреоза 556
 - гипотиреоза 338
 - Горлена 723
 - диабетической стопы 291
 - ди Джорджи 542
 - Золлингера–Эллисона 16, 17, 171, 468
 - истощения яичников 620
 - Иценко–Кушинга 15, 487
 - Кальмана 602, 608, 662
 - Карни 487
 - Карпентера 713
 - карциноидный 467
 - Кенни–Кафи 558
 - Кирнса–Сейра 558
 - Клайнфелтера 18, 430, 708
 - Конна 93
 - Лиддла 65
 - Лоренса–Муна–Барде–Бидля 20, 659
 - Марфана 430
 - Милкмана 584
 - Мориака 257
 - Морриса 602
 - Нельсона 15

- Нунан 440
- Олбрайта 590
- остеопенический 488
- Пархона 426
- Пирсона 559
- поликистозных яичников 142
- пустого турецкого седла 407
- резистентных яичников 618
- Рейфенштейна 18, 24
- Рокитанского–Кюстнера 601
- Росса–Хеннеса 342
- Саньяд–Сакати 558
- Свайера 605
- Сильвера–Расселла 440
- Сиппла 591, 723
- Сотоса 430, 431
- Тернера 625
- тиреотоксикоза 346, 369
- Уотерхауса–Фридериксена 94, 513
- Фанкони 195
- Хофмана 341
- чистой агенезии 625
- Шиена 417
- Шерешевского–Тернера 17, 439, 601, 659
- Шихена 603
- Шмидта 713
- Штейна–Левенталя 694
- эктопированной продукции альдостерона 499
- эпидермальный 339
- Синехии внутриматочные 612
- Система гастроинтестинальная терапевтическая 134
- Слезотечение 462
- Слепота 462
- Созревание половое преждевременное 649
- Соматомедин 56
- Сопор 315
- Спланхномегалия 451
- Стрии 332, 487
- Судороги 310, 427, 482, 541

Т

- Тахикардия 279
- синусовая 347
- Телархе 651
- Тест
- глюкозотолерантный 79
- Крайля 383
- Лиддла 76, 77

Тестостерон 68, 177
Тетания 482
Тиреоглобулин 69
Тиреоидит
– аутоиммунный 117
– де Кервена 346, 381
– острый 117
– подострый 117
– Хашимото 366
Тиреоидэктомия 236
Тиреотоксикоз 346, 313
Тироксин
– общий 71
– свободный 70
Тошнота 150
Транссексуализм 179
Транстиретин 157
Тремор 310
Трийодтиронин 72
Тромбоз 189, 247
Тромбоэмболия 189
Тубулин 278

У

Углеводы 207
Угри 630
Узел солитарный 354
Уремия 445

Ф

Фарингит 151
Феномен йодиндуцированного тиреотоксикоза 164
Феохромоцитома 16, 93, 98, 527
Фитогормоны 694
Фитоэстрогены 693
Флегмона шеи 383
Фотопсии 409
Фруктозамин 46
Фурункулез 257, 492

Х

Хайропатия 19
Хиазмопексия 410
Хондродисплазия Янсена 537
Хориокарцинома 349

Ц

Целиакия 445

Ш

- Шкала Ферримана–Галвея 38, 699
Шок катехоламиновый 528

Э

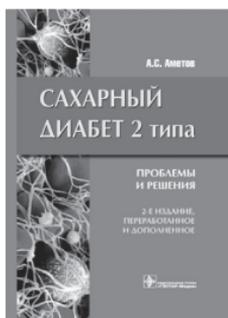
- Эзофагит 383
Экзофтальм 390
– отечный 392
Экстрасистолия 347
Эндокраниоз 99, 454
Энтеропатия диабетическая 257
Энцефалит острый 399
Эпилепсия 19
Эстрадиол 74
Эстрогены 184
Эффект Вольфа–Чайкова 361



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения

2-е издание, переработанное и дополненное



1032 с., 2013 г.

Аметов А.С.

