

**Ереванский Государственный Медицинский
Университет
Кафедра эндокринологии**

Эндокринология

**под редакцией д.м.н., доцента
Е.М.Агаджановой**

**Ереван
2015**

**Ереванский Государственный Медицинский
Университет им. М.Гераци
Кафедра эндокринологии**

Эндокринология

**Учебное пособие
для студентов факультета общей медицины**

под редакцией д.м.н., доцента Е.М.Агаджановой

**Издательство Ереванского Государственного Медицин-
ского Университета
2015**

УДК 616.43/.45(07)
ББК 54.15 я 73
Э - 645

Утверждено
На заседании методической цикловой комиссии ЕГМУ по внут-
ренним болезням

Авторы: Е.М.Агаджанова, Г.М.Байбурдян,
Л.В.Навасардян, Р.Л.Маркосян,
Л.М.Аракелян, Л.С.Мкртчян, Акопян С.В.

Э – 645 Эндокринология. Учебное пособие.-Ер. Изд.Ереванского гос-
ударственного медицинского университета
им.М.Гераци,2015.-170стр

Рецензенты: к.м.н., доцент Э.Н.Тороманян
к.м.н., доцент М.Г.Бадалян

Пособие предназначено для бакалавров факультета общей ме-
дицины Ереванского государственного медицинского университета
им.М.Гераци.

ISBN 978-99941-40-99-2

ББК 54.15
© Ереванский государственный медицинский университет,
2015г.

Предисловие

Предлагаемое вашему вниманию учебное пособие подготовлено сотрудниками кафедры эндокринологии во главе с д.м.н., доц. Е.М. Агаджановой.

Пособие содержит информацию о последних достижениях в области клинической эндокринологии, включая заболевания гипофиза, надпочечников, щитовидной, поджелудочной, паращитовидных и половых желез.

В каждом разделе пособия освещены вопросы патогенеза, классификации, клинические характеристики наиболее распространенных эндокринных заболеваний, вопросы диагностики и дифференциальной диагностики, рассмотрены вопросы терапии и выбора оптимальных методов лечения. Надо отметить, что лечение представлено не полностью, указаны основные принципы и наиболее используемые препараты основных групп, учитывая, что пособие рассчитано на студентов бакалавриата. Описаны также особенности протекания заболеваний эндокринной системы в детском возрасте.

Несмотря на специализированную медицинскую помощь, большинство больных первично обращаются к врачам общей практики, от знания и умений которых зависит дальнейшая судьба пациента. Эндокринная патология, в частности заболевания щитовидной железы, сахарный диабет, заболевания половых желез, надпочечников, часто встречается в практической деятельности любого врача. Правильное и своевременное распознавание патологии эндокринной системы позволит врачу правильно сориентироваться в тактике ведения больного.

В данном учебном пособии предпочтение отдано 10 Международной классификации болезней, которая в настоящее время является наиболее признанной в сфере эндокринологии.

Весь иллюстрационный материал, представленный в данном учебном пособии, выполнен сотрудниками кафедры на базе клиники эндокринологии университетской больницы “Мурацан”.

Выражаем уверенность, что настоящее пособие найдет широкое использование в учебном процессе, а также займет достойное место в библиотеке врача широкого профиля.

Оглавление

1.Глава 1	
Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы	6
2.Глава 2	
Сахарный диабет	39
3.Глава 3	
Заболевания щитовидной железы	91
4. Глава 4	
Заболевания надпочечников	138
5. Глава 5	
Заболевания паращитовидных желез	152
6. Глава 6	
Заболевания половых желез	159
7. Глава 7	
Остеопороз	166

ГЛАВА 1.

БОЛЕЗНИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

Основные сведения о гормонах гипоталамо-гипофизарной зоны

Гипоталамус является частью промежуточного мозга, расположенной книзу от таламуса под гипоталамической бороздой, и представляет собой скопление нервных клеток с многочисленными эфферентными связями. Гипоталамус является высшим центром, регулирующим функции вегетативной нервной системы, поддерживает оптимальный уровень всех видов обмена веществ, энергии, регулирует температуру тела, деятельность внутренних органов, эндокринной системы. Гипоталамус контролирует функции гипофиза, щитовидной железы, половых желез, надпочечников, поджелудочной железы.

Регуляция функции передней доли гипофиза (аденогипофиза) осуществляется путем выделения гипоталамических нейрогормонов, поступающих в гипофиз через портальную систему сосудов. В основе регуляции лежит принцип обратной связи. Секреция тропных гормонов аденогипофиза контролируется гипоталамическими гормонами, а также уровнем в крови гормонов периферических эндокринных желез.

В гипоталамусе обнаружены шесть стимулирующих (либерины) и три ингибирующих (статины) нейрогормона, регулирующих секрецию тропных гормонов гипофиза.

К гормонам, стимулирующим выделение тропных гормонов гипофиза, относятся:

- АКТГ-рилизинг-гормон (кортиколиберин);
- Тиреотропин-рилизинг-гормон (тиреолиберин);
- Рилизинг-гормон лютеинизирующего гормона (люлиберин);
- Рилизинг-гормон фолликулостимулирующего гормона (фоллиберин);
- Соматотропин-рилизинг гормон (соматолиберин);

- Рилизинг-гормон меланоцитстимулирующего гормона (меланолиберин).

К гормонам, ингибирующим выделение тропных гормонов гипофиза, относятся:

- Пролактинингибирующий гормон (пролактостатин);
- Ингибирующий гормон меланоцитстимулирующего гормона (меланостатин);
- Соматотропинингибирующий гормон (соматостатин);

К гипоталамическим гормонам относятся также вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин, которые продуцируются клетками крупноклеточных ядер гипоталамуса и поступают в заднюю долю гипофиза. Вазопрессин (АДГ) стимулирует реабсорбцию воды в дистальных почечных канальцах, уменьшает диурез, повышает АД. Окситоцин стимулирует мускулатуру матки и повышает секрецию молочных желез, у мужчин способствует эякуляции.

Гипофиз расположен в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости и через ножку связан с мозгом. Гипофиз подразделяется на доли: переднюю (аденогипофиз) и заднюю (нейрогипофиз), выделяется также промежуточная доля. В аденогипофизе находятся следующие виды клеток: ацидофильные, базофильные и хромофобные. Ацидофильные клетки вырабатывают соматотропный гормон и пролактин, базофильные клетки – АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ. Хромофобные клетки секреторной активностью не обладают.

Аденогипофиз вырабатывает пептидные тропные гормоны, непосредственно регулирующие функцию периферических эндокринных желез:

- Адренкортикотропный гормон (АКТГ, кортикотропин), стимулирующий пучковую (продуцирует глюкокортикоиды) и сетчатую (продуцирует половые гормоны) зоны коры надпочечников;
- Тиреотропный гормон (ТТГ, тиреотропин), стимулирующий щитовидную железу;
- Соматотропный гормон (СТГ, соматотропин), стимулирующий синтез соматомединов в печени и через них- синтез эпифизарного хряща и рост тела в длину, а также рост соединительной ткани, мышц, внутренних органов;
- Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ, фоллитропин), стимулирующий сперматогенный эпителий и образование спермато-

зоидов у мужчин; у женщин участвует в развитии фолликула и стимулирует образование эстрогенов;

- Лютеинизирующий гормон (ЛГ, лютропин), стимулирующий интерстициальные клетки Лейдига и синтез тестостерона у мужчин, у женщин участвует в развитии фолликула, стимулирует функцию желтого тела и образование прогестерона;

- β - и ф-липотропные гормоны (ЛПГ, липотропины)- обладают липолитическим действием, β -липотропин оказывает также меланоцитстимулирующее, кортикотропинстимулирующие, гипокальциемическое и инсулиноподобное действие.

В промежуточной доле вырабатывается меланоцитстимулирующий (меланоформный) гормон, стимулирующий биосинтез кожного пигмента меланина. В задней доле гипофиза содержатся вазопрессин (АДГ) и окситоцин.

АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия- заболевание, характеризующееся повышением продукции соматотропного гормона и диспропорциональным ростом скелета, мягких тканей и внутренних органов. Причиной болезни обычно является эозинофильная аденома гипофиза.

Соматотропный гормон - (соматотропин) вырабатывается ацидофильными клетками аденогипофиза, является полипептидом.

Соматотропину присущи следующие биологические эффекты:

- Усиливает синтез белка в костях, хрящах, мышцах, печени, других внутренних органах (анаболический эффект);

- Стимулирует синтез эпифизарного хряща и обуславливает рост костей в длину;

- Оказывает двухфазовое влияние на жировой обмен: в течение 30-40 минут стимулирует липогенез, однако в дальнейшем начинает преобладать липолитический эффект, повышается уровень свободных жирных кислот в крови;

- Оказывает кратковременное (в течение 30-40 минут) инсулиноподобное действие на углеводный обмен - повышается утилизация глюкозы жировыми клетками, уровень глюкозы в крови снижается. При хроническом избытке соматотропина использование глюкозы жировыми клетками и мышцами снижается, стимулируется глюконеогенез в печени, что приводит к гипергликемии;

- Стимулирует α -клетки островков Лангерганса и увеличивает секрецию глюкагона.

Соматотропин взаимодействует в тканях с соответствующими рецепторами, расположенными на мембране клеток-мишеней. Тканевое анаболическое действие соматотропина, его ростовой эффект реализуется через соматомедины (инсулиноподобные факторы роста), которые синтезируются в печени и, возможно, в почках. Соматотропин стимулирует образование и высвобождение соматомединов, которые далее обеспечивают анаболический и ростовой эффекты.

Регуляция секреции соматотропина аденогипофизом осуществляется гипоталамусом, в котором синтезируются гормоны соматолиберин (стимулирующий продукцию соматотропина) и соматостатин (ингибирует продукцию соматотропина).

Патогенез.

Существует 4 основных патогенетических механизма хронической избыточности продукции соматотропина, что приводит к развитию клиники акромегалии:

1. Первичная избыточная секреция соматотропина эозинофильной аденомой (95% всех случаев акромегалии).

2. Избыточная секреция соматотропина опухолями внегипофизарной локализации (поджелудочная железа, легкие, яичники, средостение).

3. Гиперсекреция соматолиберина эктопированными опухолями (карциноид, аденома поджелудочной железы, бронхогенный рак).

4. Гиперсекреция соматолиберина различными опухолями гипоталамуса (гамартома, ганглионевринома).

Клиническая картина.

1. Головная боль, ухудшение памяти, боли в мышцах, половая слабость (у мужчин), расстройства менструального цикла (у женщин), снижение зрения.

2. Изменение внешнего вида больных: увеличение надбровных дуг, скуловых костей, ушных раковин, носа, губ, языка, кистей и стоп (преимущественно в ширину, в результате больным приходится менять размеры перчаток, обуви, колец), пяточных костей; нижняя челюсть выступает вперед, увеличиваются промежутки между зубами; кожа утолщена, с грубыми складками на лице, иногда гиперпигментирована; грудная клетка увеличена в объеме, межреберные промежутки расширены.

3. Гипертрофия сердца, преимущественно левого желудочка, и других органов без существенных расстройств их функции, артериальная гипертензия.

4. Нервно-мышечные нарушения: полинейропатии (акропарестезии, боли в руках и ногах, снижение чувствительности и рефлексов), миопатии (боли и слабость в мышцах), изменения со стороны центральной нервной системы (головная боль, тошнота, рвота, эпилептоидные приступы).

5. У половины больных имеется диффузный или узловый зоб в связи с увеличением продукции тиреотропина наряду с соматотропином.

6. Возможно развитие сахарного диабета, так как соматотропин обладает контринсулярным эффектом.

7. При выраженном росте опухоли и сдавлении *chiasma opticum*- снижение остроты и ограничение полей зрения.

Данные лабораторных исследований.

1. ОАК: при прогрессирующей форме заболевания возможны анемия, лейкопения, эозинофилия.

2. БАК: возможны повышение содержания в крови общего белка, неэстерифицированных жирных кислот, гипергликемия или нарушение толерантности к глюкозе, гиперфосфатемия, гипокальциемия (наряду с повышенной экскрецией кальция с мочой).

3. Определение содержания в крови соматотропина необходимо производить в течение 3 дней и оценить среднюю величину. У здоровых лиц в возрасте от 30 до 50 лет содержание соматотропина в крови не превышает 10 нг/мл. При акромегалии уровень соматотропина резко повышен.

При сомнительных результатах определения соматотропина необходимо исследовать суточный ритм его секреции и провести функциональные тесты.

При определении суточного ритма секреции соматотропина взятие крови производят каждые 60 мин в течение 24 ч с помощью внутривенного катетера. В норме в 75% проб уровень соматотропина находится на нижней границе нормы; в 25% проб (полночь, ранние утренние часы) содержание повышается. Среднесуточный уровень соматотропина в норме составляет 4,9 нг/мл. При акромегалии содержание соматотропина резко повышено в течение всех 24 ч.

Функциональные тесты на подавление секреции соматотропина.

1. *Пероральный глюкозотолерантный тест.* У больного берут кровь натощак и каждые 30 мин в течение 3 ч после приема внутрь 75г глюкозы. Определяют содержание в крови соматотропина и глюкозы. В норме гипергликемия значительно снижает уровень соматотропина. В активной фазе акромегалии уровень соматотропина в течение 2,5-3 ч не снижается до величины ниже 2 нг/мл; возможно отсутствие снижения уровня соматотропина или даже парадоксальное его повышение.

2. *Тест с парлоделом.* В 8 ч утра натощак дважды берут кровь из вены (за 30 минут и непосредственно перед приемом парлодела). Затем дают внутрь одну таблетку (2,5 мг) парлодела и повторно берут кровь из вены через 2 и 4 часа. Во всех образцах крови определяют содержание соматотропина. В норме парлодел повышает содержание соматотропина. При акромегалии тест считается положительным, если через 4 ч уровень соматотропина снижается на 50% и более от исходного. Такой результат теста позволяет в дальнейшем рекомендовать лечение данного больного акромегалией парлоделом.

Функциональные тесты со стимуляцией секреции соматотропина.

1. *Проба с инсулином.* Инсулин вводят внутривенно в дозе 0,15-0,2 ЕД/кг. Кровь берут из вены за 30 минут и непосредственно перед введением инсулина, а также через 15, 30, 60, 90, 120 минут после введения. В крови определяют содержание соматотропина и глюкозы. Проба признается достоверной, если гликемия падает ниже 2 ммоль/л. В норме гипогликемия вызывает увеличение содержания соматотропина с максимумом на 30-60 минутах. При акромегалии наблюдаются парадоксальная (снижение уровня соматотропина), ареактивная (уровень соматотропина остается без изменений) или гипореактивная реакция (уровень соматотропина увеличивается незначительно).

2. *Проба с тиреолиберинном.*

3. *Проба с соматолиберинном.*

Данные инструментальных исследований.

1. *Рентгенография черепа и области турецкого седла.* Отмечается увеличение размеров турецкого седла, расширение входа и углубление дна, деструкция задней стенки, двухконтурность седла (обусловлена асимметричным ростом опухоли). Косвенными призна-

ками аденомы гипофиза являются: локальный или тотальный остеопороз спинки или стенок турецкого седла, локальное истончение стенки седла, передних и задних клиновидных отростков, неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла. Характерны также утолщение и остеопороз костей черепа, гиперостоз внутренней пластинки лобной кости.

2. *Компьютерная или магнитно-резонансная томография* области турецкого седла применяются при отсутствии четких рентгеновских признаков аденомы гипофиза.

Эти методы имеют значительно большие диагностические возможности и хорошо выявляют микро- и макроаденому гипофиза.

3. *Офтальмологическое исследование*: снижение остроты зрения, ограничение полей зрения, застойные явления в области сосков зрительных нервов.

Классификация.

Различают 4 стадии заболевания (В.С. Пронин, 1996):

1. Преакромегалия - характеризуется наиболее ранними признаками, трудно диагностируемыми. Необходимо неоднократно исследовать уровень соматотропина в крови и производить компьютерную томографию головного мозга.

2. Гипертрофическая стадия- характеризуется типичными для акромегалии гипертрофией тканей и органов.

3. Опухолевая стадия- в клинике заболевания доминируют признаки влияния опухоли на окружающие ткани (повышение внутричерепного давления, глазные и неврологические нарушения).

4. Какетическая стадия- исход болезни.

По степени активности различают активную и неактивную (стабильную) стадии болезни.

Признаками активной стадии являются:

- Усиление головной боли;
- Ухудшение остроты зрения; уменьшение полей зрения;
- Прогрессирующее увеличение конечностей;
- Нарушения углеводного обмена;
- Повышение содержания в крови соматотропина, НЭЖК, неорганического фосфата, снижение уровня соматотропина, увеличение экскреции кальция с мочой;

- Прогрессирующее увеличение размеров турецкого седла на рентгенограммах черепа или компьютерных томограммах.

ЛЕЧЕНИЕ АКРОМЕГАЛИИ.

Лечебная программа при акромегалии.

1. Нейрохирургическое лечение.
2. Лучевая терапия.
3. Лекарственная коррекция соматотропной гиперфункции.
4. Симптоматическое лечение.

1. Нейрохирургическое лечение.

Методом выбора лечения акромегалии считается нейрохирургический - удаление аденомы гипофиза, которое следует производить как можно раньше.

Небольшие эндоселлярные аденомы удаляются через трансназальный, трансфеноидальный доступы с минимальной травматизацией окружающих тканей.

Большие аденомы, приводящие к хиазмальному синдрому, удаляются через трансфронтальный доступ, но при больших опухолях после операции часто развивается гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

При наличии противопоказаний к операции (старческий возраст, тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы и др.), а также для лучевой терапии (возраст старше 60 лет, высокое АД) назначается лечение парлоделом.

2. Лучевая терапия.

Показаниями к лучевой терапии являются:

- Противопоказания к оперативному лечению;
- Неэффективность предшествующего оперативного лечения;
- Микро- и эндоселлярная макроаденома (неинвазивная или первая степень инвазивности);
- Эндокстраселлярная макроаденома как второй этап комбинированного лечения нерадикально удаленной опухоли (паллиативное локальное облучение остатка опухоли);
- Рецидив после оперативного лечения.

Из методов лучевой терапии наибольшее распространение получили дистанционная гамма-терапия и протонотерапия.

Если больной до лучевой терапии получал парлодел, его необходимо отменить не позднее 3 месяцев до облучения.

К недостаткам лучевой терапии относятся длительный период (3-8 месяцев) до начала снижения уровня соматотропина после проведения курса лечения, развития у некоторых больных недостаточности функции гипофиза и выпадение тиреотропной, гонадотропной, кортикотропной функции.

3. Лекарственная коррекция соматотропной секреции.

Наиболее часто применяемыми препаратами, корригирующими секрецию соматотропного гормона, являются парлодел и аналог соматостатина- сандостатин (октреотид).

Парлодел (2-бром- α -эргокрипин, бромокриптин, абергин) – полусинтетический алкалоид спорыньи, который обладает избирательным продолжительным действием, блокирующим соматотропную секрецию при акромегалии.

Лечение парлоделом улучшает клиническое течение акромегалии, способствуют нормализации биохимических и гормональных показателей.

Парлодел уменьшает также секрецию пролактина и кортикотропина.