- В издании подробно рассмотрены самые актуальные вопросы диабетологии, содержатся современные данные, касающиеся диагностики и профилактики сахарного диабета 2 типа, физиологии и патофизиологии метаболизма глюкозы.
- В книгу включены данные о патогенезе сахарного диабета 2 типа, а также рассмотрены современные методы его лечения — как фармакологические, так и нефармакологические, в том числе лечебное и специализированное медицинское питание. Отдельно рассмотрено хирургическое вмешательство, необходимое при лечении сахарного диабета 2 типа и ожирения, а именно бариатрические операции. Изложены возможности гипополипидемических препаратов и перспективы применения фибратов.
- Адресовано врачам-специалистам, занимающимся диагностикой и лечением пациентов с сахарным диабетом 2 типа; предназначено также для профессионального обучения и повышения квалификации практикующих врачей.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Репродуктивная медицина и хирургия

2-е издание, переработанное и дополненное



948 с., 2013 г.

Фальконе Т., Херд. В.В./
Пер. с англ. под ред. Г.Т. Сухих

- В данном издании изложены основные положения по патофизиологии репродуктивной медицины, клинической диагностике, визуализации, лечению и технике хирургических вмешательств.
- В первых главах книги представлена современная информация по нейрофизиологии, гаметогенезу, оплодотворению и генетике, а также анатомии, гистологии, статистике и биоэтике, что во многом облегчает дальнейшее понимание патологии репродуктивной системы и выбор правильной тактики ведения пациента. Значительная часть текста посвящена ведению больных и описанию хирургических манипуляций.
- Текст книги богато иллюстрирован, что позволяет читателю детально разобраться во всех тонкостях как диагностики, так и лечения. Издание будет полезно не только начинающим врачам-гинекологам и урологам, но также практикующим хирургам, врачам общей практики и студентам медицинских вузов.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Эндокринология. Национальное руководство



1072 с., 2012 г.

Абрамова Н.А., Александров А.А.,
Андреева Е.Н. и др. /
Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

- Национальные руководства — серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих специальную информацию, необходимую врачу для непрерывного последипломного образования. В отличие от других изданий в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, фармакотерапии и немедикаментозным методам лечения. Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний подготовлены ведущими специалистами и отражают объединенную, согласованную позицию отечественной научной школы.
- В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов участвовали сотрудники Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Медицинского радиологического научного центра РАМН, Тюменской государственной медицинской академии и др. Все материалы прошли этап независимого редактирования и рецензирования.
- Руководство предназначено для эндокринологов, терапевтов, студентов старших курсов медицинских вузов, интернов, ординаторов, аспирантов.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Эндокринология. Клинические рекомендации

2-е издание, переработанное и дополненное



368 с., 2012 г.

Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

- Второе издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным эндокринным заболеваниям, подготовленные ведущими специалистами Российской ассоциации эндокринологов. Клинические рекомендации описывают действия врача при профилактике, диагностике, лечении и дальнейшем ведении пациентов.
- Клинические рекомендации служат советчиком врача при принятии клинических решений, которые должны также учитывать индивидуальные особенности и предпочтения больных. Авторы, редакторы и издатели настоящих клинических рекомендаций предприняли максимум усилий, чтобы обеспечить точность представленной информации, в том числе дозировок лекарственных средств. Однако, осознавая высокую ответственность, связанную с разработкой клинических рекомендаций, и учитывая постоянные изменения, происходящие в медицинской науке, мы рекомендуем уточнять дозы лекарственных средств в соответствии с утвержденными инструкциями по их применению.
- Клинические рекомендации предназначены для практикующих врачей-терапевтов, эндокринологов, акушеров-гинекологов, онкологов, а также студентам старших курсов медицинских вузов.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Эндокринология

2-е издание, переработанное и дополненное



Дедов И.И., Мельниченко Г.А.,
Фадеев В.В.

- В учебнике излагаются основы клинической эндокринологии. Особое внимание уделено практическим аспектам диагностики и лечения наиболее распространенных эндокринных заболеваний.
- Предназначен для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и интернов, эндокринологов и врачей других специальностей.

432 с., 2012 г.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции

2-е издание, исправленное и дополненное



280 с., 2013 г.

Манухин И.Б., Тумилович Л.Г.,
Геворкян М.А.