Парлодел применяют следующим образом: в 1-ый день назначают $\frac{1}{2}$ таблетки (1,25 мг). В последующие 4-5 дней дозу постепенно увеличивают до 4 таблеток (10 мг) в день, к концу недели- до 8 таблеток (20 мг) по 2 таблетки во время еды 4 раза в день с интервалом 6 ч. При плохой переносимости дозу препарата можно уменьшить до 10 мг в сутки. Эффективность препарата оценивают не ранее, чем через месяц непрерывного лечения. Нормализация уровня соматотропина наблюдается в 20% случаев. При длительном применении эффект препарата снижается, что заставляет увеличивать дозу.

Сандостатин (октреотид) - длительно действующий аналог соматостатина (производится фирмой “Sandoz”). Препарат снижает секрецию соматотропина. Оптимальная доза препарата - 100 мг подкожно 3 раза в день, длительность действия - 9 ч.

Препараты, корригирующие соматотропную секрецию (парлодел, сандостатин), назначаются как средства предоперационной подготовки, после лучевой терапии (до проявления ее эффекта), при наличии противопоказаний к оперативному вмешательству и лучевому лечению, а также в далеко зашедших, запущенных случаях заболевания.

Возможно также изолированное применение медикаментозной терапии у больных пожилого возраста (старше 60 лет) при наличии микроаденомы гипофиза и незначительном повышении уровня гормона роста.

4. Симптоматическое лечение.

- 4.1. Лечение сахарного диабета.
- 4.2. Коррекция эндокринных нарушений.
- 4.3. Лечение нарушений сердечно-сосудистой системы.
- 4.4. Лечение нарушений функции печени.

ГИГАНТИЗМ

Гигантизм - заболевание, обусловленное повышенной продукцией соматотропина и характеризующееся чрезмерным, но пропорциональным ростом конечностей и туловища. У гигантов рост мужчин превышает 200 м, у женщин- 190 см. Чаще наблюдается у лиц мужского пола в препубертатном периоде. Абсолютные показатели роста ребенка и скорость роста превышают 2 стандартных отклонения для данного хронологического возраста и пола (выше 97 перцентили).

Этиология.

В основе заболевания лежит гиперпродукция соматотропина, которая может развиваться вследствие:

- Опухолей аденогипофиза (соматотропинома, смешанные опухоли);
- Нейроинфекции;
- Интоксикации;
- Черепно-мозговых травм.

Одной из причин гигантизма может быть снижение чувствительности рецепторов эпифизарных хрящей к половым гормонам, в результате чего зоны костей остаются открытыми и после завершения пубертата.

Клиническая картина.

1. Характерные жалобы: высокий рост и быстрые его темпы, слабость, быстрая утомляемость, снижение работоспособности и успеваемости в школе, головные боли, головокружения, иногда - ухудшение зрения.

2. Объективное исследование:

- Высокорослость;
- Пропорциональное телосложение;

- Достаточная мышечная сила;
- Половое развитие нормальное, однако нередко отмечается его задержка;

- Выраженных изменений со стороны других эндокринных желез и внутренних органов не отмечается.

Данные лабораторных исследований.

Без существенных изменений. В крови увеличено содержание соматотропина.

Данные инструментальных исследований.

Рентгенография, компьютерная томография мозга патологии обычно не выявляет. При наличии растущей аденомы гипофиза - увеличение размеров турецкого седла и косвенные признаки аденомы.

На рентгенограммах костей кисти определяется отставание костного возраста от паспортного. Нейроофтальмологическое исследование патологии не выявляет. При растущей аденоме отмечается ограничение полей зрения.

При продолжающейся гиперпродукции соматотропина после созревания скелета формируется акромегалия.

Дифференциальный диагноз.

Гигантизм следует дифференцировать с семейной высокорослостью, синдромом Сотоса, синдромом Марфана.

1. Конституциональная высокорослость диагностируется на основании следующих признаков:

- Наличие высокорослости у родителей и ближайших родственников;

- Ребенок опережает сверстников по темпам роста во все возрастные периоды, в то время как при гипофизарном гигантизме ускорение темпа роста наблюдается в препубертатном и пубертатном периодах;

- Возможна тенденция к задержке полового развития, однако половое развитие обычно нормализуется постепенно с возрастом;

- Может наблюдаться некоторое отставание процессов дифференцировки костей от паспортного возраста, но с прогрессированием полового созревания зоны роста закрываются;

- Содержание гормона роста в крови нормальное с высокими ночными пиками;

- Рентгеновские методы исследования и компьютерная томография головного мозга аденомы гипофиза не выявляют.

2. Церебральный гигантизм (синдром Сотоса) - заболевание неизвестной этиологии с аутосомно-доминантным типом наследования. Основные симптомы заболевания:

- Высокая скорость роста с рождения до 10 лет; дети рождаются уже с большой массой и длиной тела;
- Нарушение координации;
- Умственная отсталость (умеренная степень олигофрении);
- Размер черепа увеличен, характерен высокий выпуклый лоб, высокое “готическое” небо, прогнатизм;
- Костный возраст опережает хронологический;
- Телосложение пропорциональное;
- Содержание соматотропина в крови нормальное.

3. Синдром Марфана (арахнодактилия). Характерны:

- Высокорослость;
- Длинные тонкие (“паучьи”) пальцы с утолщениями в области межфаланговых суставов;
- Патологическая подвижность, гипермобильность суставов;
- Долихоцефалия;
- Килевидная или воронкообразная деформация грудной клетки;
- Значительный дефицит массы тела;
- Очень слабое развитие мускулатуры;
- Часто наблюдаются врожденные пороки сердца, расширение и расслаивающая аневризма восходящей части аорты, паховые и диафрагмальные грыжи;
- Подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, голубые склеры, высокая степень миопатии, гетерохромия радужки;
- Содержание соматотропина в крови нормальное.

ГИПОФИЗАРНЫЙ НАНИЗМ

Гипофизарный нанизм- заболевание, обусловленное абсолютным или относительным дефицитом соматотропина и гонадотропинов, что приводит к задержке роста скелета (рост взрослых мужчин менее 130 см, женщин- менее 120 см), органов, тканей и половому недоразвитию.

Этиология и патогенез.

При абсолютном дефиците соматотропина имеет место недостаточная секреция соматотропина аденогипофизом. Это может быть обусловлено поражением гипоталамуса (дефект нейроцитов, вырабатывающих соматолиберин), гипофиза (дефект или отсутствие секреции соматотропина), дефект гена, контролирующего синтез соматотропина.

При относительном дефиците *соматотропина* секреция соматотропина аденогипофизом нормальная, но имеет место дефект системы тканевых мессенджеров, опосредующих действие соматотропина (соматомедины или инсулиноподобные факторы роста) или дефект клеточных рецепторов соматотропина.

Наиболее частые формы дефицита соматотропина - идиопатическая (при отсутствии какой-либо специфической патологии гипоталамо-гипофизарной области) и наследственная.

Клиническая картина.

При рождении дети, страдающие гипофизарным нанизмом, имеют такие же рост и массу тела, как и здоровые дети.

Умственное развитие при отсутствии гипотиреоза нормальное, память хорошая. Заболевание распознается в возрасте 2-3 года, когда дети начинают отставать в росте от своих сверстников.

О гипофизарном нанизме можно думать, когда отставание в росте составляет не менее 25-30 % от среднего роста, свойственного данной возрастной группе или когда рост ребенка более, чем на 3 стандартных отклонения не достигает среднего роста в популяции для данного хронологического возраста и пола.

У детей с дефицитом соматотропина скорость роста значительно ниже 3 перцентили и не превышает 4 см в год. Характерно пропорциональное телосложение ребенка.

Кожа больных тонкая, нежная, может быть несколько сухая. Лицо "кукольное", волосы тонкие, голос высокий. Часто встречается избыток массы, однако в возрасте 1-2 года ожирение не характерно. Мышечная система развита слабо. Нарушено развитие и смена зубов. Скелет и внутренние органы малых размеров. Артериальное давление, как правило, снижено. Наружные и внутренние половые органы недоразвиты, вторичные половые признаки не появляются. У мужчин может обнаружиться крипторхизм. Гипофизарные карлики бесплодны. У многих больных могут определяться симптомы гипотиреоза (сухость

кожи, брадикардия, зябкость, запоры), но они выражены незначительно, по крайней мере, в меньшей степени, чем при первичном. Характерен эмоциональный инфантизм.

Пациент С., 19 лет, рост 121 см.

Данные лабораторных исследований.

1. Гормональная диагностика соматотропина.



- Исходный уровень соматотропина в крови снижен, однако однократного исследования недостаточно, так как низкие величины можно получить даже у здоровых детей.

- Изучение ритма секреции соматотропина в течение суток. Уровень соматотропина определяют в пробах крови, взятых в покое в течение суток каждые 20-30 минут через постоянный венозный катетер. Рассчитывают среднюю концентрацию соматотропина, время появления и

число пиков. Диагностическим для дефицита соматотропина считают его интегральный уровень менее 3,2 нг/мл, интегральный ночной уровень соматотропина менее 0,7 нг/мл также указывает на его дефицит (в норме во время сна уровень соматотропина повышается).

- Соматотропин-стимулирующие пробы основаны на способности фармакологических препаратов стимулировать секрецию соматотропина. Чаще всего используются пробы с инсулином, аргинином, клофелином. Любой из этих стимуляторов приводит к значительному выбросу соматотропина (содержание в крови выше 10 нг/мл) у здоровых детей. Соматотропная недостаточность диагностируется в случае пика содержания соматотропина менее 7 нг/мл, частичный дефицит соматотропина - от 7 до 10 нг/мл.

Для подтверждения диагноза синдрома Ларона (карликовость, обусловленная дефицитом рецепторов соматотропина и характеризующаяся нормальным или повышенным уровнем соматотропина в ходе стимулирующих проб) применяют тест с определением содержания в крови соматомедина-С (инсулиноподобного фактора роста-1). В течение 5 дней больному вводят генно-инженерный соматотропин,

до и после его введения определяют уровень соматомедина-С. При синдроме Ларона содержание его в крови не увеличивается.

- Определение в крови уровня инсулиноподобных факторов роста (ИФР). У больных гипофизарным нанизмом значительно снижено содержание в крови ИФР-I (соматомедин С) и ИФР-II.

2. Рентгенологическое исследование черепа и области турецкого седла.

При гипофизарном нанизме турецкое седло малых размеров, при краниофарингиоме и аденоме гипофиза отмечается истончение и порозность его стенок, расширение входа, супраселлярные или интраселлярные очаги обызвествления, признаки повышенного внутричерепного давления (усиление пальцевых вдавлений, расхождение черепных швов).

3. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга.

При идиопатическом гипофизарном нанизме выявляется гипоплазия гипофиза, разрыв гипофизарной ножки, эктопия гипофиза, синдром “пустого” турецкого седла. Компьютерная и магнитно-резонансная томография хорошо выявляют аденому гипофиза.

4. Рентгенография костей кисти.

Метод используется для оценки костного возраста (степени созревания костей). Характерно отставание костного возраста от хронологического более, чем на 2 года.

5. Определение содержания в крови гонадотропинов, тиреотропина, кортикотропина, кортизола, половых гормонов, T₃, T₄.

У больных гипофизарным нанизмом отмечается снижение содержания в крови половых гормонов. Нередко наблюдается умеренный дефицит тиреотропина и тиреоидных гормонов.

Лечение гипофизарного нанизма.

Лечебная программа при гипофизарном нанизме.

1. Общеукрепляющая терапия.
2. Лечение гормоном роста.
3. Лечение анаболическими стероидными препаратами.
4. Коррекция полового развития в пубертатном периоде и заместительная терапия половыми гормонами в постпубертатном периоде.
5. Заместительная терапия тиреоидными препаратами при гипотиреозе.

1. Общеукрепляющая терапия.

Комплексная общеукрепляющая терапия назначается всем больным гипофизарным нанизмом и включает полноценное питание с достаточной энергетической ценностью, ежедневным употреблением нормального количества белков (мяса, рыбы и других белоксодержащих продуктов), овощей и фруктов. Следует обеспечить рацион достаточным содержанием витаминов, кальция, фосфора.

Необходимо также создать благоприятное психоэмоциональное окружение, организовать полноценный отдых, труд и учебу в соответствии с физическим развитием.

2. Лечение гормоном роста.

Основным методом лечения гипофизарного нанизма является лечение соматотропным гормоном. Активным является только соматотропин человека и приматов. В настоящее время соматотропный гормон получен методом генной инженерии (хуматроп, сайзен).

Эффективность лечения соматотропином зависит от возраста больного к началу лечения. Дети более младшего возраста, имеющие более выраженную задержку костного созревания, больший дефицит роста для данного хронологического возраста, лучше поддаются лечению соматотропином.

Применяется метод ежедневных инъекций соматотропина, который более эффективен, чем введение препарата 2-3 раза в неделю.

Человеческий соматотропный гормон, полученный методом генной инженерии (генотропин, хуматроп, нордитропин или растан), применяется следующим образом: в допубертантном периоде доза соматотропина составляет 0,5 МЕ/кг в неделю, в постпубертантном периоде - 1 МЕ/кг в неделю. Указанная недельная доза препарата распределяется на 7 инъекций (по одной инъекции ежедневно).

Так как пик секреции гормона роста в норме приходится на ночные часы, с тем, чтобы имитировать физиологическую секрецию гормона, инъекции лучше делать перед сном.

Лечение соматотропином проводится длительно, многие месяцы и годы, пока не будут исчерпаны возможности роста или не будет достигнут социально приемлимый рост.

3. Лечение анаболическими стероидными препаратами.

Анаболические стероидные препараты усиливают синтез белка, повышают уровень эндогенного соматотропина и тем самым стимулируют рост.

Лечение рекомендуется начинать с минимальных эффективных доз и постепенно повышать. Наиболее распространенные препараты следующие: неробол (метандростенолон), нероболил (дураболил), ретаболил (дека-дураболил).

Лечение проводится курсами в течение 2-3 месяцев с перерывами 2-3 недели.

Целесообразно начинать лечение сразу после установления диагноза, обычно в возрасте 5-7 лет.

Побочные эффекты развиваются при увеличении рекомендуемых доз или при повышенной чувствительности к препаратам:

- Признаки вирилизации (девочки должны постоянно наблюдаться гинекологом); при появлении признаков вирилизации дозы уменьшаются или даже препараты отменяются вообще; при лечении препаратами продленного действия вирилизация наблюдается значительно реже;

- Явления холестаза, сопровождающиеся интенсивным кожным зудом и желтухой;

- Аллергические реакции.

Лечение анаболическими стероидными препаратами продолжается длительно, в течение многих лет, пока сохраняется их ростовой эффект и остаются открытыми зоны роста (до 16-18 лет и даже дольше).

4. Коррекция полового развития в пубертатном периоде и заместительная терапия половыми гормонами в постпубертатном периоде.

Коррекцию полового развития у мальчиков начинают в позднем пубертатном периоде (не ранее 15-16 лет, иногда позже), обычно тогда, когда практически исчерпаны возможности стимуляции роста. Раннее начало лечения с целью стимуляции полового развития может вызвать преждевременное закрытие зон роста.

Мальчикам назначается хорионический гонадотропин (прегнил, профази). Препарат стимулирует клетки Лейдига, увеличивает секрецию тестостерона, что ускоряет половое развитие и стимулирует рост (за счет анаболического влияния самого тестостерона). Применяется препарат внутримышечно по 1000-1500 ЕД 1-2 раза в неделю в течение 2 месяцев, 2-3 курса в год.

Девочкам старше 16 лет назначается лечение малыми дозами эстрогенов для имитации нормального полового цикла. Лечение про-

водят в течение 3 недель каждого месяца с последующим перерывом. Во вторую фазу цикла с 3-й недели назначается хорионический гонадотропин в дозе 1000-1500 ЕД 3-5 раза в неделю или препараты гестагенного действия (прегнин, прогестерон).

Только после закрытия зон роста начинается заместительная терапия половыми гормонами. Это обеспечивает половое развитие, близкое к нормальному, формирование вторичных половых признаков, удовлетворительные половые способности.

Лицам мужского пола рекомендуется лечение препаратами тестостерона пролонгированного действия (сустанон-250, омнадрен-250 по 1 мл внутримышечно 1 раз в месяц; тестэнат по 100 мг 1 раз в 10 дней).

Лицам женского пола назначается циклическая эстроген-прогестероновая терапия. Лечение проводится под наблюдением гинеколога до наступления климакса.

5. Заместительная терапия тиреоидными препаратами при вторичном гипотиреозе.

Нередко у больных гипофизарным нанизмом имеет место дефицит тиреотропной функции гипофиза, что приводит к развитию вторичного гипотиреоза. Чрезвычайно важно своевременно выявить его и назначить заместительную терапию тиреоидными препаратами (тироксин, тиреотом), так как недостаток тиреоидных гормонов снижает терапевтическую эффективность соматотропина.

НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет- заболевание, обусловленное абсолютной (выпадение секреции антидиуретического гормона гипоталамуса) или относительной недостаточностью АДГ (нечувствительность к нему эпителия почечных канальцев).

Антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) вырабатывается клетками супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса и транспортируется по аксонам нейрогипофизарного тракта в заднюю долю гипофиза, откуда поступает в кровь. Точкой приложения действия АДГ являются дистальные отделы канальцев почек, где под его влиянием повышается проницаемость клеточных мембран для воды, что приводит к увеличению реабсорбции воды и уменьшению диуреза. Внутриклеточным медиатором АДГ является цАМФ.

АДГ является основным веществом, регулирующим осмолярность (осмотическое давление) жидкостей организма, он оказывает

также сосудосуживающее действие. В головном мозге имеются специфические осморцепторы, реагирующие на колебания осмотического давления крови либо повышением, либо снижением секреции АДГ.

На секрецию АДГ оказывают регулирующее влияние многочисленные факторы. Инактивируется АДГ в печени и почках.

Этиология.

При несахарном диабете может быть абсолютная или относительная недостаточность АДГ.

При абсолютной недостаточности АДГ снижена или отсутствует секреция этого гормона в гипоталамусе. При относительной недостаточности АДГ его секреция в ядрах гипоталамуса не снижена, но отмечается нечувствительность к нему дистальных почечных канальцев или повышенное его разрушение в печени.

Патогенез.

Недостаточность АДГ вызывает снижение реабсорбции воды в дистальном отделе почечного нефрона и выделение большого количества неконцентрированной мочи.

Полиурия приводит к общей дегидратации (дефициту внутриклеточной и внутрисосудистой жидкости); развивается гиперосмолярность плазмы, что раздражает осморцепторы гипоталамуса; возникает жажда.

Полиурия, обезвоживание, жажда - основные проявления дефицита АДГ.

Клиническая картина.

Несахарным диабетом болеют одинаково часто мужчины и женщины в любом возрасте, но чаще в 20-40 лет. При врожденных формах заболевание проявляется у детей с первых месяцев жизни. Несахарный диабет возникает остро и затем принимает хроническое течение.