- Во 2-е издание клинических лекций по гинекологической эндокринологии авторы включили новые разделы: методы исследования в гинекологической эндокринологии с учетом их информативности и доступности; эндометриоз — поскольку эта патология встречается все чаще и становится одной из ведущих причин бесплодия, кроме того, пересмотрена тактика лечения эндометриоза; метаболический синдром — обменно-эндокринная патология, основная в группе риска развития не только нарушений функции яичников, но и таких заболеваний, как атеросклероз, гипертензия, ожирение, инсулиннезависимый сахарный диабет.
- Переработаны лекции по врожденной дисфункции коры надпочечников и синдрому поликистозных яичников, климактерическому синдрому. Внесены новые данные в лекции по вспомогательным репродуктивным технологиям, гормональной контрацепции и регуляции функции репродуктивной системы.
- Представлены основные показатели морфотипов, ультразвуковые параметры нормальных и патологически измененных матки и яичников, нормы содержания гормонов, функциональные пробы.
- Клинические лекции рассчитаны на врачей-гинекологов и гинекологов-эндокринологов.

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Архангельск. «Медицинская книга»: Троицкий пр-т, 51,
СГМУ; тел.: 8 (8182) 20-61-90, 8 (902) 285-14-64

Астрахань. «Медицинская книга»: ул. Бакинская, 121,
корп. 51; около Медицинской академии;
тел.: 8 (8512) 60-87-06, 8 (917) 170-25-22, факс 25-87-06

Астана, Республика Казахстан. ТОО «ГЭОТАР-
МЕДИА—КАЗАХСТАН»: район Сарыарка,
ул. Бейбитшымак, 47/1, оф. 304; тел. 8 (7172) 28-01-39

Астрахань. Магазин «Астраханькнига»: ул. Нариманова, 2 е;
тел. 8 (8512) 36-04-22; astrkniga@mail.ru

Барнаул. ИП Сидоренко П.А.: ул. Новоугольная, 24;
тел. 8 (902) 999-22-22

Барнаул. Магазин «Книжный мир»: Социалистический пр-т,
117а; тел.: 8 (3852) 62-82-60, 36-66-10;
nata@salesbook.ru

Брянск. Магазин «Дом книги»: ул. Фокина, 31;
тел.: 8 (4832) 74-22-84, 74-14-94; kniga@oline.brk.ru

Винница, Украина. ЧП Максименко Е.В.: ул. Блока, 14; книга-
почтой на Украине: а/я 4539;
тел.: + (3804) 326-605-10, + (3806) 883-473-89;
maxbooks@svitonline.com

Владивосток. «Медицинская книга»: Партизанский пр-т, 62а,
ДКЖД (Дворец культуры железнодорожников);
тел. 8 (914) 792-11-26

Владивосток. ООО «Фирма Илита»: ул. Адмирала Юмашева,
146-90; тел. 8 (4232) 44-12-37

Владикавказ. Магазин «Книги»: ул. Маркуса, 26;
тел.: 8 (8672) 45-16-08, 50-56-63

Владимир. ООО «Книга»: ул. Горького, 44;
тел. 8 (4922) 33-22-09

Волгоград. Книжный магазин «Современник»: пр-т Ленина, 2;
тел.: 8 (8442) 38-33-94, 38-33-96

Волгоград. Сеть магазинов «Либрис»: ул. Казахская, 11;
тел. 8 (8442) 47-88-77; librisvolga@mail.ru

Воронеж. ИП Собащкий Б.Н., магазин «Медицинская книга»:
ул. Кольцовская, 6; тел. 8 (4732) 40-59-56 (моб.)

Днепропетровск, Украина. Тел.: +7 (380-50) 453-66-44,
56-778-34-39; e-mail: bolotnikov68@mail.ru

Екатеринбург. ООО «Дом книги» КТК: ул. А. Вальса, 12;
тел.: 8 (343) 358-12-00, 358-18-98, 359-41-04

Ессентуки, Ставропольский край. ООО «РОССЫ»:
ул. Октябрьская, 424; тел. 8 (8793) 46-93-09

Иваново. ООО «Новая мысль»: пр-т Ленина, 5;
тел. 8 (4932) 41-64-16

Иркутск. Магазин «Медкнига»: ул. 3-го июля, 8, ИГМУ;
м/р Юбилейный, 100, ИИУВ; тел. 8 (914) 901-91-17