Основные симптомы заболевания следующие:

- Жажда (кол-во выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 15 л в сутки);
- Обильное, учащенное мочеиспускание (полиурия);
- Общая дегидратация (сухость кожи и слизистых оболочек, сухость во рту, уменьшение слюно- и потоотделения);
- Изменение функции желудочно-кишечного тракта (растяжение желудка из-за постоянной перегрузки водой, хронический га-

стрил со снижением секреторной функцией; хронический колит, запоры);

- Нарушение половых функций (нарушение менструальной функции у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин);
- Отставание детей в росте, физическом и половом развитии;
- Психоземotionalные нарушения - головные боли, бессоница, эмоциональная лабильность; дети становятся плаксивыми, раздражительными;
- В случае невосполнения потерь жидкости (отсутствие воды, поражение центра жажды в гипоталамусе) наступает резко выраженная дегидратация (резкая слабость, головные боли, тошнота, рвота, лихорадка, судороги, психомоторное возбуждение, тахикардия, коллапс, сгущение крови, повышение уровня мочевины, креатинина)

Степень выраженности клиники несахарного диабета зависит от степени недостаточности продукции АДГ. При маловыраженном дефиците АДГ клиника заболевания может быть слабо выраженной.

Данные лабораторных исследований.

1. ОАК: без существенных изменений. При выраженной дегидратации - сгущение крови (эритроцитоз, повышение уровня гемоглобина, лейкоцитоз).

2. ОАМ: низкая плотность, колеблющаяся от 1,001 до 1,003-1,004 кг/л.

3. БАК: возможно повышение содержания натрия, гиперосмолярность плазмы (больше 290 мосм/л).

4. Компьютерная и магнитно-резонансная томография головного мозга: возможно выявление опухоли, аденомы гипофиза.

5. Определение содержания в крови АДГ: при абсолютном дефиците-снижение, при относительном- норма или повышение.

Дифференциальный диагноз.

Дифференциальный диагноз несахарного диабета и психогенной жажды проводится на основании следующих признаков.

- Как правило, клиническая картина при психогенной жажде развивается постепенно, после стресса; при несахарном диабете начало острое.

- Проба с лишением жидкости (сухоедением)- проводится в условиях стационара, продолжительность пробы- 6-8 ч. Мочу собирают каждый час, измеряют ее количество и плотность; после каждого литра выделенной мочи измеряют массу тела. При психогенной жаж-

де лишение жидкости не ухудшает общего состояния больных, количество выделяемой мочи увеличивается, плотность ее нормализуется. При несахарном диабете лишение жидкости ухудшает общее состояние больных, количество выделяемой мочи не уменьшается, плотность ее не повышается, масса тела снижается.

- Проба с внутривенным введением 50 мл 2,5% раствора натрия хлорида в течение 45 мин. Мочу собирают катетером каждые 15 минут. У больных с психогенной жаждой повышение осмотической концентрации плазмы стимулирует секрецию АДГ, количество мочи уменьшается, плотность ее увеличивается. При несахарном диабете объем и плотность мочи не изменяются.

- Проба с мочегонными. Больной принимает внутрь 100 мг гипотиазида. При гипоталамо-гипофизарной форме несахарного диабета наступает парадоксальный эффект- уменьшается полиурия и повышается плотность мочи. При психогенной жажде количество выделяемой мочи увеличивается.

Дифференциальная диагностика несахарного диабета и *сахарного диабета* представлена в главе “Сахарный диабет”.

Кроме того, несахарный диабет следует дифференцировать с полиурией при *ХПН, гиперпаратиреозе, первичном гиперальдостеронизме*. Эти заболевания имеют характерную симптоматику и поэтому легко дифференцируются.

ЛЕЧЕНИЕ НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Лечебная программа при несахарном диабете.

1. Этиологическое лечение.
2. Заместительная терапия препаратами АДГ.
3. Лечение препаратами, стимулирующими секрецию и потенцирующие действие АДГ.
4. Лечение нефрогенного несахарного диабета.
5. Водный режим.

1. Этиологическое лечение.

В ряде случаев возможно полное излечение несахарного диабета при устранении причины, вызвавшей его. Наиболее часто это удается, если несахарный диабет обусловлен поражением гипоталамо-гипофизарной зоны при острых инфекционно-воспалительных процессах. В этом случае назначается лечение антибиотиками, противовоспалительными средствами, производится дегидратация головного мозга.

При гемобластозах проводится цитопластическая терапия, при опухолях гипоталамо-гипофизарной зоны- хирургическое или лучевое лечение, при туберкулезе- специфическая противотуберкулезная терапия, при сифилисе- противосифилитическое лечение.

После проведения этиологического лечения возможно восстановление секреции гипоталамусом антидиуретического гормона.

2. Заместительная терапия.

Основным методом лечения несахарного диабета является заместительная терапия, так как этиологическое лечение возможно далеко не всегда или не всегда успешно. Кроме того, 60-70% всех форм несахарного диабета составляет идиопатическая форма, при которой этиология заболевания остается неизвестной.

В заместительной терапии несахарного диабета применяются следующие препараты:

Адиуретин СД (десмопрессин, дизурин, минурин) - синтетический аналог вазопрессина. Обладает свойством вазопрессина- антидиуретического гормона, выпускается в виде 0,01 % раствора (в 1 мл содержит 0,1 мг препарата) во флаконах по 5 мл с пробками-капельницами.

Препарат закапывается в полость носа по 1-4 капли 2-3 раза в день.

Демопрессин-ацетат- аналог вазопрессина с пролонгированным действием, его закапывают в нос по 5-10 мкг 1-2 раза в сутки. Этот препарат считается лучшим среди всех препаратов антидиуретического гормона.

Заместительная терапия препаратами антидиуретического гормона эффективна при абсолютной недостаточности АДГ (при центральном гипоталамо-гипофизарном несахарном диабете).

3. Лечение препаратами, стимулирующими секрецию и потенцирующими действие АДГ.

Препараты этой группы эффективны при сохраненной, но сниженной секреции АДГ. Назначение этих средств приводит к некоторому повышению секреции АДГ и, кроме того, потенцированию его действия (т.е. повышению чувствительности канальцев почек к действию АДГ).

Хлорпропамид- пероральное гипогликемизирующее средство. Препарат применяется внутрь по 0,125-0,25 г 1-2 раза в день, особен-

но при сочетании несахарного и сахарного диабета. Терапевтический эффект проявляется после 3-4 дней лечения.

При нефрогенной форме несахарного диабета хлорпропамид неэффективен.

Карбамазепин (тегретол) - производное иминостильбена, обладает противосудорожным (тимолептическим) и нормотимическим действием. Эффективен также при несахарном диабете. Для лечения несахарного диабета назначается в дозе 200 мг 2-3 раза в день.

4. Лечение нефрогенной формы несахарного диабета.

Нефрогенный несахарный диабет характеризуется снижением или отсутствием чувствительности рецепторов почечных канальцев к антидиуретическому гормону, при этой форме заболевания сохраняется нормальная секреция гормона.

Мочегонные средства тиазидовой группы - вызывают парадоксальный эффект при несахарном диабете. Они снижают клубочковую фильтрацию и экскрецию натрия, уменьшают количество выделяемой мочи на 50-60%. Механизм положительного терапевтического действия этой группы средств при несахарном диабете окончательно неизвестен. Возможно, снижение диуреза при лечении тиазидовыми мочегонными средствами связано с уменьшением поступления фильтрата в разводящие сегменты нефрона и ростом осмотического давления в сосочках почек, усилением реабсорбции воды в дистальных канальцах.

Наиболее часто применяется *гипотиазид* в суточной дозе 25-100 мг. Эффект гипотиазида наблюдается не у всех больных, со временем ослабевает, но усиливается при ограничении в диете поваренной соли, а также при сочетании с анаболическими средствами (неробол по 0,005 г 2 раза в сутки).

При лечении гипотиазидом возможны снижение АД крови и развитие гипокалиемии.

Диметилхлортетрациклин - снижает диурез при несахарном диабете, механизм антидиуретического действия неизвестен.

5. Водный режим.

Больному несахарным диабетом рекомендуется свободный водный режим. Ограничение количества употребляемой жидкости приводит к выраженному обезвоживанию организма (в связи с продолжающимся обильным диурезом) и резкому ухудшению состояния больного.

ГИПОПИТУИТАРНЫЙ СИНДРОМ

Гипопитуитарный синдром (*пангипопитуитарный*)- синдром поражения гипоталамо-гипофизарной системы с выпадением функции гипофиза и недостаточностью периферических эндокринных желез.

Гипопитуитарный синдром включает два заболевания: болезнь Симмондса и болезнь Шиена.

Болезнь Симмондса-тяжелая степень гипоталамо-гипофизарной недостаточности, обусловленная некрозом гипофиза и проявляющаяся кахексией и полиэндокринной недостаточностью. Болеют преимущественно женщины, но заболевание встречается также и у мужчин.

Болезнь Шиена (послеродовой гипопитуитаризм)- гипоталамо-гипофизарная недостаточность, развивающаяся у женщин в послеродовом периоде в связи с массивной кровопотерей или режесептическим состоянием.

Этиология и патогенез.

1. Основной причиной болезни Шиена является массивная кровопотеря в родах, коллапс, а также тяжелое септическое состояние с развитием септической эмболии в сосуды портальной системы гипофиза.

Массивная кровопотеря и септическая эмболия приводят к нарушению кровообращения в гипофизе, спазмам сосудов портальной системы гипофиза, гипоксии, некрозу, выпадению функции гипофиза.

Повторные и частые беременности и роды, являясь факторами функционального перенапряжения гипофиза, способствуют развитию пангипопитуитаризма.

2. Болезнь Симмондса развивается как у женщин, так и у мужчин (но значительно чаще у женщин) по следующим причинам:

- Инфекционно-воспалительные процессы с локализацией в области гипоталамо-гипофизарной зоны;
- Нарушение мозгового кровообращения любого генеза с поражением гипоталамо-гипофизарной зоны;
- Черепно-мозговая травма;
- Лучевая терапия гипоталамо-гипофизарной области;
- Хирургические вмешательства в гипоталамо-гипофизарной зоне (гипофизэктомия);
- Первичные и метастатические опухоли;

- Туберкулез, малярия, сифилис, саркоидоз с деструктивными процессами в гипоталамо-гипофизарной зоне;
- Тяжелые кровотечения любой этиологии (желудочнокишечные, маточные, почечные и др.) и многолетнее донорство.
- В ряде случаев причина остается неизвестной (идиопатическая форма).

Патогенез болезней Шиена и Симмондса заключается в полном или частичном выпадении функции гипофиза и развитии недостаточности функций многих эндокринных желез (полигландулярная эндокринная недостаточность) - вторичной гипофункции надпочечников, половых желез, щитовидной железы. При одновременном вовлечении в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза развивается также и несахарный диабет.

У больных с болезнью Шиена симптоматика в ряде случаев может быть выражена незначительно, а иногда наблюдается лишь выпадение какой-либо одной тропной функции аденогипофиза (например, развивается только вторичный гипотиреоз или вторичная надпочечниковая недостаточность).

Клиническая картина.

Пангипопитуитаризм развивается значительно чаще у женщин молодого и среднего возраста (20-40 лет). Клиника заболевания складывается из симптомов полигландулярной эндокринной недостаточности и симптомов поражения нервной системы. Клинические проявления болезней Симмондса и Шиена очень сходны. Однако все же при болезни Симмондса в клинической картине на первый план выступает прогрессирующее похудание, потеря массы тела может составлять 3-6 кг в месяц, что приводит к кахексии (гипофизарная кахексия). Аппетит у больных резко снижен, иногда отсутствует и больные употребляют пищи очень мало или отказываются от еды совсем.

Истощение при болезни Симмондса равномерное, наблюдается тотальное исчезновение подкожно-жирового слоя. При болезни Шиена похудание выражено в значительно меньшей степени, а состояние кахексии бывает гораздо реже, чем при болезни Симмондса.

Чрезвычайно характерен внешний вид больных с синдромом пангипопитуитаризма. Кожа сухая, шелушащаяся, сморщенная, имеет бледно-желтоватую восковую окраску. Рано и быстро седеют волосы, лицо становится морщинистым, разрушаются и выпадают зубы. Быст-

ро развивается выраженная общая слабость, апатия, адинамия, частые обморочные состояния, коллапсы.

Симптоматика выпадения тропных функций гипофиза проявляется следующим образом:

1. *Дефицит продукции пролактина.* В послеродовом периоде прекращается или резко снижается продукция молока (агалактия) и женщина не может кормить ребенка грудью. Дефицит пролактина способствует также атрофии молочных желез.

2. *Уменьшение продукции тиреотропина.* У больных развивается симптоматика вторичного гипотиреоза, появляются сонливость, вялость, зябкость, снижается память, умственная и физическая активность, появляются запоры. Кожа становится сухой, шелушащейся, холодной, бледно-желтой, температура тела снижается, волосы выпадают (нередко имеет место синдром тотальной алопеции - выпадение волос на всех участках тела). Появляются брадикардия, глухость тонов сердца; эхокардиография выявляет накопление жидкости в полости перикарда.

3. *Уменьшение секреции гонадотропинов.* Развивается вторичный гипогонадизм, исчезают вторичные половые признаки, наружные и внутренние половые органы постепенно атрофируются. У женщин рано и быстро исчезают менструации, грудные железы резко уменьшаются в объеме и атрофируются. У мужчин перестают расти усы и борода, атрофируются яички, предстательная железа, семенные пузырьки, резко уменьшаются размеры полового члена. Возникает олигозооспермия. Исчезают половое влечение, эрекция, развивается тяжелая импотенция.

4. *Уменьшение секреции кортикотропина.* Развивается вторичная надпочечниковая недостаточность, которая проявляется резко выраженной артериальной гипотензией, обморочными состояниями, развитием гипогликемии (иногда вплоть до гипогликемической комы). Гипокортицизм способствует также анорексии, при тяжелой степени гипокортицизма возможны боли в животе неопределенной локализации, тошнота, рвота, появляется выраженная диарея. Гипокортицизм способствует развитию атрофического гастрита, энтерита.

5. *Уменьшение секреции соматотропина.* У больных снижается синтез белка, наступает прогрессирующая атрофия скелетных мышц и внутренних органов. Дефицит соматотропина способствует также падению массы тела, развитию ипохондрии и даже депрессии.

6. *Выпадение продукции антидиуретического гормона* приводит к развитию несахарного диабета.

Синдром пангипопитуитаризма проявляется также декальцинацией костей, остеопорозом.

Дисфункция гипоталамуса проявляется гипотермией, иногда субфебрилитетом, вегетативными кризами с гипогликемией, ознобоподобным тремором, резким падением артериального давления.

При пангипопитуитаризме наблюдаются симптомы поражения нервной системы различной степени выраженности:

- Полиневриты, полирадикулоневриты;
- При наличии опухоли гипофиза или гипоталамуса- признаки повышенного внутричерепного давления, головные боли, снижение остроты и ограничение полей зрения.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

1. ОАК: анемия, лейкопения, нейтропения, иногда лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

2. ОАМ: снижение плотности мочи, нередко полиурия.

3. БАК: снижение содержания общего белка, альбумина, глюкозы, кальция, натрия, хлоридов, возможно повышение содержания калия.

4. Исследование гормонального статуса: снижение содержания в крови тиреотропина, кортикотропина, соматотропина, гонадотропинов, пролактина, эстрадиола, тестостерона, антидиуретического гормона, кортизола, Т₃, Т₄.

5. УЗИ надпочечников, щитовидной железы, яичников и матки: определяется уменьшение размеров этих органов.

6. Компьютерная томография головного мозга выявляет наличие опухоли или уменьшение размеров гипофиза.

7. Нейроофтальмологическое исследование: снижение остроты и ограничение полей зрения при наличии опухоли гипофиза.

Дифференциальный анализ.

Наиболее часто синдром пангипопитуитаризма приходится дифференцировать с неврогенной анорексией и истощением на фоне злокачественных новообразований.

Гипопитуитарные криз и кома.

Гипопитуитарный криз- крайне тяжелая степень гипопитуитарной недостаточности, характеризующаяся резчайшим обострением ее клинической и лабораторной симптоматики.

При позднем распознавании гипопитуитарного криза и несвоевременном оказании помощи больной теряет сознание, развивается гипопитуитарная кома.

Этиология.

Гипопитуитарный криз (кома) развивается у лиц, страдающих гипоталамо-гипофизарной недостаточностью. Развитию гипопитуитарного криза и комы способствуют следующие факторы:

- Поздняя диагностика гипопитуитаризма и отсутствие заместительной терапии;
- Прекращение заместительной гормональной терапии;
- Физическая травма;
- Психоэмоциональные стрессовые ситуации;
- Интенсивное физическое напряжение;
- Присоединение инфекционно-воспалительных процессов (пневмоний и др.);
- Оперативные вмешательства, особенно длительные и обширные, без соответствующей предоперационной подготовки;
- Переохлаждение;
- Необоснованное применение наркотиков, снотворных средств, инсулина;
- Кровоизлияние в опухоль гипофиза или инфаркт опухоли гипофиза (в этом случае гипопитуитарный криз развивается остро, внезапно).

Патогенез.

Патогенез гипопитуитарного криза и комы заключается в резком усилении дефицита гормонов щитовидной железы и коры надпочечников, вследствие чего у больного не развиваются оптимальные адаптационные реакции в ответ на перечисленные этиологические факторы, которые являются своего рода выраженными стрессовыми воздействиями.

Определяющими степень тяжести гипопитуитарного криза являются глюкокортикоидная и тиреоидная недостаточность, однако и дефицит других гормонов, перечисленных выше, также оказывает значительное влияние, усугубляя течение криза.

Клиническая картина.

Как правило, гипопитуитарный криз развивается постепенно, в течение нескольких дней (острое, внезапное развитие криза бывает в случае кровоизлияния в аденому гипофиза).

У больных постепенно нарастает выраженная слабость, они жалуются на отсутствие аппетита (возможно даже отвращение к пище), тошноту, нередко рвоту, сонливость, головокружение.

Больные становятся вялыми, адинамичными, безучастными к окружающему, предпочитают почти полный день пребывать в постели, нарастает мышечная слабость, больному трудно обслуживать себя. Наконец, в состоянии криза наступает полная прострация.

Больной истощен, кожа бледна (при развитии гипотиреоза может иметь бледно-желтую окраску), сухая, холодная. Температура тела снижена. Однако при сопутствующих инфекционно-воспалительных процессах температура тела может повышаться. Вторичные половые признаки отсутствуют.

Артериальное давление резко снижено, вплоть до коллапса. Тоны сердца глухие, нередко прослушивается экстрасистолическая аритмия.

Дыхание редкое, в прекоматозном и коматозном состоянии возможно появление дыхания Чейн-Стокса или Биотта.

Лабораторные данные.

1. ОАК: анемия, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.
2. БАК выявляет гипогликемию, гипохлоремию, гипонатриемию, иногда- гипокальциемию, гиперкалиемию, гипопропротеинемию, увеличение уровня креатинина, мочевины.
3. Содержание АКТГ, ТТГ, Т₃, Т₄, кортизола резко снижено.
4. ОАМ: возможно появление белка, цилиндров.

Инструментальные исследования.

Учитывая тяжесть состояния больных, выполнить инструментальное исследование в полном объеме невозможно. Наиболее доступны ЭКГ, УЗИ.

Классификация.

Условно, в зависимости от преобладания определенной симптоматики, можно выделить следующие варианты.

1. Гипотиреоидный (преобладают сонливость, гипотермия, брадикардия, упорные запоры, сухость и шелушение кожи).

2. Гипогликемический (чувство голода, психическое и двигательное возбуждение, судороги, резкое снижение уровня глюкозы в крови, влажность кожи, широкие зрачки).

3. Гипотонический (преобладание надпочечниковой недостаточности) с выраженной артериальной гипотензией, обезвоживанием, рвотой, болями в животе, гипонатриемией, гипохлоремией, гипогликемией, гиперкалиемией, снижением уровня кортизола в крови.

4. Смешанный, наиболее частый, обычно сочетающий выраженные признаки гипотиреоидной и надпочечниковой недостаточности.

Лечение гипопитуитаризма.

Лечебная программа при гипопитуитаризма.

1. Этиологическое лечение.
2. Лечебное питание.
3. Заместительная гормональная терапия.
4. Лечение анаболическими средствами.
5. Симптоматическое лечение.

1. Этиологическое лечение.

В некоторых случаях гипопитуитаризма возможно этиологическое лечение, что может улучшить течение синдрома гипоталамо-гипофизарной недостаточности, если еще не произошел полный некроз аденогипофиза.

Опухоль гипоталамо-гипофизарной зоны подлежит хирургическому или лучевому лечению.

При гипопитуитаризме, вызванном инфекционно-воспалительным процессом, проводится противовоспалительная, рассасывающая, дегидратационная терапия.

Однако в большинстве случаев этиологическое лечение не решает проблемы пангипопитуитаризма.

2. Лечебное питание.

При гипопитуитаризме имеет место значительное похудание больных вплоть до тяжелого истощения. Поэтому необходимо обеспечить высококалорийное питание с достаточным содержанием животного белка, жиров, углеводов, витаминов, микроэлементов. Питание

должно быть дробным (больные не могут принять много пищи за один раз), частым. Целесообразно проводить также парентеральное питание (внутривенное капельное введение препаратов аминокислот, нативной плазмы, альбумина, растворов глюкозы, жировых эмульсий- интралипида, липофундина).

3. Заместительная гормональная терапия.

Основой лечения пангипопитуитаризма является пожизненная заместительная гормональная терапия. Применяются препараты, содержащие гормоны периферических эндокринных желез, недостающие тропные гормоны гипофиза применяются реже.

Лечение начинают прежде всего с применения *препаратов коры надпочечников*, обычно внутрь, но при тяжелом течении заболевания их применяют парентерально.

Обычно применяют кортизон (25-75мг в сутки) или преднизолон (5-15 мг в сутки). При необходимости дополнительно назначаются минералокортикоидные препараты- *ДОКСА* в виде таблеток под язык по 5 мг 1-2 раза в день или *кортинеф* в таблетках по 0,1 мг по ½-1 таблетке в день.

Через несколько дней после начала заместительной кортикостероидной терапии начинают заместительную тиреоидную терапию.

Для компенсации недостаточности функции половых желез у женщин назначаются эстрогены и прогестины, мужчинам назначается лечение мужскими половыми гормонами. Лечение половыми гормонами сочетается с введением гонадотропинов.

С помощью заместительной терапии у женщин искусственно воссоздается менструальный цикл. В начале, в течение 15-20 дней назначаются эстрогены, затем в течение 6 дней- гестагены. После уменьшения атрофических процессов в половых органах применяются гонадотропины.

У мужчин для заместительной терапии наиболее целесообразно применять препараты мужских половых гормонов продленного действия: *сустанон- 250* по 1 мл 1 раз в 3-4 недели.

4. Лечение анаболическими средствами.

Анаболические средства способствуют синтезу белка, увеличению мышечной массы и массы тела, повышают работоспособность. Рекомендуется включать в комплексную терапию гипопитуитаризма анаболические стероидные средства продленного действия- ретаболил

по 1 мл 1 раз в 2 недели (3-4 инъекции), курсы повторяются 3-4 раза в год.

5. Симптоматическое лечение.

Лечение миокардиодистрофии, лечение гепатопротекторами.

При нарушении секреторной функции желудка и внешнесекреторной функции поджелудочной железы назначаются препараты, содержащие пищеварительные ферменты .

Лечение гипопитуитарного криза и комы

Лечебные мероприятия при гипопитуитарном кризе аналогичны таковым при лечении надпочечникового криза и гипотиреоидной комы.

Болезнь Иценко-Кушинга.

Болезнь Иценко-Кушинга- гипоталамо-гипофизарное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией кортикотропина и последующей двухсторонней гиперплазией надпочечников и их гиперфункцией (гиперкортицизмом).

Заболевание чаще встречается у женщин, преимущественно в возрасте 20-50 лет

Синдром гиперкортицизма включает ряд заболеваний, сопровождающихся избыточной секрецией стероидных гормонов корой надпочечников.

Классификация гиперкортицизма.

(Н.И.Марова и соавт., 1992)

1. Эндогенный гиперкортицизм.

Болезнь Иценко-Кушинга гипоталамо-гипофизарного генеза, опухоль гипофиза.

Синдром Иценко-Кушинга - опухоль коры надпочечников (кортикостерома, кортикобластома); юношеская дисплазия коры надпочечников- заболевание первично-надпочечникового генеза.

АКТГ-эктопированный синдром- опухоли бронхов, поджелудочной железы, тимуса, печени, кишечника, яичников, секретирующие АКТГ или кортикотропин-рилизинг-гормон (кортиколиберин)или подобные субстанции.

2. Экзогенный гиперкортицизм.

Длительное введение синтетических кортикостероидов- ятрогенный синдром Иценко-Кушинга.

3. Функциональный гиперкортицизм.

Пубертатно-юношеский диспитуитаризм (юношеский гипоталамический синдром).

- Гипоталамический синдром.
- Беременность.
- Ожирение.
- Сахарный диабет.
- Алкоголизм.
- Заболевание печени.

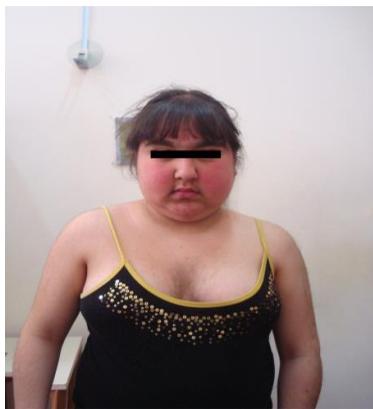
Этиология.

Этиология окончательно не установлена. Предрасполагающими факторами являются черепно-мозговые травмы, сотрясение головного мозга, энцефалиты, арахноидиты, роды и беременность.

В большинстве случаев при болезни Иценко-Кушинга имеется базофильная аденома гипофиза. Среди всех аденом гипофиза 90% составляют микроаденомы, 10% - макроаденомы. У некоторых больных аденома гипофиза не выявляется, а имеется лишь гиперплазия базофильных клеток гипофиза, продуцирующих кортикотропин.

Патогенез.

В основе патогенеза болезни Иценко-Кушинга лежит ослабление нейромедиаторного гипоталамического контроля за секрецией кортиколиберина (снижение дофаминергической и повышение серотонинергической активности).



В результате нарушаются суточный ритм секреции кортиколиберина и механизм обратной регуляции его продукции. Секреция кортиколиберина становится повышенной постоянно, что вызывает гиперсекрецию кортикотропина передней долей гипофиза. Это приводит к развитию аденомы или гиперплазии гипофиза. Гиперсекреция кортикотропина вызывает

двустороннюю гиперплазию коры надпочечников и повышение секреции кортикостероидных гормонов. Таким образом, развивается гиперкортицизм, обуславливающий развитие всей клинической симптоматики.

Клиническая картина.

1. Жалобы при болезни Иценко-Кушинга весьма характерны:

- Изменение внешности;
- Развитие ожирения;
- Выраженная общая и мышечная слабость;
- Появление красных полос растяжения на коже живота, груди, бедер;
- Сухость кожи;
- Выпадение волос на голове;
- Избыточное оволосение на лице и теле;
- Снижение либидо и потенции у мужчин;
- Нарушение менструального цикла у женщин;
- Боли в костях позвоночника;
- Нарушение сна, головные боли;
- Жажда (при развитии сахарного диабета).

2. Данные *осмотра* имеют большое диагностическое значение. Патогномоничны следующие проявления заболевания:

- Диспластическое перераспределение подкожной жировой клетчатки с избыточным отложением в области плечевого пояса, груди, живота, шейного отдела позвоночника (“климактерический горбик”), лица (“лунообразное” круглое лицо), при этом руки и ноги остаются относительно тонкими, ягодицы- уплощенными;
- Сухость, истонченность, “мраморность” кожи, гнойничковые высыпания различной локализации;
- Лицо багрово-красное, у женщин отмечается избыточный рост волос на лице (“усы”, “борода”, “бакенбарды”), угревая и гнойничковая сыпь;
- Стрии- широкие полосы растяжения красновато-фиолетового, багрового цвета в подмышечных впадинах, в области грудных желез, бедер, нижних и боковых отделов живота;
- Петехии и кровоподтеки на коже плеч, предплечий, на передней поверхности голеней;
- Выпадение волос на голове у женщин и мужчин; избыточный рост волос у женщин в области бедер, голеней;
- Уменьшение выраженности вторичных половых признаков у мужчин;
- Гинекомастия у мужчин;

- Снижение тонуса и силы мышц, их атрофия.

Изложенная симптоматика, выявляемая при осмотре, обусловлена избытком глюкокортикоидных гормонов и их катаболическим эффектом, что выражается в атрофии кожи и мышц. Гипертрихоз у женщин в области лица, голеней, бедер и выпадение волос на голове обусловлены избытком андрогенов надпочечникового происхождения.

3. *Состояние сердечно-сосудистой системы.* Избыток глюкокортикоидов, гипернатриемия способствуют развитию артериальной гипертензии (АД может колебаться от 150/110 до 240/160 мм рт. ст.). После наложения манжетки тонометра появляются петехии. Артериальная гипертензия вызывает головные боли, головокружение, снижение зрения, гипертрофию левого желудочка.

4. *Состояние системы органов дыхания.* Больные предрасположены к развитию бронхита, пневмонии в связи со снижением активности иммунной системы (вторичный иммунодефицит).

5. *Состояние системы органов пищеварения.* У больных часто наблюдаются гингивит, кариес, развивается хронический гастрит с повышением секреторной функции, возможно развитие “стероидных” язв желудка и 12-перстной кишки. При тяжелой форме заболевания возможно увеличение печени и изменение ее функциональной способности.

6. *Состояние мочевыделительной системы.* Возможно развитие мочекаменной болезни, отхождение мелких конкрементов при мочеиспускании. Появление мочекаменной болезни обусловлено гиперкальциемией и кальциурией (в связи с нарушением баланса кальцийрегулирующих гормонов в крови и остеопорозом). В связи с развитием мочекаменной болезни и вторичного иммунодефицита часто возникает хронический пиелонефрит.

7. *Половая система.* У женщин часто развиваются кольпит, гипоплазия матки, наступает аменорея. У мужчин наблюдается гинекомастия, изменение консистенции и уменьшение размеров яичек, предстательной железы, развивается половая слабость. Указанные изменения обусловлены гиперкортицизмом, высоким уровнем кортизола в крови, у женщин- увеличением содержания андрогенов, мужчин- повышением содержания эстрогенов и снижением продукции тестостерона.

8. *Костно-суставная система.* Основным характерным признаком поражения костно-суставной системы является стероидный остеопороз. В первую очередь поражается позвоночник, что проявляется болями, патологическими переломами, снижением роста. Характерны также боли в других костях и суставах.

Лабораторные данные.

1. ОАК: повышение уровня гемоглобина, эритроцитоз, лейкоцитоз преимущественно за счет увеличения количества сегментоядерных нейтрофилов, лимфопения, эозинопения, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ.

2. ОАМ: реакция чаще щелочная, глюкозурия, протеинурия, лейкоцитурия.

3. БАК: гипокалиемия, гипернатриемия, умеренная гиперхолестеринемия, повышение уровня общего и ионизированного кальция, активности щелочной фосфатазы, аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, повышение содержания β -липопротеинов, триглицеридов, высокий протромбиновый индекс, снижение общего количества белка, гиперфосфатемия.

Данные исследования уровня гормонов в крови:

- Гипоталамо-гипофизарная система: повышение секреции кортиколиберина, эндорфинов, кортикотропина, меланоцитстимулирующего гормона, пролактина, снижение содержания в крови соматотропина, гонадотропинов;

- Гипофизарно-надпочечниковая система: повышение уровня в крови кортикотропина, кортизола, кортикостерона утром (в 7-9 ч) и вечером (в 22-24 ч)- т.е. извращение суточного ритма секреции кортикотропина и кортизола. Содержание альдостерона может быть увеличено. Повышение суточной экскреции с мочой 17- ОКС, 17-КС, де-гидроэпиандростерона;

- Гипофизарно-гонадная система: снижение содержания в крови гонадотропинов, тестостерона у мужчин, эстрадиола – у женщин, повышение содержания тестостерона в крови у женщин;

- Кальцийрегулирующие гормоны- повышение содержания в крови паратгормона, снижение- кальцитонина;

- Функциональные тесты.

“Большая проба” с дексаметазоном – проба Лиддла: препарат принимают по 2 мг через каждые 6 часов в течение 2 суток, определяют суточную экскрецию с мочой свободного кортизола и 17- ОКС

и сравнивают результаты с величинами до пробы. При болезни Иценко-Кушинга экскреция свободного кортизола и 17-ОКС с мочой снижается по сравнению с исходной на 50% и более (принцип обратной связи сохранен при применении дексаметазона в суточной дозе 8 мг; при применении суточной дозы 2 мг подавление не происходит). При кортикостероме (синдроме Иценко-Кушинга) подавление избыточной секреции кортизола не происходит даже при суточной дозе дексаметазона 8мг (кортикостерома обладает способностью к автономной гиперсекреции кортизола) и суточная экскреция 17-ОКС и свободного кортизола не снижается.

Данные инструментальных исследований.

1. ЭКГ: признаки гипокалиемии, гипертрофии миокарда левого желудочка.

2. УЗИ надпочечников: диффузное или диффузно-узловое увеличение надпочечников (более 3 см по высоте).

3. УЗИ почек и органов брюшной полости: признаки хронического пиелонефрита, жирового гепатоза, липоматоза поджелудочной железы, конкременты в почках.

4. Компьютерная и магнитно-резонансная томография надпочечников: диффузная и диффузно-узловатая гиперплазия надпочечников.

5. Радиоиммунное сканирование надпочечников: двустороннее повышение поглощения надпочечниками йод-холестерола.

6. Визуализация гипофиза с помощью краниографии, компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

На краниограмме выявляется остеопороз костей черепа и спинки турецкого седла, признаки внутричерепной гипертензии, у 19-20% больных- увеличение размеров турецкого седла, что свидетельствует об аденоме гипофиза.

С помощью компьютерной и магнитно-резонансной томографии у 60-65% больных выявляется аденома гипофиза, которая в 10% случаев расположена экстраселлярно. Возможно наличие признаков повышения внутричерепного давления.

7. Нейрофтальмологическое исследование: сужение полей зрения (при наличии аденомы гипофиза), явления застоя на глазном дне, гипертоническая ангиопатия.

8. Рентгенологическое исследование костей: остеопороз костей аксиального скелета (у 95% больных), периферических отделов (у

55% больных), асептический некроз головок бедренных костей у отдельных больных. При тяжелой форме болезни - компрессионные переломы тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника.

9. Денситометрия костей - выявляет ранние признаки остеопороза.

Степени тяжести болезни Иценко-Кушинга.

(Н.И. Марова и соавт., 1992)

Легкая степень - наблюдается сочетание 3-4 и более характерных для гиперкортицизма синдромов.

Средняя степень - развиваются почти все проявления заболевания, однако без осложнений со стороны сердечно-сосудистой, костной, иммунной систем.

Тяжелая степень - выраженный синдром гиперкортицизма и наличие осложнений: декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности, выраженного остеопороза, компрессионных переломов тел позвонков, асептического некроза головок бедренных костей, переломов ребер, нагноительных процессов. При наличии стероидного психоза диагностируется тяжелая форма болезни Иценко-Кушинга.

Лечение болезни Иценко-Кушинга

Лечебная программа при болезни Иценко-Кушинга

1. Патогенетическое лечение.

1.1 *Лучевая терапия.*

1.2 *Хирургическое лечение* (трансфеноидальное удаление кортикотропиномы гипофиза, адrenaлэктомия, деструкция надпочечника).

1.3 *Медикаментозная терапия.*

1.3.1 Препараты, подавляющие секрецию кортикотропина.

1.3.2 Препараты, блокирующие биосинтез стероидов в надпочечниках.

2. Симптоматическое лечение гиперкортицизма.

1. Патогенетическое лечение.

1.1. Лучевая терапия.

Из методов лучевой терапии в настоящее время применяют гамма-терапию и протонное облучение гипофиза.

Гамма-терапия применяется как самостоятельный метод лечения и в комбинации с хирургическим и медикаментозным лечением.

Гамма-терапия - облучение гипоталамо-гипофизарной области с помощью гамма-аппарата, в котором источником излучения является

⁶⁰Со. Как самостоятельный метод показана при легкой и нерезко выраженной среднетяжелой формах болезни Иценко-Кушинга.

Эффект от гамма-терапии начинает проявляться через 3-6 месяцев после окончания курса лечения и достигает максимума через 12-24 месяца.

В последние 10-15 лет для лечения болезни Иценко-Кушинга применяется облучение гипофиза узкими пучками тяжелых заряженных частиц высоких энергий. Эти пучки формируются на ускорителях элементарных частиц.

Показанием для лечения протонным облучением гипофиза являются легкая и средняя формы болезни Иценко-Кушинга.

Развитие клинического улучшения или полной ремиссии обычно происходит через 6-8 месяцев, крайний срок наступления ремиссии- 2 года.

Протонотерапию можно применять для лечения болезни Иценко-Кушинга и в том случае, если уже был ранее проведен неэффективный курс рентгено- или гамма- терапии.

1.2 Хирургическое лечение.

1.2.1. Трансфеноидальная аденомэктомия.

Одним из наиболее оптимальных методов лечения болезни Иценко-Кушинга является трансфеноидальная аденомэктомия.

Трансфеноидально удаляются макроаденомы и небольшие аденомы гипофиза. Ремиссия при успешном удалении микроаденомы наступает более, чем в 60% случаев, а по данным Voggan (1988)- в 90% случаев. При этом сохраняется секреция других тропных гормонов, а уровень кортикотропина в крови нормализуется через 6-10 месяцев после операции.

Показанием к трансфеноидальному удалению кортикотропиномы являются легкие и среднетяжелые формы болезни Иценко-Кушинга.

Следует, однако, помнить о том, что если микроаденома гипофиза развилась в результате длительной гиперстимуляции нейрогипоталамических механизмов, контролирующих секрецию кортикотропина, то возможен рецидив болезни после операции.

При наличии макроаденомы гипофиза производится трансфеноидальная аденомэктомия.

1.2.2. Адреналэктомия.

Адреналэктомия при болезни Иценко-Кушинга может быть односторонней или двусторонней.

Односторонняя адреналэктомия не является самостоятельным методом лечения, потому что после удаления одного надпочечника под влиянием продолжительной гиперсекреции кортикотропина начинает еще активнее функционировать оставшийся надпочечник. Поэтому односторонняя адреналэктомия должна сочетаться с облучением гипофиза.

Сочетание лучевой терапии и односторонней адреналэктомии показано при среднетяжелых формах болезни Иценко-Кушинга при отсутствии эффекта от проведенной ранее лучевой терапии. В этом случае одностороннюю адреналэктомию выполняют через год, а при прогрессировании симптоматики болезни Иценко-Кушинга – даже через 6 месяцев после лучевой терапии.