Казань, Республика Татарстан. ООО «Медлитература»
(ЧП Мухаммадиев), а/я 73;
тел.: 8 (843) 236-32-29, 247-82-72

Казуа. Магазин «Кругозор»: ул. Ленина, 68;
тел. 8 (4842) 57-60-60; oookrugozor@post.ru

Кемерово. Магазин «Кузбасская книга»: ул. Нагорная, 5;
тел.: 8 (3842) 75-76-98, 75-46-46; kniga-x@kuzbass.net

Киев, Украина. ЧП А.С. Сниткина;
тел. +7 (380-44) 274-49-79

Кострома. ООО «Леонардо»: Табачные ряды, 1;
тел. 8 (4942) 31-53-76

Краснодар. ГУП «Краснодарский краевой государственный
дом»: ул. Красная, 43; тел. 8 (8612) 62-31-19

Краснодар. Книоск на территории КГМУ, ИП Белик Е.Н.:
ул. Седина, 4; тел. 8 (918) 330-08-73

Краснодар. «Медицинская литература»
ИП Кривоносов С.А.: ул. Седина, 15; ул. 40 лет Победы, 5/1;
тел. 8 (918) 485-00-41

Красноярск. «Книжный мир»: пр. Мира, 86;
тел. 8 (3912) 27-39-71

Красноярск. Магазин «Академкнига»: ул. Сурикова, 45;
тел. 8 (3912) 27-03-90, 27-34-26; akademkniga@bk.ru

Красноярск. ЧП С.А. Войда: ул. Гусарова, 27-26;
тел.: 8 (3912) 58-52-66, 8 (902) 925-20-36

Курган. Магазин «Книга и Курган»: ул. Куйбышева, 87;
тел.: 8 (3522) 41-90-56, 46-36-23; knjbook@orbital.ru;
пн.—пт. с 9 до 19, сб. с 10 до 18, вс. с 10 до 16, без перерыва

Курск. Волокитин С.Т.: ул. Павлуновского, 7, кв. 89;
тел.: 8 (4712) 55-45-38, 8 (910) 313-44-19,
booksvol@svostet.ru

Махачкала, Республика Дагестан. Магазин «АРБАТ-
МЕДИА»: ул. Толстого, 9; ул. А. Акушского, 11м
(напротив старой автостанции); тел. 8 (8722) 78-06-38;
arbat@td-arbat.ru

Махачкала, Республика Дагестан. ЧП Э.С. Хаджалиев:
пр-т Иمامа Шамалы, 55-201; тел. 8 (8722) 67-87-92

Минск, Республика Беларусь. Магазин по продаже медицин-
ской литературы ООО «ГЭОТАР-БелМедиа»: пр-т Дзержин-
ского, 83, главный корпус БГМУ;
тел.: + (375-17) 298-42-51, (375-29) 750-88-36

Москва. «Дом медицинской книги»: Комсомольский пр-т, 25;
тел. 8 (495) 245-39-27

Москва. ООО «Дом книги «Молодая гвардия»:
ул. Б. Полянка, 28, стр. 1;
тел.: 8 (495) 780-33-70, 238-50-01

Москва. ООО «Торговый дом «Библио-Глобус»: ул. Мясниц-
кая, 6/3, стр. 1; тел. 8 (495) 781-19-00, факс 628-87-38

Нальчик, Кабардино-Балкарская Республика. «Дом книги»:
пр-т Ленина, 10; тел.: 8 (662) 42-39-53, 42-33-71

Нижний Новгород. Магазин «Дом книги»:
ул. Советская, 14; тел. 8 (831) 246-22-92; kniga@kis.ru

Книги Издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» вы можете приобрести у следующих региональных представителей:

Нижний Новгород. ЧП Г.А. Толстопопова: а/я 101;
тел. 8 (831) 239-11-33

Новокузнецк. Магазин «Планета»: ул. Кирова, 94;
тел.: 8 (3843) 70-35-83, 70-38-83;
noskova@rdlc.ru, planeta@rdlc.ru

Новосибирск. «Спецкнига и Ко»: ул. Тихая, 3;
тел.: 8 (383) 334-53-75, 263-66-88

Новосибирск. «Спецкнига»: ул. Арбузова, 1/1;
тел.: 8 (383) 336-10-26; 336-10-27; 336-10-32