Двусторонняя адреналэктомия показана при тяжелой форме болезни Иценко-Кушинга и прогрессировании осложнений гиперкортицизма. Операция производится в два этапа. На первом этапе удаляют один надпочечник, после заживления операционной раны приступают ко второму этапу- удалению второго надпочечника с аутотрансплантацией участков коры надпочечника в подкожную клетчатку с целью уменьшения дозы заместительной гормональной терапии.

После двусторонней адреналэктомии больным пожизненно назначается заместительная терапия глюко- и минералокортикоидами.

У 33% больных после удаления надпочечников развивается *синдром Нельсона*- рост опухоли гипофиза (вследствие гиперпродукции кортикотропина в условиях отсутствия надпочечников) с гиперпигментацией кожи, слизистых оболочек и хронической надпочечниковой недостаточностью.

1.2.3. Деструкция надпочечников.

Деструкция надпочечников при болезни Иценко-Кушинга заключается в разрушении гиперплазированного надпочечника (апоплексии) путем введения в него контрастного вещества или этанола. Метод применяется только в комплексной терапии (т.е. в сочетании с лучевой или медикаментозной терапией). Эффективность при комбинированной терапии- 50-60%.

1.3. Медикаментозная терапия при болезни Иценко-Кушинга.

Для лечения болезни Иценко-Кушинга используются препараты, подавляющие секрецию гипофизом кортикотропина и функцию коры надпочечников.

1.3.1. Препараты, подавляющие секрецию кортикотропина.

Препараты этой группы, снижая секрецию кортикотропина и улучшая течение болезни Иценко-Кушинга, могут применяться только как дополнение к основным методам лечения.

Парлодел (бромэргокриптин)- агонист дофаминовых рецепторов, тормозит секрецию гормонов аденогипофиза: кортикотропина, соматотропина, пролактина. Препарат применяется при лечении болезни Иценко-Кушинга после лучевой терапии, адреналэктомии и в комбинации с блокаторами стероидогенеза в надпочечниках. Парлодел особенно показан при повышенном уровне пролактина в крови.

Перитол (ципрогептадин)- антисеротониновый препарат, снижает секрецию кортикотропина путем воздействия на серотонинергическую систему. Применяется как вспомогательное средство.

1.3.2. Блокаторы стероидогенеза в надпочечниках.

Блокаторы стероидогенеза в надпочечниках подразделяются на препараты, блокирующие биосинтез кортикостероидов и вызывающие деструкцию клеток коры надпочечников (хлодитан, митотан), и препараты, блокирующие только биосинтез стероидов (мамомит, ориметен, элиптен).

Хлодитан- препарат вызывает дегенерацию и атрофию секреторных клеток коры надпочечников, подавляет секрецию кортикостероидов.

Хлодитан применяется в сочетании с лучевой терапией при средней тяжести гипокортицизма как до, так и после лучевой терапии, а также при среднетяжелой форме заболевания после односторонней адреналэктомии и лучевой терапии.

Хлодитан назначается также для временной нормализации функции коры надпочечников при подготовке тяжелых больных к одно- или двусторонней адреналэктомии. Кроме того, хлодитан применяется при синдроме Иценко-Кушинга в случае неоперабельности злокачественной опухоли.

Препарат назначают в суточной дозе 2-4 г до нормализации функции коры надпочечников, а затем переходят на поддерживающую дозу 1-2 г в сутки в течение 6-12 месяцев.

Аминоглутетимид (мамомит, элиптен)- ингибирует синтез кортикостероидов, в первую очередь кортизола, дает достаточно быстрый эффект.

При лечении блокаторами стероидогенеза целесообразно одновременно принимать гепатопротекторы (эссенциале, карсил).

2.Симптоматическое лечение гиперкортицизма.

2.1. *Гипотензивная терапия.*

2.2 *Лечение стероидной кардиопатии и гипокалиемии.*

2.3. *Лечение стероидного сахарного диабета.*

2.4. *Лечение остеопороза.*

ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.

Гиперпролактинемический синдром- характерный клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие длительного повышения секреции пролактина.

Пролактин- гормон полипептидной природы, продуцируемый аденогипофизом. Он состоит из 199 аминокислот. Установлено, что в крови здоровых людей и больных с гиперпролактинемией присутствуют две формы пролактина: 90% суммарного иммунореактивного пролактина представлено пролактином с молекулярной массой около 23 кД и около 10%- пролактином с молекулярной массой более 100 кД (макропролактин).

В настоящее время установлено, что пролактин секретируется не только в гипофизе. Внегипофизарными источниками пролактина являются:

- Эндометрий
- Клетки иммунной системы (практически все, но преимущественно Т-лимфоциты)

Биологическое действие пролактина у женщин. В женском организме пролактин осуществляет следующие функции:

- Стимулирует рост молочных желез (вместе с эстрогенами, а во время беременности вместе с хорионическим соматомаммотропным или плацентарным лактогеном);
- Стимулирует образование молока в молочных железах;
- Поддерживает существование желтого тела и образование им прогестерона;
- Регулирует секрецию надпочечниковых андрогенов (стимулирует их продукцию);

- Оказывает отчетливое влияние на поведение, стимулирует родительские реакции, материнский инстинкт (синдром “материнской любви”);

- Способствует росту сальных желез и внутренних органов.

Биологические эффекты пролактина в мужском организме:

- Потенцирует действие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов на поддержание сперматогенеза;

- Усиливает обменные процессы в яичках и увеличивает их массу;

- Усиливает образование энергии и метаболические процессы в сперматозоидах, регулируя таким образом подвижность сперматозоидов и сперматогенез;

- Стимулирует образование секрета предстательной железы;

- Предстательная железа выделяет пролактин, содержание которого в эякуляте выше чем в крови;

- Путем взаимодействия с рецепторами к пролактину в клетках Лейдига регулирует в них синтез тестостерона.

Кроме указанных, пролактину присущи также *метаболические эффекты*:

- Стимулирует анаболические реакции;

- Обладает жиромобилизирующим эффектом (стимулирует распад жиров до неэстерифицированных жирных кислот и триглицеридов);

- Увеличение образования хондроитинсульфата в хрящах;

- Повышает образование соматомедина в печени;

- Стимулирует β_1 - адренорецепторы миокарда.

Регуляция секреции пролактина. Секреция пролактина регулируется гипоталамусом с помощью дофамина. Нейроны гипоталамуса вырабатывают дофамин, который поступает в портальную систему гипофиза, доставляется в переднюю долю и здесь оказывает ингибирующее влияние на лактофоры, тормозя секрецию пролактина. При высокой секреции пролактина стимулируется продукция в гипоталамусе дофамина и секреция пролактина снижается. При снижении содержания пролактина в крови продукция дофамина в гипоталамусе уменьшается, ингибирующее его влияние на аденогипофиз снижается, продукция пролактина увеличивается. Таким образом, регуляция образования пролактина осуществляется по принципу обратной связи.

Кроме того, предполагается существование в гипоталамусе пролактолиберина, стимулирующего секрецию пролактина, и пролактостатина, стимулирующего продукцию пролактина аденогипофизом. Считается, что пролактостатином является дофамин. Продукцию пролактина стимулируют также тиреолиберин и вазоактивный интестинальный полипептид.

Секрецию пролактина стимулируют также беременность, лактация, сон, стрессовые ситуации, раздражение соска молочных желез, эстрогены, гипогликемия, некоторые лекарственные вещества (церукал, резерпин и др.).

Пролактин имеет суточный ритм секреции, описано около 14 пиков его секреции, наибольшая секреция наблюдается с 2 ч ночи до 6 ч утра, в 13 ч и с 15 до 16-17 ч. Особенно большая секреция пролактина наблюдается во время ночного сна.

Патогенез.

В основе первичного синдрома гиперпролактинемии лежит снижение или отсутствие ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию пролактина, что приводит вначале к гиперплазии пролактофоров аденогипофиза, а затем к развитию микро- и макропролактином гипофиза.

Патогенез вторичных гиперпролактинемий различен в зависимости от этиологических факторов. При первичном гипотиреозе увеличивается секреция тиреолиберина, что приводит к гиперпродукции пролактина. При врожденной гиперплазии коры надпочечников и поликистозе яичников накапливаются предшественники андрогенов, что стимулирует синтез пролактина. Гиперэстрогемия, возникающая при эстрогенпродуцирующих опухолях, болезнях печени, приеме пероральных контрацептивов также стимулирует секрецию пролактина. Применение трициклических нейролептиков, сульпирида, резерпина и других препаратов истощает запасы катехоламинов, прежде всего дофамина в центральной нервной системе, что приводит к гиперсекреции пролактина.

Хроническая гиперпролактинемия нарушает циклическое выделение гонадотропинов, уменьшает частоту и амплитуду пиков секреции лютеинизирующего гормона, ингибирует действие гонадотропинов на половые железы, что вызывает развитие синдрома гипогонадизма.

Клиническая картина.

1. Нарушение менструального цикла в виде следующих вариантов :

- Отсутствие первой менструации;
- Недостаточность функции желтого тела;
- Укороченная лютеиновая фаза;
- Ановуляторные циклы;
- Опсоменорея;
- Олигоменорея;
- Аменорея;
- Менометроррагия (наблюдается редко, иногда предшествует наступлению аменореи).

2. Бесплодие, как первичное, так и вторичное.

3. Выделение из молочных желез(галакторея) различной степени выраженности.

Степень галактореи оценивают следующим образом:

- ± непостоянная галакторея;
- + единичные капли при надавливании;
- ++ струя или обильные капли при несильном надавливании;
- +++ спонтанное отделение молока.

Иногда галакторея отсутствует даже при выраженной гиперпролактинемии.

4. Головные боли, головокружения, приступы мигрени возможны как при наличии аденомы, так и при ее отсутствии

5. При макропролактиноме возможно снижение остроты и ограничение полей зрения в связи со сдавлением перекреста зрительных нервов, однако это бывает нечасто.

6. Нарушение половой функции. У большинства женщин снижено либидо, отсутствует оргазм, наблюдается фригидность.

7. У 60% больных отмечается ожирение, возможен избыточный рост волос на лице, вокруг сосков, по белой линии живота.

8. Гинекологическое исследование выявляет гипоплазию матки, отсутствие симптомов “зрачка” и “натяжения” слизи.

Следует обратить внимание на то, что возможны случаи гиперпролактинемии без клинических проявлений. Это может быть обусловлено высокомолекулярным пулом пролактина, активность которого ниже, чем низкомолекулярного.

Клинические проявления гиперпролактинемии у мужчин.

Наиболее частой причиной гиперпролактинемии у мужчин является макропролактинома.

Основные клинические проявления гиперпролактинемии следующие:

- Отсутствие полового влечения;
- Снижение выраженности или отсутствие спонтанных утренних эрекций;
- Головные боли;
- Гипогонадизм;
- Половой акт не сопровождается эякуляцией и оргазмом;
- Развивается ожирение по женскому типу;
- Бесплодие (в семенной жидкости мало сперматозоидов, они недостаточно активны, неполноценны);
- Истинная гинекомастия наблюдается у 15% больных;
- Галакторея 0 у 0,5% больных.

При развитии синдрома гиперпролактинемии в препубертатном периоде характерны евнухоидизм (высокий рост с непропорционально длинными руками и ногами, широкий таз, ожирение по женскому типу), отсутствие вторичных половых признаков, отсутствие *libidosexualis* (синдром непробуждения *libido*), половое недоразвитие. Яички гипоплазированы, но не настолько, как это бывает при истинном гипогонадизме.

Данные лабораторных и инструментальных исследований.

1. Определение содержания в крови пролактина- основной метод диагностики гиперпролактинемического синдрома.

Содержание пролактина в сыворотке крови здоровых женщин не превышает 20 мг/мл (600 МЕ/л); у мужчин- 13-15 мг/мл (450 МЕ/л).

При синдроме гиперпролактинемии содержание пролактина значительно повышается. При повышении уровня пролактина до 1000 МЕ/л рекомендуется для достоверности 3-5-кратное исследование, при уровне пролактина более 3000 МЕ/л информативно даже однократное определение.

2. Рентгенография черепа.

Обращается внимание на признаки повышения внутричерепного давления (гиперпневматизация пазух основной кости, пальцевые

вдавления, усиление сосудистого рисунка) и состояние турецкого седла.

Нормальные размеры турецкого седла: сагиттальный- 12-15 мм, вертикальный- 8-9 мм. Интактное турецкое седло может наблюдаться при идиопатической гиперпролактинемии или микроаденоме до 2-3 мм в диаметре. При микроаденоме до 10 мм в диаметре наблюдается двухконтурность дна турецкого седла, остеопороз, отклонение спинки при сохраненных размерах турецкого седла. При макроаденомах наблюдается увеличение размеров турецкого седла.

Уменьшение размеров турецкого седла наблюдается при синдроме “пустого” турецкого седла, также вызывающем гиперпролактинемиию.

3.Компьютерная и магнитно-резонансная томография черепа при наличии пролактиномы выявляют изменения плотности гипофиза, увеличение его размеров, отклонение ножки гипофиза, выбухание диафрагмы седла.

Магнитно-резонансная томография головного мозга также является достоверным методом диагностики синдрома “пустого” турецкого седла.

4.Нейроофтальмологическое исследование при наличии макропролактиномы выявляет сужение полей зрения, возможны явления застоя в области соска зрительного нерва.

ЛЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ.

Лечебная программа при синдроме гиперпролактинемии.

1. Этиологическое лечение.
2. Медикаментозная коррекция нарушенной секреции пролактина.
3. Нейрохирургическое лечение.
4. Лучевая терапия.

1.Этиологическое лечение.

В некоторых случаях этиологическое лечение может привести к значительному уменьшению гиперпролактинемии.

Так, лечение воспалительных процессов гипоталамо-гипофизарной зоны (например, базального арахноидита), гипотиреоза, хронической почечной и печеночной недостаточности, устранение эктопической опухоли, гиперпродуцирующей пролактин, прекращение

приема пролактинстимулирующих лекарственных средств (церукала, эглонила, циметидина, ранитидина, стероидных контрацептивов, резерпина, транквилизаторов, антидепрессантов) значительно уменьшают и нередко даже нормализуют уровень пролактина в крови.

Однако этиологическое лечение синдрома гиперпролактинемии не всегда возможно.

2. Медикаментозная коррекция нарушенной секреции пролактина.

Медикаментозная терапия занимает ведущее место в лечении всех форм гиперпролактинемии гипоталамо-гипофизарного происхождения.

Основным препаратом, ингибирующим секрецию пролактина, является *парлодел* (бромэргокриптин, бромэргонабергин)- полусинтетический алкалоид спорыньи. Он является агонистом дофамина и снижает секрецию пролактина.

Начинают лечение парлоделом с дозы 1,25-2,5 мг внутрь с пищей на ночь, затем постепенно увеличивают дозу на 2,5 мг в неделю и доводят ее до 2,5 мг (1 таблетка) 3-4 раза в день, после чего определяют содержание пролактина в крови. Если уровень пролактина в крови остается высоким, необходимо дальнейшее увеличение дозы, не рекомендуется превышение дозы 20 мг в сутки. Однократная доза парлодела ингибирует секрецию пролактина на 12 часов. У женщин с синдромом персистирующей галактореи-аменореи восстанавливается нормальный менструальный цикл на фоне лечения парлоделом, на 4-8 неделе лечения наступает овуляция, способность к деторождению восстанавливается у 75-90% больных. Под влиянием лечения парлоделом уменьшаются выраженность ожирения, головная боль, улучшается эмоциональное состояние, нормализуется рост волос.

У мужчин с гиперпролактинемией под влиянием лечения парлоделом в 80% случаев восстанавливаются половое влечение, потенция, улучшается спермограмма (увеличивается концентрация сперматозоидов, возрастает их подвижность).

Лечение парлоделом следует проводить длительно (в течение многих месяцев и даже лет), потому что прекращение лечения может привести к подъему уровня пролактина и увеличению пролактиномы.

При лечении парлоделом возможны побочные явления: гипотензивный эффект, тошнота, запор, ощущение заложенности носа, голо-

вокружения. В ходе лечения побочные явления постепенно уменьшаются. Если они сохраняются, необходимо снизить дозу препарата.

3. Нейрохирургическое лечение.

Показаниями к нейрохирургическому лечению (удалению пролактиномы) являются:

- Макроаденома (макропролактинома) с прогрессированием нарушения зрения;
- Резистентность к лечению парлоделом (особенно при кистозных пролактиномах);
- Непереносимость парлодела;
- Продолжение роста опухоли на фоне лечения парлоделом.

Для удаления пролактиномы используется трансфеноидальный и транскраниальный доступы.

4. Лучевая терапия.

Из методов лучевой терапии наиболее широко применяется протонотерапия.

Показаниями к лучевой терапии являются:

- Неэффективность медикаментозного и хирургического лечения;
- Рецидив роста пролактиномы после хирургического и медикаментозного лечения (в большинстве случаев это обусловлено множественными аденомами или опухолями с инвазивным ростом);
- Неэффективность медикаментозного лечения и отказ от хирургического лечения либо наличие противопоказаний к нему.

Эффект от лучевой терапии наступает через несколько месяцев. После лучевой терапии необходимо пожизненное наблюдение за больным, так как может развиваться пострадиационная гипофизарная недостаточность спустя много лет после облучения.

Наиболее эффективными методами лечения синдрома гиперпролактинемии, возникшего на фоне пролактиномы, являются комбинированные методы лечения (медикаментозная терапия+операция; операция+лучевая терапия; медикаментозная +лучевая терапия).

Тестовая проверка знаний

1. Причиной нефрогенного несахарного диабета является
 - а) Поражение гипоталамо-гипофизарной области
 - б) Гиперчувствительность клеток дистальных канальцев почек к действию андидиуретического гормона
 - в) Резистентность клеток дистальных канальцев почек к действию андидиуретического гормона
 - г) Недостаточность продукции андидиуретического гормона

2. К гормонам аденогипофиза не относится
 - а) лютеинизирующий гормон
 - б) пролактин
 - в) окситоцин
 - г) гормон роста

3. Для гигантизма характерно:
 1. развивается после периода полового созревания
 2. пропорциональный рост тела
 3. рост выше 190см
 4. гипогликемии
 - а) 1.2 б) 2.3 в) 3.4 г) 1.4

Правильные ответы:

1. в
2. в
3. б

ГЛАВА 2

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

МОРФОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа – непарный орган, расположенный ретроперитонеально и секретирующий пищеварительные ферменты (экзокринная часть) и различные гормоны (эндокринная часть). Эндокринная часть поджелудочной железы представлена островками, которые были описаны в 1869 г. П.Лангергансом. Панкреатические островки (островки Лангерганса) диффузно распределены в экзокринной паренхиме поджелудочной железы, составляют 1-1,5 % от ее общего объема и имеют диаметр от 50 до 400 мкм (диаметр большей части островков 200 мкм). В поджелудочной железе взрослого человека насчитывается от 240-360 тыс. до 2 млн.островков, которые расположены, в основном, в хвосте и теле железы.

Островки Лангерганса представлены следующими типами клеток: α , β , Δ , f, или PP. α -клетки составляют 20-25% клеточного состава островков и являются местом образования глюкагона. Основное количество (75-80%) клеток островка составляют β -клетки, которые служат местом синтеза и депонирования инсулина. Δ -клетки (дельта-клетки) выполняют уникальную (так называемую паракринную) функцию: осуществляют местное действие путем перехода (транспорта) гормонов непосредственно от клетки к клетке. Δ -клетки являются местом образования соматостатина, который угнетает секрецию инсулина и глюкагона у человека и животных. f-клетки являются местом секреции панкреатического полипептида – антагониста холецистокинина. f-клетки, или PP-клетки, локализируются по периферии островков Лангерганса, а также выявляются среди экзокринных и эпителиальных клеток протоков поджелудочной железы.

Помимо основных 4 типов – α , β , Δ и PP клеток в островках поджелудочной железы выявляются клетки, содержащие гастрин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), тиролиберин, соматолиберин. Число этих клеток в островке незначительно, однако при опре-

деленных состояниях они могут служить источником образования аденом, секретирующих в избытке перечисленные гормоны. Это приводит к развитию соответствующей характерной патологии (синдром Золлингера-Эллисона, синдром Вернера-Моррисона, акромегалия).

Глюкагон, секретируемый α -клетками островков Лангерганса, увеличивает гликогенолиз, снижает утилизацию глюкозы и синтез гликогена, повышает глюконеогенез и образование кетонных тел. Суммарным эффектом этих воздействий является увеличение образования и выхода глюкозы из печени. В периферических тканях глюкагон оказывает липолитическое действие, повышая липолиз, снижает липогенез и белковый синтез.

Таким образом, уровень глюкозы в крови в основном поддерживается секрецией инсулина и глюкагона. В период голодания или ограничения приема углеводов уже через 40-48 ч содержание глюкагона в крови возрастает на 50-100% по сравнению с его концентрацией натощак. Эти изменения в секреции глюкагона сопровождаются уменьшением концентрации в крови инсулина.

Инсулин. Инсулин является полипептидом, состоящим из двух цепей, включающих 51 аминокислотный остаток. α -цепь содержит 21 аминокислотный остаток, β -цепь – 30. Обе цепи связаны двумя дисульфидными мостиками через остатки цистеина в положениях В7 и А7, В19 и А20.

Кроме того, в α -цепи имеется еще один дисульфидный мостик, соединяющий остатки цистеина в положениях А6-11.

Инсулины человека и свиньи имеют наиболее близкую структуру и отличаются друг от друга только одной аминокислотой в положении В30.

Инсулин синтезируется β -клетками поджелудочной железы. Ген, контролирующий этот процесс, локализуется на коротком плече 11-й хромосомы. В процессе биосинтеза вначале образуется молекула проинсулина, от которой в дальнейшем отщепляются молекула инсулина и С-пептид. Синтез проинсулина происходит в рибосомах грубой эндоплазматической сети. Доказано, что в процессе биосинтеза вначале образуется препроинсулин, который в микросомах очень быстро превращается в проинсулин, который из цистерн транспортируется в комплекс Гольджи. Период от начала до поступления его в комплекс Гольджи длится около 20 мин. В комплексе Гольджи происходит кон-

версия в инсулин. Это энергозависимая реакция, для осуществления которой требуется 30-60 мин. Инсулин и С-пептид находятся в эквимолярных соотношениях.

В содержимом “созревшей” секреторной гранулы, помимо инсулина и С-пептида (94%), имеются проинсулин и интермедиаты I и II (около 6%), а также ионы цинка. Находящиеся в секреторной грануле 3 белка (инсулин, С-пептид и проинсулин) различаются биологической активностью и длительностью существования. Так, период полураспада инсулина составляет 3-10 мин, С-пептида – около 30 мин, проинсулина – около 20-23 мин. Если принять биологическую активность за 100%, то проинсулин обладает 10% активности, интермедиат I – около 25%, а С -пептид таковой не обладает. Однако в последние годы показано, что применение С-пептида вместе с инсулином для лечения больных, страдающих инсулинозависимым диабетом, приводит к стабилизации сосудистых осложнений диабета и отодвигает появление новых проявлений ангиопатии. В случае нарушения конверсии проинсулина в инсулин (недостаточность соответствующих протеаз) в циркуляцию будет поступать большое количество проинсулина, что может сопровождаться нарушением углеводного обмена различной степени выраженности, вплоть до явного диабета.

Практически во всех тканях организма инсулин влияет на обмен углеводов, жиров, белков и электролитов, увеличивая транспорт глюкозы, белка и других веществ через мембрану клетки. Своё биологическое действие на уровне клетки инсулин осуществляет через соответствующий рецептор.

Основное действие инсулина заключается в усилении транспорта глюкозы через мембрану клетки. Стимуляция инсулином приводит к увеличению скорости поступления глюкозы внутрь клетки в 20-40 раз. Транспорт глюкозы через мембрану клетки осуществляется белками-транспортёрами. Идентифицировано два класса транспортёров глюкозы: Na⁺-глюкозный котранспортёр и пять изоформ собственных транспортёров глюкозы (ГЛЮТ), самым распространённым из которых в организме является ГЛЮТ-4, находящийся в мышечных и жировых клетках.

Большая часть инсулина метаболизируется в печени, причем за один пассаж в ней задерживается 40-60% гормона, поступающего из системы портальной вены.

Около 40% инсулина инактивируется почками. Следует отметить, что при почечной недостаточности поглощение и деградация инсулина почками уменьшаются до 9-10%, поэтому у больных сахарным диабетом при почечной недостаточности потребность в инсулине уменьшается. Роль почек в инаktivации экзогенного инсулина велика, так как, всасываясь из места инъекции, инсулин попадает в большой круг кровоснабжения и почки, а эндогенный инсулин сначала поступает в печень и лишь затем меньшая его часть – в большой круг кровообращения и почки. В почках инсулин фильтруется в клубочках, а в проксимальных канальцах почти полностью реабсорбируется и разрушается протеолитическими ферментами.

Состояние углеводного обмена определяется количеством рецепторов и их способностью связываться с инсулином.

Секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой представляет собой двухфазную реакцию, состоящую из стадии быстрого, раннего высвобождения инсулина, называемую первой фазой секреции (продолжительность ее 1-3 мин), и второй фазы (продолжительность ее до 25-30 мин).

Влияние инсулина на углеводный обмен

Инсулин активирует:

- поступление глюкозы в клетки;
- ключевые ферменты аэробного гликолиза и образование энергии; в ходе метаболизма глюкозы по пути аэробного гликолиза с включением системы тканевого дыхания образуется 38 молекул АТФ из 1 молекулы глюкозы;
- ключевые ферменты пентозо-фосфатного цикла метаболизма глюкозы; в пентозном цикле образуется рибозо-5-фосфат, необходимый для синтеза нуклеиновых кислот, а также НАФД-Н₂, используемый для синтеза стероидных гормонов, холестерина, жиров, жирных кислот, активирования фолиевой кислоты;
- фермент гликогенсинтетазу, с помощью которого из глюкозо-6-фосфата в печени и мышцах синтезируется гликоген.

Инсулин подавляет:

- превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу;
- глюконеогенез;
- распад гликогена (путем торможения активности фермента фосфорилазы, стимулирующей распад гликогена до глюкозы);
- сорбитоловый шунт;

- глюкуронатный путь обмена углеводов;
- синтез гликопротеинов;
- образование гликозилированного гемоглобина и других гликозилированных белков.

Влияние инсулина на белковый обмен

Инсулин активирует:

- биосинтез белка, рибонуклеотидов (АТФ, креатинфосфата), транспорт аминокислот внутрь клетки с последующим их включением в белки;
- синтез циклических нуклеотидов (цАМФ, цГМФ);
- биосинтез цитоплазматических и ядерных нуклеиновых кислот (ДНК, РНК).

Инсулин тормозит:

- распад белков (антикатаболический эффект).

Влияние инсулина на жировой обмен

Инсулин активирует:

- поступление глюкозы в адипоциты;
- образование из глюкозы жирных кислот и глицерофосфата;
- образование глицерина;
- синтез триглицеридов (липогенез).

Инсулин подавляет:

- распад липидов (антилиполитический эффект).

Влияние инсулина на обмен электролитов

Инсулин *активирует* поступление калия в клетку и *угнетает* поглощения натрия клеткой.

Сахарный диабет – клинический синдром хронической гипергликемии и глюкозурии, обусловленный абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью, приводящий к нарушению обмена веществ, поражению сосудов (различные ангиопатии), нейропатии и патологическим изменениям в различных органах и тканях.

Сахарный диабет распространен во всех странах мира. В настоящее время около 7% населения Земли страдает от этой патологии и эта цифра продолжает катастрофически расти, грозя перерасти в глобальную эпидемию. По данным ВОЗ в мире насчитывается более 382 млн. больных диабетом (2014г.), и количество их к 2030 году превысит 435 миллионов. В промышленно развитых странах Америки и Европы

распространенность сахарного диабета составляет 5-6% и имеет тенденцию к дальнейшему повышению, особенно в возрастных группах старше 40 лет.

Выделяют два основных типа сахарного диабета: *СД типа 1* и *СД типа 2*. При СД типа 1 имеет место резко выраженная недостаточность секреции инсулина β -клетками островков Лангерганса (абсолютная инсулиновая недостаточность), больные нуждаются в постоянной, пожизненной терапии инсулином, т.е. являются инсулинзависимыми. При СД типа 2 на первый план выступает недостаточность действия инсулина, развивается резистентность периферических тканей к инсулину (относительная инсулиновая недостаточность).

В соответствии с исследованиями последних лет комитет экспертов ВОЗ по сахарному диабету (1999) рекомендовал классификацию сахарного диабета, которая применяется во всех странах мира.

Классификация

1. Сахарный диабет типа 1 (деструкция β -клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности)

А. Аутоиммунный

В. Идиопатический

2. Сахарный диабет типа 2 (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной инсулиновой недостаточностью до преимущественного секреторного дефекта с инсулиновой резистентностью или без нее).

3. Другие специфические типы диабета

А. Генетические дефекты β -клеточной функции

А) MODY – диабет взрослого типа у молодых

- MODY тип 1 (HNF4 α , 20C0q хромосома),
- MODY тип 2 (Glukinase, 7p хромосома),
- MODY тип 3 (HNF-1 α , 12q хромосома),
- MODY тип 4 (IPF-1, 13 хромосома),
- MODY тип 5 (HNF-1 β , 17q хромосома),

б) митохондриальный диабет, сопровождающийся нейросенсорной тугоухостью

в) другие типы

Б. Генетические дефекты в действии инсулина

- нарушение функции рецепторов,

- инсулинорезистентность типа А,
- лепрехаунизм,
- синдром Робсона-Менденхола,
- липоатрофический диабет,

В. Болезни экзокринной части поджелудочной железы

- хронический и рецидивирующий панкреатит,
- злокачественные опухоли поджелудочной железы,
- кистозный фиброз,
- фиброкалькулезный панкреатит,
- гемохроматоз,
- другие воспалительные и инфильтративные заболевания

Г. Эндокринопатии

а) заболевания, сопровождающиеся снижением синтеза инсулина

- соматостатинома,
- альдостерома,

б) заболевания, сопровождающиеся инсулинорезистентностью и снижением синтеза инсулина`

- акромегалия,
- синдром Кушинга,
- глюкагонома,
- гипертиреоз

Д. Диабет, индуцированный лекарствами или химикалиями

- экзогенные глюкокортикоиды и тиреоидные гормоны,
- вакор, циклоспорин, никотиновая кислота, диазоксид, б-адреноблокаторы, тиазидовые диуретики, альфа-интерферон

Е. Инфекции, которые вызывают воспаление поджелудочной железы и деструкцию б-клеток – краснуха, эпидемический паротит, вирус Коксаки, цитомегаловирус

Ж. Необычные формы иммунно-опосредованного диабета

З. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом,

- Синдром Клайнфельтера,
- Синдром Шерешевского -Тернера,
- Синдром Лоренса-Муна-Бидля,
- Синдром Прадера-Вилли,

- Порфирия,
- Миотоническая дистрофия

4. Гестационный сахарный диабет

Степени тяжести диабета:

1. Легкая (I степень).
2. Средняя (II степень).
3. Тяжелая (III степень).

М.И. Балаболкин по состоянию углеводного обмена выделяет следующие *фазы сахарного диабета*:

- *компенсация* — такое течение СД, когда под влиянием лечения достигнута нормогликемия и аглюкозурия;
- *субкомпенсация* — течение СД, сопровождающееся умеренной гипергликемией (гликемия не более 13.9 ммоль/л), глюкозурией, не превышающей 50 г в сутки и отсутствием ацетонурии.
- *декомпенсация* — течение СД, при котором количество глюкозы в крови превышает 13.9 ммоль/л, а в моче — более 50 г в сутки при наличии различной степени ацетонурии (кетоза).

Острые осложнения диабета (часто как результат неадекватной терапии):

1. Кетоацидотическая кома.
2. Гиперосмолярная кома.
3. Лактацидотическая кома.
4. Гипогликемическая кома

Сахарный диабет типа 1 — аутоиммунное заболевание, развивающееся при наследственной предрасположенности к нему под действием провоцирующих факторов внешней среды (вирусная инфекция, цитотоксические вещества).

Вероятность развития заболевания повышают следующие факторы риска СД типа 1:

- отягощенная по сахарному диабету наследственность;
- аутоиммунные заболевания, в первую очередь эндокринные (аутоиммунный тиреоидит, хроническая недостаточность коры надпочечников);
- вирусные инфекции, вызывающие воспаление островков Лангерганса (инсулит) и поражение β -клеток.

Степень риска СД типа 1 у родственников больных сахарным диабетом

Родственники больных СД типа 1	Риск по СД типа 1
Мужчина - монозиготный близнец больного СД типа 1	30-35%
Потомство супружеской пары, один из родителей болен СД типа 1, другой — СД типа 2	8-10%
Потомство супружеской пары с СД типа 1	23%
Родители больных СД типа 1	1.6%
Дети супружеской пары, если один из родителей болен СД типа 1	5-8%

Этиология. Генетические факторы и маркеры.

СД типа 1 считается полигенным заболеванием, в основе которого лежат по меньшей мере 2 мутантных диабетических гена в 6 хромосоме. Они связаны с HLA-системой (Д-локусом), которая определяет индивидуальный, генетически обусловленный ответ организма и β -клеток на различные антигены.

Предрасположенность к СД типа 1 наиболее часто сочетается со следующими антигенами HLA-системы: DR3, DR4. Они обнаруживаются почти у 95% больных ИЗСД, в то время как в здоровой популяции - у 16%. Генотипы DR2 и DR5, наоборот, рассматриваются как гены-протекторы, защищающие от развития СД типа 1.

В последние годы наибольшее значение, как факторам риска развития СД типа 1, придают антигенам локуса DQ (DQw2, DQw8). Менее значимым, но также в определенной мере предрасполагающим к развитию СД типа 1 является обнаружение HLA-B8 и B₁₅.

В последние годы сформировалось представление о том, что в наследовании СД типа 1, кроме генов HLA-системы (хромосома 6), принимает участие также ген, кодирующий синтез инсулина (хромосома 11); ген, кодирующий синтез тяжелой цепи иммуноглобулинов

(хромосома 14); ген, отвечающий за синтез β -цепи Т-клеточного рецептора (хромосома 7) и др.

У лиц с наличием генетической предрасположенности к СД типа 1 изменена реакция на факторы окружающей среды. У них ослаблен противовирусный иммунитет и они чрезвычайно подвержены цитотоксическому повреждению β -клеток вирусами и химическими агентами.

Вирусная инфекция может являться фактором, провоцирующим развитие СД типа 1. Наиболее часто появлению клиники СД типа 1 предшествуют следующие вирусные инфекции: краснуха (вирус краснухи имеет тропизм к островкам поджелудочной железы, накапливается и может реплицироваться в них); вирус Коксаки В, вирус гепатита В (может реплицироваться в инсулярном аппарате); эпидемического паротита (через 1-2 года после эпидемии паротита резко увеличивается заболеваемость СД типа 1 у детей); инфекционного мононуклеоза; цитомегаловирус; вирус гриппа и др. Роль вирусной инфекции в развитии СД типа 1 подтверждается сезонностью заболеваемости (часто впервые диагностируемые случаи СД типа 1 у детей приходятся на осенние и зимние месяцы с пиком заболеваемости в октябре и январе). Вирусная инфекция у лиц с генетической предрасположенностью к СД типа 1 участвует в развитии заболевания следующим образом:

- вызывает острое повреждение β -клеток (вирус Коксаки);
- приводит к персистенции вируса (врожденная цитомегаловирусная инфекция, краснуха) с развитием аутоиммунных реакций в островковой ткани.

Иммунный ответ организма, который изначально направлен против вирусного антигена, в последующем направляется и против собственных бета-клеток, что в конечном итоге приводит к разрушению этих клеток.

В последние годы показано наличие еще одной – медленно прогрессирующей – формы сахарного диабета 1 типа (LADA-диабет), которая характеризуется медленным развитием инсулиновой недостаточности. Больные, страдающие этой формой, в течение 1-3 лет могут соблюдать диету и применять пероральные сахароснижающие препараты, что позволяет компенсировать нарушение углеводного обмена. Однако, в последующем возникает резистентность к этим препаратам, и для компенсации нарушения углеводного обмена боль-

ных переводят на инсулинотерапию. У таких больных в течение всего заболевания в сыворотке крови выявляются антитела к антигенам островков поджелудочной железы и отмечается прогрессирующее снижение остаточной секреции инсулина.

MODY-диабет. MODY-диабет (maturity-onset diabetes mellitu softheyoung) - наследуется по аутосомно-доминантному типу. Это не позволяет отнести MODY к СД типа 2. В отличие от СД типа 2 при MODY крайне редко наблюдается ожирение. В то же время при MODY не выявлены типичные для СД типа 1 HLA-ассоциации и аутоиммунные признаки. Кроме того, в отличие от СД типа 1 у больных с MODY микроангиопатии развиваются достоверно реже и значительно позже.

В настоящее время наибольшее количество случаев MODY описано среди представителей черной расы Южной Африки. Установлено, что MODY ассоциируется с мутациями гена глюкокиназы (хромосома 7). Диагноз MODY может быть поставлен в случае возникновения сахарного диабета у человека в возрасте до 25 лет с нормальной массой тела, имеющего отягощенный по СД типа 2 анамнез минимум в 2-3 поколениях. Подтверждается MODY возможностью достижения компенсации заболевания приемом пероральных гипогликемизирующих средств по меньшей мере в течение 5 лет, а также отсутствием аутоантител к компонентам островковых клеток и инсулину.

Сахарный диабет типа 2. СД типа 2 рассматривается в настоящее время как гетерогенное заболевание, характеризующееся нарушением секреции инсулина и чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентностью). Факторами риска развития СД типа 2 являются:

- наследственная предрасположенность (генетическая основа СД типа 2). Риск развития СД типа 2 возрастает от 2 до 6 раз при наличии сахарного диабета родителей или ближайших родственников. Подтверждением генетической основы СД типа 2 служит то обстоятельство, что у обоих однояйцевых близнецов он развивается в 95-100%. Однако окончательно генетический дефект, ответственный за развитие СД типа 2, не расшифрован.

- ожирение – важнейший фактор риска развития СД типа 2. Риск развития СД типа 2 при наличии ожирения I ст. увеличивается в 2 раза, при II ст. – в 5 раз, при III ст. – более, чем в 10 раз. С развитием СД типа 2 более тесно связана абдоминальная форма ожирения, чем периферическое распределение жира в нижних частях тела.