Новосибирск. Магазин «Академкнига»: Красный пр-т, 52;
тел. 8 (383) 221-15-60; akademkniga@mail.ru

Одесса, Украина. «Дом книги»: ул. Дерибасовская, 27;
тел. 8 (0428) 22-74-50

Омск. Магазин «Центркнига»: ул. Ленина, 19;
тел.: 8 (3812) 23-64-98, 23-64-67; delit@omskbook.ru

Омск. ЧП В.Г. Хорошанин: ул. Ленина, 19;
тел.: 8 (3812) 23-23-55, 24-65-35, 24-68-73

Орел. Магазин «Александровский мост»: ул. Ленина, 6;
тел.: 8 (4862) 76-28-60, 49-83-19; ruslib@uandex.ru

Оренбург. ООО «Внешторгсервис» (возможность поставки
книг в страны СНГ): ул. Липовая, 9-252;
тел.: 8 (3532) 63-06-35, 8 (903) 360-23-19

Пенза. Магазин «Текст»: ул. Цюлковского, 20;
тел. 8 (8412) 49-84-80; tekst@sniga.ru

Пермь. ООО «Лира-2»: ул. Леонова, 10а;
тел.: 8 (3422) 26-66-91, 26-44-10, факс 26-20-91

Пятигорск. Магазин «Твоя книга»: ул. Береговая, 14;
тел.: 8 (8793) 39-02-54, 39-02-53

Ростов-на-Дону. «Азбука+»: ул. Социалистическая, 58;
тел.: 8 (8632) 63-63-88, 99-90-66

Ростов-на-Дону. Магазин «Дом книги»: ул. Большая Садовая, 41;
тел. 8 (8632) 78-36-23; rstkniga@aaanet.ru

Рязань. Супермаркет «Книги»: Московское ш., 5а,
ТД «БАРС-1»; тел. 8 (4912) 93-29-54

Санкт-Петербург. «Санкт-Петербургский дом книги»:
Невский пр-т, 28; тел.: 8 (812) 318-49-15, 312-01-84

Санкт-Петербург. Магазин «Медицинская книга»:
ул. Лебедева, 10; тел. 8 (812) 542-66-10

Санкт-Петербург. МАПО. Книжный киоск:
ул. Кирочная, 41

Санкт-Петербург. СПбГМА им. И.И. Мечникова. Книжный
киоск: Пискаревский пр-т, 47/1;
тел. 8 (901) 310-31-48

Санкт-Петербург. ИП И.В. Кузьменок. Медицинская
и ветеринарная литература. ДК им. Н.К. Крупской,
2-й этаж, места 54, 80; тел.: 8 (962) 708-77-64 (место 54),
8 (911) 124-22-54 (место 80)

Саратов. «Полиграфист»: ул. Чернышевского, 184;
тел. 8 (8452) 292-292; alla-poligr@uandex.ru

Саратов. ООО «Читающий Саратов плюс»: ул. Московская, 157;
тел. 8 (8452) 51-87-62, факс: 51-66-34, 52-49-59

Смоленск. ООО «Кругозор»:
ул. Октябрьской революции, 13; тел. 8 (4812) 65-86-65

Сочи. Магазин «Книги»: ул. Навагинская, 12;
тел.: 8 (8622) 64-14-61, 64-69-28; knigi@sochi.com

Ставрополь. «Книжный остров»: ул. 50 лет ВЛКСМ, 186;
тел.: 8 (8652) 55-14-18, 55-06-32

Ставрополь. Магазин «Мир знаний»: ул. Лермонтова, 191,
кор. 43; тел. 8 (8652) 24-28-77; miz@kavkazinterpress.ru

Томск. «Книжный бизнес»: ул. Белинского, 55, оф. 10
(НТБ ТПУ); тел. 8 (3822) 56-37-72

Томск. Магазин «Академкнига»: наб. р. Ушайки, 18а;
тел. 8 (3822) 51-60-36; akademkniga@mail.tomsknet.ru;
пн.—пт. с 10 до 19, сб. и вс. с 11 до 18 без перерыва

Тула. Магазин «Знание»: Красноармейский пр-т, 34;
тел. 8 (4872) 36-96-52; znanie-tula@mail.ru

Тюмень. Магазин «Знание»: ул. Володарского, 34;
тел. 8 (3452) 46-28-70, 46-28-70, 46-83-84;
znanietm@mail.ru; пн.—пт. с 9 до 19, сб. и вс. с 10 до 18

Улан-Удэ. Киоск «Медицинская книга»: ул. Каландаришвили, 27;
тел.: 8 (902) 166-17-78, 8 (902) 362-92-82

Ульяновск. Магазин «Медицинская литература»:
ИП Р.А. Крыкова: ул. 3-го Интернационала, 7
(областная больница, здание столовой), пн.—пт. с 8 до 16;
тел. 8 (927) 800-77-33; e-mail: 73_medlit.kra@mail.ru

Ульяновск. Магазин «Книжки дом»:
ул. Богдана Хмельницкого, 1; тел. 8 (8422) 65-13-76;
domknig.gv@mail.ru; пн.—пт. с 9 до 18

Уфа. Магазин «Азия»: ул. Гоголя, 36;
тел. 8 (3472) 50-39-00; rinagrinberg@gmail.com

Уфа. Сахаутинов Р.Г.: ул. Рязанская, 66;
тел.: 8 (3472) 37-87-93, 56-29-06, 56-53-23, 56-52-86,
8 (917) 342-51-63

Хабаровск. ООО «Деловая книга»: ул. Путевая, 1а
(район Института культуры); тел.: 8 (4212) 36-06-65,
33-95-31, 30-65-66

Харьков, Украина. «Медицинская академическая книга»,
Голов Е.А. (Харьковский ГМУ): пр-т Ленина, 4;
тел.: + (380-67) 579-45-01

Чебоксары, Республика Чувашия. Библиотечный коллектор:
ул. Петрова, 7; тел.: 8 (8352) 62-15-67, 62-03-70

Челябинск. Магазин «Челбинский дом книги»:
пр-т Ленина, 68; тел. 8 (351) 263-22-78; cheldk@uandex.ru

Челябинск. Челябинская ГМА, главный корпус, 1-й этаж,
ЧП А.Ю. Лутых: ул. Воровского, 64;
тел.: 8 (351) 775-77-47, 8 (912) 895-26-36

Якутск, Республика Саха. ООО «Книжный маркет»:
ул. Ярославского, 16/1; тел. 8 (4112) 36-62-47, 49-12-69

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

Оптовые продажи

Руководитель отдела — *Горячева Ирина Емельяновна*

Продажи ВУЗам, крупный опт

Тел./факс: (495) 921-39-07, тел.: (495) 662-91-32, моб. 8 (916) 876-90-59

e-mail: iragor@geotar.ru, www.geotar.ru

Доставка по РФ транспортной компанией.

Прямые продажи

Руководитель отдела — *Жернова Юлия Аркадьевна*

Тел./факс: (495) 228-09-74, 8 (915) 313-30-23, (495) 921-39-07

Продажи училищам и колледжам — доб. 207,
продажи библиотекам, библиоколлекторам, НИИ, ЛПУ — доб. 113,
продажи учебным центрам и другим организациям — доб. 256.

e-mail: bookpost@geotar.ru

Доставка по РФ транспортной компанией.

Интернет-магазин www.medknigaservis.ru

Тел.: 8-800-555-999-2, факс: 8 (499) 246-39-47

e-mail: bookpost@medknigaservis.ru

Доставка по РФ почтой или транспортной компанией,
по Москве и ближнему Подмосковию — курьерская доставка.

Фирменные магазины (г. Москва)

м. «Фрунзенская»
(выход из метро налево),
Комсомольский просп., д. 28
(Московский дворец молодежи),
вход со стороны Детского парка.
Ежедневно с 10.00 до 20.00.
Тел.: **8 (916) 877-06-84,**
(499) 685-12-47



м. «Коньково» (авт. 712, 295),
м. «Юго-Западная» (авт. 66, 718),
ул. Островитянова, д. 1
(РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный
корпус, студенческий вход, налево).
Пн.—пт. с 10.00 до 18.00.
Тел.: **(495) 434-55-29**
e-mail: rgmu@geotar.ru



м. «Новокузнецкая»
Выставка-продажа
ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Пн.—пт. с 10.00 до 19.00.
Тел.: **(495) 228-09-74,**
(495) 921-39-07 (доб. 139, 226)



Фирменный магазин «Медкнига» (г. Казань)

ООО «ГЭОТАР-Казань», ул. Бутлерова, д. 31,

Пн.—сб. с 9.00 до 19.00.