Риск заболеть СД типа 2 для родственников больных сахарным диабетом (Kozak, 1982)

Родственники больных СД типа 2	Риск по СД типа 2
Мужчина – монозиготный близнец больного СД типа 2	Около 100%
Потомство супружеской пары с СД типа 2	30%
Родители больных СД типа 2	10-20%

Диабетогенным является питание, характеризующееся употреблением высококалорийной пищи с большим количеством легко всасывающихся углеводов, сладостей, алкоголя, и дефицитом растительной клетчатки. Роль такого питания особенно возрастает при малоподвижном образе жизни. Указанный характер питания и ожирение тесно взаимосвязаны и способствуют нарушению секреции инсулина и развитию инсулинорезистентности.

Патогенез

Механизм нарушения гомеостаза глюкозы, и, следовательно, патогенез СД типа 2, обусловлен нарушениями на трех уровнях;

- *в поджелудочной железе* — нарушается секреция инсулина;
- *в периферических тканях* (в первую очередь в мышцах), которые становятся резистентными к инсулину, что, естественно, приводит к нарушению транспорта и метаболизма глюкозы;
- *в печени* — повышается продукция глюкозы.

Нарушения секреции инсулина. Нарушения секреции инсулина являются первым ключевым дефектом при СД типа 2 и выявляются как на самой ранней, так и на выраженной стадиях заболевания.

Нарушения секреции инсулина выражаются в качественных, кинетических и количественных изменениях.

Качественные нарушения секреции инсулина. Установлено, что у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе имеется незначительное снижение уровня инсулина в плазме крови и избыток продуктов распада проинсулина. У больных СД типа 2 содержание инсулина в крови натощак значительно снижено и резко увеличен уровень 32-33-участка проинсулина.

В норме проинсулин распадается на инсулин и соединяющий С-пептид. При СД типа 2 этот процесс нарушен.

Нарушение кинетики секреции инсулина. У здоровых лиц в ответ на введение глюкозы наблюдается двухфазная секреция инсулина. Первый пик секреции начинается сразу после стимуляции глюкозой и постепенно заканчивается к 10 минуте (если глюкоза была введена внутривенно). Этот пик секреции обусловлен выходом из гранул β -клеток уже готового, запасенного инсулина. После 10 минуты при внутривенном введении или через 30 минут или позже после перорального приема глюкозы начинается вторая фаза (пик) инсулиновой секреции. Она более продолжительная и отражает секрецию вновь синтезированного инсулина в ответ на стимуляцию β -клеток глюкозой.

СД типа 2 характеризуется отсутствием первой (ранней) фазы секреции и сглаживанием второй фазы секреции инсулина. Этот признак является ранним маркером СД типа 2 (возможно, генетически детерминированным). Утрата первой фазы секреции инсулина может быть обусловлена качественными нарушениями секреции инсулина, т.е. избыточным образованием молекул проинсулина, что нарушает формирование секреторных гранул и сокращает запасы образованного инсулина.

Количественные нарушения секреции инсулина. Вопрос о количественном нарушении секреции инсулина у больных СД типа 2 окончательно не решен. Современная точка зрения: инсулинопения является умеренной на стадии нарушения толерантности к глюкозе и выраженной на стадии СД типа 2 независимо от избытка веса.

В настоящее время обсуждаются следующие механизмы нарушения секреции инсулина: снижение массы β -клеток островков Лангерганса. Общее количество β -клеток при СД типа 2 снижено умеренно, на 40-60% по сравнению с нормой, в то время как при СД типа 1

потеря массы β -клеток превышает 75%. Это обстоятельство позволяет считать, что нарушение секреции инсулина при СД типа 2 обусловлено не только снижением количества, но и дисфункцией β -клеток.

Морфологические исследования островков при СД типа 2 выявили наличие в них фиброза и отложение амилоида. Депозиты амилоида образуются из измененных отложений специфического белка *амилина*. Амилин состоит из 37 аминокислот, секретруется β -клетками совместно с инсулином, физиологическая его роль окончательно неясна. Имеются данные, что он участвует в превращении проинсулина в инсулин. Установлено, что амилин при СД типа 2 уменьшает захват глюкозы β -клетками и подавляет секрецию инсулина. Существует предположение, что в связи с первичным генетическим дефектом на уровне β -клеток при СД типа 2 - нарушением превращения проинсулина в инсулин — амилин откладывается в β -клетках и снижает секрецию инсулина.

«Глюкозотоксичность». Хроническая гипергликемия сама может вызвать структурные нарушения островков Лангерганса и снижение секреции инсулина. Наряду с этим гипергликемия уменьшает способность инсулина стимулировать поступление глюкозы в периферические ткани.

«Дефицитный фенотип». Согласно гипотезе Hales и Barker (1992) недостаточное питание (дефицит аминокислот) в периоде внутриутробного развития или в раннем постнатальном периоде приводит к замедленному развитию эндокринной функции поджелудочной железы и предрасположенности к СД типа 2 во взрослом состоянии.

Снижение чувствительности периферических тканей к инсулину. Различают инсулинорезистентность пререцепторную, рецепторную и пострецепторную.

Пререцепторная инсулинорезистентность может быть связана с генетически обусловленной продукцией измененной, неактивной-молекулы инсулина или неполной конверсией проинсулина в инсулин.

Основными органами-мишенями для инсулина являются печень, жировая и мышечная ткани. Инсулин начинает свое действие на клетку посредством связывания (взаимодействия) со специфическими молекулами-рецепторами, расположенными на наружной поверхности мембраны клетки. В настоящее время установлено уменьшение количества рецепторов инсулина у $2/3$ больных СД типа 2.

Пострецепторные нарушения приводят к уменьшению максимальной метаболической активности инсулина в клетке. При СД типа 2 установлены следующие пострецепторные нарушения, обуславливающие инсулинорезистентность:

1. снижение активности тирозинкиназы (на 50% и более)
2. уменьшение числа транспортеров глюкозы. У больных СД типа 2 выявлено снижение количества и активности GLUT-4 в мышцах и жировой ткани, что способствует развитию инсулинорезистентности. Отмечено также уменьшение GLUT-2 в б-клетках, что способствует уменьшению секреции инсулина.
3. Уменьшение активности пируватдегидрогеназы и гликогенсинтетазы в мышечной ткани.

В развитии инсулинорезистентности при СД типа 2 имеет также значение циркуляция в крови *антагонистов инсулина* — антител к инсулину и контринсулярных гормонов (соматотропина, кортизола, АКТГ, тиреоидных гормонов, тиреотропина, пролактина, глюкагона, катехоламинов).

Acantozis nigricans - заболевание кожи, проявляющееся клинически бугристо-шерховатым утолщением темно-коричневой пигментированной кожи, чаще всего в подмышечных впадинах, на шее, животе, разгибательных поверхностях кистей рук (в местах трения). Текстура пораженной кожи напоминает мелкий вельвет. Является кожным маркером инсулинорезистентности.

Увеличение продукции глюкозы печенью - важнейший фактор патогенеза СД типа 2. Продукция глюкозы печенью возрастает вследствие следующих причин:

- усиление глюконеогенеза (в связи с дефицитом инсулина и избытком глюкагона, нарушением чувствительности печени к инсулину, избытком свободных жирных кислот и повышенным образованием лактата);
- отсутствие подавления продукции глюкозы печенью (в связи с сокращением ранней фазы секреции инсулина и недостаточным подавлением секреции глюкагона);
- нарушение циркадного ритма образования глюкозы (отсутствие снижения продукции глюкозы ночью).

Нарушения метаболизма при сахарном диабете и патофизиология основных клинических проявлений

Основная причина всех метаболических нарушений и клинических проявлений сахарного диабета - это дефицит инсулина или его действия.

При снижении секреции и активности инсулина или нарушении чувствительности к нему инсулинзависимых тканей (мышечной, жировой, печеночной) нарушаются все виды обмена веществ.

Нарушения углеводного обмена

При сахарном диабете нарушается поступление глюкозы в клетку инсулинзависимых тканей; снижается активность ключевых ферментов аэробного гликолиза и цикла Кребса, нарушается образование энергии, развивается энергетический дефицит, гипоксия клеток; усиливается гликогенолиз и глюконеогенез, а также превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу. Все это приводит к увеличению содержания в крови глюкозы, которая не усваивается клетками в связи с дефицитом инсулина.

Указанные нарушения углеводного обмена ведут к *гипергликемии, глюкозурии* (реабсорбция глюкозы в почечных канальцах снижается из-за дефицита энергии и в связи с большим количеством фильтруемой почками глюкозы), соответственно развивается *полиурия* (в связи с высокой осмолярностью мочи), *жажда, обезвоживание*. Появлению жажды способствует также повышение осмолярности плазмы в связи с гипергликемией. Длительный дефицит инсулина приводит к прогрессирующему увеличению фильтрации глюкозы и мочевины, что снижает реабсорбцию в почечных канальцах воды и электролитов. В итоге потеря электролитов (натрия, калия, магния, фосфора) и дегидратация возрастают.

Потеря калия и недостаточное образование гликогена из глюкозы приводит к *общей и мышечной слабости*. В ответ на энергетический дефицит появляется *полифагия*.

У больных сахарным диабетом активируются пути метаболизма глюкозы, независимые от инсулина: *полиоловый (сорбитоловый), глюкуроновый и гликопротеиновый*.

Глюкоза под влиянием фермента альдозоредуктазы восстанавливается в сорбитол. Последний под влиянием сорбитолдегидрогеназы превращается в норме во фруктозу, которая далее метаболизируется по пути гликолиза. Сорбитолдегидрогеназа является инсулин-

зависимым ферментом. При сахарном диабете в условиях дефицита инсулина превращение сорбитола во фруктозу нарушается, образуется избыточное количество сорбитола, который накапливается в хрусталике, нервных волокнах, сетчатке, способствуя их поражению. Сорбитол - высокоосмотическое вещество, интенсивно притягивает воду, что является одним из механизмов развития нейропатии и катаракты.

В норме глюкоза через уридиндифосфатглюкозу превращается в глюкуроновую кислоту, а также используется для синтеза гликогена. В связи с тем, что использование уридиндифосфатглюкозы для синтеза гликогена уменьшено, резко увеличивается синтез глюкуроновой кислоты и гликозаминогликанов, что имеет значение в развитии ангиопатий. Кроме того, имеет место также интенсивный синтез гликопротеинов, что также способствует прогрессированию ангиопатий.

Нарушения белкового обмена

При сахарном диабете снижается активность пентозного цикла метаболизма глюкозы, что способствует нарушению синтеза белка. Увеличение глюконеогенеза сопровождается усилением катаболизма белка, истощением его запасов, так как глюконеогенез начинается с аминокислот. Снижение синтеза и увеличение катаболизма белка способствует *похуданию и гипотрофии мышц*.

Большое значение имеет также *гликозилирование белков*, в первую очередь гемоглобина. В норме в крови наряду с основной фракцией гемоглобина (HbA₀) содержится небольшое количество других фракций (минорных) — HbA_{1a1}; HbA_{1a2}; HbA_{1c}). Фракция HbA_{1c} называется гликозилированным гемоглобином, в нем молекулы глюкозы конденсируются с аминокислотой лизином β-цепи гемоглобина А. Этот неферментативный процесс происходит в течение всей жизни эритроцита, т.е. около 120 дней. В норме содержание гликозилированного гемоглобина составляет 4-6% от общего гемоглобина. При сахарном диабете его количество увеличивается в 2-3 раза. Гликозилированный гемоглобин суммарно отражает уровень гликемии за последние 3-4 мес. и служит показателем состояния углеводного обмена и критерием компенсации сахарного диабета. Гликозилированный гемоглобин очень прочно связывает кислород и трудно отдает его тканям, увеличение содержания в крови HbA_{1c} способствует гипоксии тканей и развитию ангиопатий в связи с гипоксией базальных мембран сосудов.

Гликозилированию (т.е. неферментативному соединению с глюкозой) подвергаются и другие белки (мембраны эритроцитов, сыворотки крови, стенок сосудов, собственный инсулин и др.). Такие белки теряют свои физиологические свойства, становятся аутоантигенами, способствуют развитию аутоиммунных реакций. Гликозилирование белков способствует развитию ангиопатий и нейропатий при сахарном диабете.

Нарушения жирового обмена

Дефицит инсулина и угнетение пентозного цикла метаболизма глюкозы нарушают синтез жира и способствуют липолизу, в результате увеличивается количество жирных кислот и глицерина. Большое количество жирных кислот поступает в печень, где они превращаются в нейтральные жиры и вызывают *жировую инфильтрацию печени*. Избыток жирных кислот приводит также к образованию большого количества кетонных тел, которые не успевают сгорать в цикле Кребса, развиваются *кетонемия, кетонурия*. В процессе удаления из организма кетонных тел участвуют легкие, появляется *запах ацетона* изо рта. Кетонурия (выделение с мочой кетонных тел: β -оксимасляной и ацетоуксусной кислот) усугубляет гипонатриемию и гипокалиемию, так как β -оксимасляная и ацетоуксусная кислоты связываются с ионами натрия и калия. Избыток свободных жирных кислот через повышенное образование ацетил-КоА способствует также повышенному образованию холестерина.

МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Гликемия. Нормальное содержание глюкозы в крови натощак составляет 3,3-5,5 ммоль/л (60-100 мг/100 мл). По данным ВОЗ у взрослых нормальный уровень глюкозы в плазме, полученной из венозной крови натощак, 6,4 ммоль/л (<115 мг/100 мл) и в цельной капиллярной крови – 5,6 ммоль/л (<100мг/100мл). С возрастом нормальное содержание глюкозы в сыворотке крови увеличивается, поэтому после 60 лет необходимо проводить коррекцию, которая составляет 0,056 ммоль/л (1 мг/100 мл) на каждый последующий год. У практически здоровых лиц престарелого возраста гликемия натощак может составлять от 4,4 до 8,0 ммоль/л (80-145 мг/100мл).

При повышении уровня глюкозы в крови выше 8,88 ммоль/л появляется глюкозурия, которая вместе с гипергликемией служит объективным критерием заболевания. В редких случаях глюкозурия может

отмечаться при нормальной концентрации глюкозы в крови вследствие снижения порога проходимости канальцев почек для глюкозы (почечный диабет).

В том случае, если отсутствуют клинические симптомы диабета, а уровень глюкозы в крови ниже указанного выше, для выявления сахарного диабета проводят пробу на толерантность к глюкозе (ПТГ) с однократным приемом глюкозы. Комитет экспертов ВОЗ (1980,1985) рекомендует применять нагрузку глюкозой в количестве 75 г (у детей– 1,75 г на 1 кг идеальной массы тела, но не более 75г) с последующим взятием крови в течение 2ч.

Диагностические показатели сахарного диабета

Показатели	Уровень глюкозы, ммоль/л(мг%)	
	цельная капиллярная кровь	плазма венозная кровь
Сахарный диабет		
Натощак	≥6,1 (≥110)	≥7,0 (≥126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥11,1(≥200)	≥11,1 (≥200)
Нарушение толерантности к глюкозе		
Натощак	<6,1 (<110)	<7,0(<126)
Через 2 часа после нагрузки глюкозой	≥7,8(≥140)и<11,1(<200)	≥7,8(≥140)и <11,1(<200)
Нарушение гликемии натощак		
Натощак	≥5,6(≥100)и <6,1(<110)	≥6,1(≥110)и<7,0(<126)
Через 2 часа после еды (если определяется)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)

В 2009 году комитет экспертов по диагностике сахарного диабета (объединенный комитет Американской диабетической ассоциации, Европейской ассоциации по изучению диабета и Международной федерации диабета) рекомендовал определение HbA1c в качестве предпочтительного теста для диагностики диабета.

Сахарный диабет следует *дифференцировать* от почечного диабета, ренальной глюкозурии и несахарного диабета, а также от алиментарной гипергликемии.

Клиническая картина

Клиническая картина явного (манифестного) сахарного диабета очень характерна.

Основными *жалобами* больных являются:

- выраженная общая и мышечная слабость (в связи с дефицитом образования энергии, гликогена и белка в мышцах);
- жажда (в периоде декомпенсации сахарного диабета больные могут выпивать 3-5 л и больше жидкости в сутки, нередко они употребляют много воды ночью; чем выше гипергликемия, тем больше выражена жажда);
- сухость во рту (в связи с обезвоживанием и снижением функции слюнных желез);
- частое и обильное мочеиспускание как днем, так и ночью (у детей может появиться ночное недержание мочи);
- похудание (характерно для больных СД типа 1, может отсутствовать при СД типа 2, который, как правило, сопровождается ожирением);
- повышение аппетита (однако при выраженной декомпенсации заболевания, особенно при кетоацидозе, аппетит резко снижен);
- зуд кожи (особенно в области гениталий у женщин).

Указанные выше жалобы появляются обычно постепенно, однако при СД типа 1 симптоматика заболевания может появиться достаточно быстро. Нередко у молодых людей и детей диагноз СД типа 1 впервые выставляется при развитии коматозного состояния. СД типа 2 довольно часто диагностируется случайно путем определения по какому-либо поводу гликемии или при исследовании мочи на глюкозу (например, при профилактическом осмотре).

Сердечно-сосудистая система

Сахарный диабет способствует избыточному синтезу атерогенных липопротеинов и более раннему развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС), которая встречается при сахарном диабете в 2-3 раза чаще, чем в популяции. ИБС у больных сахарным диабетом развивается раньше, протекает тяжелее и чаще дает осложнения. Наиболее характерно развитие ИБС у больных СД типа 2.

Особенности течения инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда является причиной смерти у 38-50% больных сахарным диабетом и имеет следующие клинические особенности:

- тромбоз коронарных артерий наблюдается вдвое чаще, чем в отсутствие сахарного диабета;
- у 23-40% больных наблюдается безболевого начало инфаркта миокарда; это связано с нарушением вегетативной иннервации сердца;
- течение инфаркта миокарда более тяжелое, так как он чаще осложняется кардиогенным шоком, тромбоэмболией легочной артерии, аневризмой левого желудочка, разрывом сердца;
- инфаркт миокарда чаще бывает трансмуральным и повторным;
- постинфарктный период протекает более длительно и тяжело, чем у лиц без сахарного диабета, постинфарктный кардиосклероз чаще приводит к развитию сердечной недостаточности;
- смертность от инфаркта миокарда в первый месяц составляет 41% против 20% при отсутствии диабета, а через 5-6 лет - 43-65% и 25% соответственно;
- многолетняя (15-20-летняя) выживаемость после аортокоронарного шунтирования ниже у больных сахарным диабетом по сравнению с лицами, не имеющими сахарного диабета.

Особенности течения стенокардии

Клинически манифестная стенокардия у больных сахарным диабетом протекает так же, как и в отсутствие его.

Характерной для сахарного диабета является большая частота бессимптомной ишемии миокарда (у 36% больных сахарным диабетом против 16% больных без диабета). Наиболее приемлемым методом выявления бессимптомной ишемии миокарда является 24-часовое ЭКГ-мониторирование.

Артериальная гипертензия наблюдается у 54.3% больных. Как правило, это вторичная (симптоматическая) гипертензия, обусловленная нефроангиопатией, хроническим пиелонефритом, атеросклерозом почечных артерий, хронической ишемией мозга вследствие атеросклероза церебральных артерий.