Тел./факс: 8 (843) 238-8-239, 8-906-111-02-68, e-mail: gafurova@mail.ru

ПРИГЛАШЕНИЕ К СОТРУДНИЧЕСТВУ

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа» приглашает к сотрудничеству авторов и редакторов медицинской литературы.

ИЗДАТЕЛЬСТВО СПЕЦИАЛИЗИРУЕТСЯ НА ВЫПУСКЕ
учебной литературы для вузов и колледжей, атласов,
руководств для врачей, переводных изданий

По вопросам издания рукописей обращайтесь в отдел по работе с авторами.
Тел. (495) 921-39-07.

Научно-практическое издание

Эндокринология **Национальное руководство** **Краткое издание**

Под редакцией И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко

Подписано в печать 29.03.2013. Формат 84×108^{1/32}.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 23,5 печ. л.
Тираж 2000 экз. Заказ №

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел./факс: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Отпечатано в ОАО «Тверской Полиграфический Комбинат».
170024, г. Тверь, пр. Ленина, д. 5.

ISBN 978-5-9704-2471-1



9 785970 424711 >

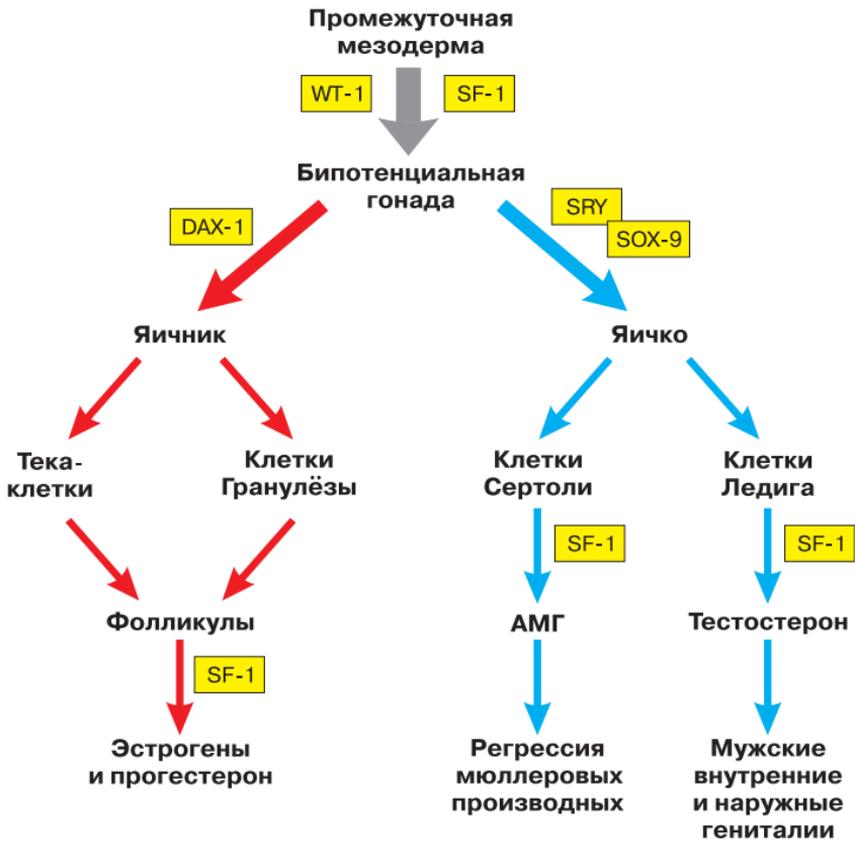


Рис. 16-1. Основные этапы дифференцировки гонад (по J. Foster, R. Hawkins).



Степень 1



Степень 3



Степень 5



Степень 7



Степень 9



Степень 10



Степень 11



Степень 12

Рис. 16-11. Оценка степени тяжести угревой сыпи.