Метаболический синдром X - это широко распространенная ассоциация ожирения, нарушенной толерантности к углеводам

(вплоть до развития СД типа 2), гиперлипидемии и артериальной гипертензии. Практически все составные части этого синдрома являются факторами риска развития серьезных сосудистых поражений и тяжелых форм ИБС. Вот почему многие называют этот метаболический синдром «смертельным квартетом». В англоамериканской литературе его называют синдромом Х.

Диабетическая кардиопатия («диабетическое сердце») - это дисметаболическая миокардиодистрофия у больных сахарным диабетом в возрасте до 40 лет без отчетливых признаков коронарного атеросклероза. В развитии диабетической кардиопатии имеют значение нарушения образования энергии, синтеза белка, обмена электролитов, микроэлементов в миокарде, а также нарушения в нем тканевого дыхания.

Диабетические ангиопатии

Диабетическая ангиопатия — генерализованное поражение сосудов при сахарном диабете, распространяющееся как на мелкие сосуды (микроангиопатия), так и на артерии крупного и среднего калибра (макроангиопатия). Это поздние осложнения сахарного диабета, развивающиеся через несколько лет (в среднем 10-15) после манифестации заболевания.

Диабетическая макроангиопатия - поражение артерий крупного и среднего калибра у больных сахарным диабетом в виде атеросклероза и реже - кальцифицирующего склероза Менкеберга или диффузного фиброза интимы.

Диабетическая микроангиопатия - специфическое для сахарного диабета распространенное поражение мелких сосудов (капилляров, прекапилляров, артериол, венул).

При сахарном диабете нарушается функциональное состояние компонентов базальной мембраны, что резко увеличивает ее проницаемость.

Диабетические ангиопатии классифицируются в зависимости от локализации и клинических проявлений.

Классификация ангиопатии при сахарном диабете

(А. С. Ефимов, 1989; М. И. Балаболкин, 1994)

1. Макроангиопатия:

1.1. Атеросклероз аорты и коронарных артерий (ИБС, инфаркт миокарда).

1.2. Атеросклероз церебральных артерий (острое нарушение мозгового кровообращения, атеросклеротическая энцефалопатия).

1.3. Атеросклероз периферических артерий, в том числе нижних конечностей.

2. Микроангиопатия:

2.1. Ретинопатия.

2.2. Нефропатия.

2.3. Микроангиопатия нижних конечностей.

3. Универсальная ангиопатия — сочетание макро- и микроангиопатии (например, кардиопатия).

Диабетическая макроангиопатия

Основным морфологическим проявлением диабетической макроангиопатии является атеросклероз артерий крупного и среднего калибра. Механизмы его развития аналогичны таковым у лиц, не имеющих сахарного диабета. Особенностью следует считать гликозилирование (неферментативное соединение с глюкозой) липопротеинов низкой плотности. Они не распознаются соответствующими нормальными рецепторами и период их полужизни в плазме крови возрастает. В результате создаются более благоприятные условия для их проникновения в стенку сосуда. Наряду с этим происходит гликозилирование липопротеинов высокой плотности, что приводит к уменьшению транспорта холестерина из пораженных участков артерии.

Периферическая макроангиопатия нижних конечностей часто является причиной смерти больных сахарным диабетом, так как ее финалом являются гангрена и сепсис. Частота поражения периферических артерий у больных сахарным диабетом в 5 раз выше, чем в общей популяции. При длительном течении сахарного диабета часто развивается кальцифицирующий склероз Менкеберга и диффузный фиброз. Эти поражения чаще развиваются в сосудах таза и нижних конечностей.

Клиническая картина

Симптомы диабетической макроангиопатии нижних конечностей:

- зябкость ног, слабость в ногах при ходьбе, длительном стоянии;

- синдром перемежающейся хромоты — боли в области икроножных мышц, появляющиеся или усиливающиеся при ходьбе и уменьшающиеся в покое, что заставляет больного прерывать ходьбу и останавливаться;

- по мере прогрессирования поражения артерий боли становятся постоянными;

- трофические изменения и сухость кожи голеней и стоп, похолодание стоп; темные сухие ногти, часто пораженные грибковой инфекцией, болезненные глубокие трещины кожи на пятках;

- мраморность кожи стоп и голеней;

- атрофия мышц голеней;

- выпадение волос на голенях;

- цианоз пальцев;

- ослабление или отсутствие пульса на а. Tibialis post. и а. Dorsalis pedis;

- крайняя степень нарушения кровообращения в стопах — развитие гангрены, обычно локализующейся в области пальцев.

Диабетическая микроангиопатия

Микроангиопатия играет ведущую роль в нарушении функции всех органов и систем, особенно почек и глаз, при сахарном диабете. Диабетические микроангиопатии при тщательном обследовании выявляются у 45-90% больных, причем чаще и раньше при СД типа 1 по сравнению с СД типа 2.

Основные патогенетические факторы

1. Генетическая предрасположенность.

2. Наличие гипергликемии.

3. Активация инсулиннезависимого сорбитолового шунта метаболизма глюкозы.

4. Гликозилирование белков.

5. Аутоиммунные реакции в сосудистой стенке.

6. Активизация перекисного окисления липидов.

7. Дисфункция эндотелия и повышение агрегации тромбоцитов.

8. Активация глюкуронатного пути метаболизма глюкозы.

9. Гиперпродукция контринсулярных гормонов.

10. Повышение активности системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

Диабетическая нефроангиопатия (нефропатия)

Диабетическая нефропатия является ведущей причиной высокой инвалидизации и смертности больных сахарным диабетом. Частота развития ее колеблется от 40 до 50% у больных СД типа 1 и от 15 до 30% у больных СД типа 2. Морфологической основой диабетической нефропатии является нефроангиосклероз почечных клубочков. Он бывает двух видов — узелковый и диффузный. Чаще наблюдается диффузный гломерулосклероз с достаточно равномерным утолщением базальной мембраны клубочков всей почки, изменения прогрессируют медленно и довольно поздно приводят к развитию ХПН. Узелковый гломерулосклероз описан Киммельстилом и Уилсоном. Он развивается достаточно рано после появления симптомов диабета и прогрессирует быстро. Эта форма нефропатии характеризуется развитием гломерулокапиллярных микроаневризм по периферии или в центре клубочков. В последующем эти микроаневризмы трансформируются в гиалиновые узелки, происходит запустевание сосудов, обтурация их просвета. Узелковый гломерулосклероз специфичен для сахарного диабета. Как при диффузном, так и при узелковом гломерулосклерозе наряду с поражением клубочковых капилляров, утолщением их базальной мембраны наблюдается поражение артериол, утолщение их интимы, обусловленное накоплением мукополисахаридов. В настоящее время в мире наиболее доказанной и оправданной считается гемодинамическая теория развития диабетической нефропатии.

Происходящие гемодинамические нарушения:

- развивается внутриклубочковая гипертензия в связи с расширением приносящей и сужением выносящей артериолы, а также в связи с развитием системной артериальной гипертензии; внутриклубочковая гипертензия способствует потере отрицательного заряда базальной мембраны и повышает ее проницаемость;
- увеличивается (на начальной стадии заболевания) скорость клубочковой фильтрации, снижается функциональный почечный ре-

зерв, однако по мере прогрессирования нефропатии и системной артериальной гипертензии клубочковая фильтрация снижается.

Клинические и лабораторные проявления

1. *Субъективные проявления* диабетической нефропатии в начальных стадиях отсутствуют. Они характерны только для клинически выраженной стадии и характеризуются головными болями, снижением зрения (при наличии артериальной гипертензии), жалобами на отечность лица, общую слабость, снижение аппетита, диспептические явления (при развитии ХПН). Коварство этого осложнения сахарного диабета состоит в том, что оно развивается постепенно и долгое время остается незамеченным, так как на начальных стадиях не вызывает у больных ощущения дискомфорта.

2. Диабетическая нефропатия в клинически выраженных стадиях проявляется:

- нарастающей протеинурией;
- артериальной гипертензией;
- нефротическим синдромом (примерно у 30% больных);
- прогрессирующим снижением клубочковой фильтрации и развитием клиники хронической почечной недостаточности.

3. Наиболее ранним признаком развития диабетической нефропатии является *микроальбуминурия*. Микроальбуминурия – это экскреция альбумина с мочой, превышающая нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии. В норме за сутки с мочой выделяется не более 30 мг альбумина. При развитии протеинурии экскреция альбумина с мочой за сутки превышает 300 мг. Диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сутки. Появление у больного сахарным диабетом постоянной микроальбуминурии указывает на то, что в течение ближайших 5-7 лет сформируется клинически выраженная стадия диабетической нефропатии. С прогрессированием диабетической нефропатии протеинурия усиливается и становится устойчивой (средняя длительность диабета до возникновения явной протеинурии составляет около 17 лет). Терминальная стадия почечной не-

достаточности в среднем развивается через 7 лет после начала протеинурии. Если устойчивая протеинурия не развивается в течение 25-30 лет, то развитие и прогрессирование диабетической нефропатии маловероятно.

4. *Повышение скорости клубочковой фильтрации* (гиперфльтрация) является одним из наиболее ранних последствий влияния гипергликемии на функцию почек. Гиперфльтрация способствует дальнейшему повреждению почек. Гиперфльтрацией обозначается повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) более $140 \text{ мл/мин} \times 1.73 \text{ м}^2$ (более 150 мл/мин). С увеличением длительности заболевания СКФ прогрессивно снижается пропорционально увеличению протеинурии и выраженности артериальной гипертензии. Уровень креатинина в крови начинает повышаться через год после появления протеинурии, когда СКФ снижена на 50-75%. В большинстве случаев СКФ определяют, используя пробу Реберга-Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина.

5. *Артериальная гипертензия* характерна для клинически выраженной диабетической нефропатии. Больные сахарным диабетом с АД $>140/90 \text{ мм рт.ст.}$ нуждаются в гипотензивном лечении. Гипотензивная терапия может отсрочить наступление летального исхода после начала нефропатии на 10 лет. Ингибиторы АПФ задерживают развитие нефропатии или предотвращают нефропатию даже у больных сахарным диабетом с нормальным артериальным давлением и устойчивой микроальбуминурией.

При УЗИ почек выявляется диффузный характер поражения и прогрессирующее уменьшение их размеров. УЗИ позволяет также предположить наличие сопутствующего хронического пиелонефрита на основании деформации чашечно-лоханочной системы.

Поздние стадии диабетической нефропатии характеризуются следующей симптоматикой:

- протеинурия постоянная (как правило, при неизменном осадке мочи);
- снижение скорости клубочковой фильтрации;
- нарастание азотемии (прогрессирующее повышение содержания в крови креатинина и мочевины);

- усугубление и стабилизация артериальной гипертензии;
- развитие нефротического синдрома (у 30% больных), характеризующегося массивной протеинурией (более 3.5 г/сут); гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, отечностью, вплоть до анасарки.

При клинически выраженных стадиях диабетической нефропатии, особенно при развитии нефротического синдрома и ХПН, возможно уменьшение глюкозурии (в связи со снижением фильтрационной способности почек для глюкозы и увеличением ее реабсорбции в канальцах); спонтанное снижение уровня гликемии и потребности в инсулине (в связи со снижением активности инсулиназы почек и уменьшением разрушения инсулина в почках, уменьшением образования антител к инсулину).

Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия является основной причиной слепоты у больных сахарным диабетом. Слепота наступает у больных сахарным диабетом в 25 раз чаще, чем в общей популяции. Риск развития диабетической ретинопатии зависит от длительности декомпенсации углеводного обмена и типа сахарного диабета. Через 20 лет от начала заболевания 98% больных СД типа 1 имеют диабетическую ретинопатию. Около 30% больных СД типа 2 имеют ретинопатию при установлении диагноза заболевания. Факторами риска развития диабетической ретинопатии являются:

- длительность сахарного диабета;
- частая декомпенсация диабета;
- стойкая гиперлиппротеинемия;
- диабетическая нефропатия;
- автономная вегетативная нейропатия;
- артериальная гипертензия.

Клинические проявления

Субъективно диабетическая ретинопатия проявляется мельканием перед глазами мушек, пятен, ощущением тумана, нечеткостью предметов, прогрессирующим снижением остроты зрения. Объективные проявления диабетической ретинопатии зависят от ее стадии. В настоящее время в большинстве стран используется классификация

диабетической ретинопатии, предложенная Kohner и Porta (1990). Согласно этой классификации различают следующие три стадии диабетической ретинопатии.

1. Непролиферативная ретинопатия. Характерными признаками этой стадии являются наличие в сетчатке микроаневризм, кровоизлияний, отека, твердых экссудатов. Ранним признаком диабетической ретинопатии часто являются капиллярные микроаневризмы. Кровоизлияния имеют вид небольших точек или пятен округлой формы темного цвета, они располагаются в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Кровоизлияния не влияют на остроту зрения. «Твердые» и «мягкие» экссудаты располагаются преимущественно в центральной части глазного дна. «Твердые» экссудаты обусловлены экссудацией плазмы через стенку капилляров и выглядят как желтовато-белые очаги с четкими границами. Появление «твердых» экссудатов в макулярной зоне может снижать остроту зрения. «Мягкие» («ватные») очаги обусловлены нарушением тока аксоплазмы вследствие локальной ишемии сетчатки и выглядят в виде очагов серо-белого цвета с нечеткими границами. Появление «ватных» очагов указывает на нарушение микроциркуляции в сетчатке. В центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов выявляется отек сетчатки. Он не виден при обычной офтальмоскопии, его можно заподозрить, если острота зрения снижается более чем на 2 линии по таблице Снеллена.

2. Препролиферативная ретинопатия. Для этой стадии характерны изменения вен сетчатки (четкообразность, извитость, петли, удвоение, колебания калибра сосудов), большое количество «твердых» и «мягких» («ватных») экссудатов, ретинальных геморрагии.

3. Пропролиферативная ретинопатия. Эта стадия характеризуется появлением новых сосудов в области диска зрительного нерва и в других отделах сетчатки, частыми и обширными кровоизлияниями в сетчатку, что приводит к ее отслойке, интенсивным образованием соединительной ткани.

Кроме ретинопатии при сахарном диабете наблюдаются также и другие виды патологии органов зрения - *рубоз радужки* (новообразование сосудов радужки, что может привести к развитию вторичной, рубезной глаукомы), *помутнение хрусталика (катаракта)* вследствие накопления в нем сорбитола и воды, *конъюнктивит*, при резких

колебаниях гликемии нарушается рефракция и аккомодация, появляется *дальнозоркость* или *близорукость*.

Диабетическая нейропатия

Основные патогенетические факторы

1. Активизация полиолового (сорбитолового) пути метаболизма глюкозы и накопления сорбитола и фруктозы в нервных волокнах, что ведет к их набуханию, отеку и демиелинизации.

2. Дефицит α-миоинозитола и Ca^{2+} - K^{+} -АТФ-азы в нервных волокнах способствует ухудшению их функционального состояния.

3. Ферментативное и неферментативное гликозилирование белков нервных волокон.

4. Нарушение обмена липидов в нервных волокнах (снижение синтеза цереброзидов, уменьшение активности уксусной тиокиназы, активация перекисного окисления липидов) способствует демиелинизации нервных волокон.

5. Эндоневральная микроангиопатия (пролиферация эндотелия, утолщение базальной мембраны, уплотнение мелких сосудов) способствует ухудшению кровоснабжения нервов (замедление капиллярного кровотока, «гипоксия аксонов»).

6. Атеросклероз эпиневральных артерий и ухудшение кровоснабжения нервов.

7. Развитие аутоиммунных реакций в нервных волокнах (обнаружены антитела к фосфолипидам нервных клеток, фактору роста нервных волокон).

Классификация

А. Центральная нейропатия.

1. Острые нервно-психические нарушения при гипогликемических, кетоацидотических, гиперосмолярных и лактацидотических состояниях, острые нарушения мозгового кровообращения.

2. Неврозоподобные и психопатоподобные состояния.

3. Энцефалопатия.

4. Миелопатия.

В. Периферическая нейропатия.

1. Полинейропатия черепномозговых нервов.

2. Полинейропатия спинномозговых нервов:

- дистальная полинейропатия;
- нейромиалгия (при декомпенсации сахарного диабета);
- проксимальная амиотрофия;

3. Автономная висцеральная нейропатия:

- нейропатия органов кровообращения;
- нейропатия органов пищеварения;
- нейропатия органов дыхания;
- нейропатия половых и мочевыводящих органов;
- нейропатия периферических эндокринных желез.

Полинейропатия черепно-мозговых нервов

Патология черепно-мозговых нервов наблюдается чаще у лиц с длительным диабетом и выявляется, как правило, на фоне дистальной полинейропатии, имеет длительное прогрессирующее течение.

Основные симптомы поражения черепно-мозговых нервов: *1-я пара - обонятельный нерв* (поражение наблюдается у 53-60% больных):

- понижение обоняния, обычно умеренного характера, чаще бывает у больных старше 50 лет с длительным диабетом;

2-я пара - зрительный нерв (поражение наблюдается у 0.16-5% больных СД):

- обычно протекает, как двусторонний хронический ретробульбарный неврит;

- зрение падает медленно;

3-я, 4-я, 6-я пары - группа глазодвигательных нервов (патология наблюдается у 0.5-5% больных СД):

- парезы глазодвигательных мышц обычно возникают быстро, как правило, бывают односторонними и сопровождаются болями в глазнице и височной области;

- расстройства зрачковых реакций, неравномерность зрачков, слабая реакция зрачков на мидриатики.

5-я пара - тройничный нерв. Поражение тройничного нерва проявляется тригеминальной невралгией, и, реже, невритом.

7-я пара - лицевой нерв. Поражение при СД проявляется невритом и параличом лицевого нерва.

8-я пара - слуховой и вестибулярный нервы. Поражение этих нервов проявляется снижением слуха, а также головокружением, нистагмом, атаксией, рвотой.

9-я и 10-я пары - языкоглоточный и блуждающий нервы. Поражения проявляются нарушением глотания, неподвижностью мягкого неба, поперхиванием, снижением вкусовой чувствительности, гипомоторно-гипотоническими нарушениями желудочно-кишечного тракта (поражение дистальных отделов блуждающего нерва).

В связи с поражением п.гессигенс (веточки п.vagus) возможно нарушение функции гортани - охриплость, осиплость голоса

Дистальная полинейропатия

Дистальная полинейропатия - основной вид поражения периферических нервов. Важнейшие ее проявления следующие:

- болевой синдром - тупые диффузные, тянущие боли в симметричных участках конечностей, иногда настолько интенсивные, что нарушают ночной сон. Локализуются они чаще в дистальных отделах конечностей. Вначале боли возникают ночью, рано утром, не ощущаются при ходьбе и днем, затем становятся постоянными;
- парестезии, которые проявляются ощущением покалывания, ползания мурашек, онемения, зябкости, «гудения», «жжения»;
- часто ощущаются болезненные тонические судороги в икроножных мышцах, несколько реже - в мышцах стоп, бедер и кистей. Обычно они возникают в покое, ночью (чаще после утомления ног при физической нагрузке, длительной ходьбе, беге и т. д.);
- ощущение слабости и тяжести в нижних конечностях, болезненность мышц;
- снижение и исчезновение сухожильных и периостальных рефлексов, в основном ахилловых и коленных (раньше и чаще ахилловых, реже - коленных). Изменения рефлексов на верхних конечностях наблюдаются реже;
- нарушения чувствительности характеризуются гипестезией по типу «носков и перчаток». Наиболее часто и раньше других страдает вибрационная чувствительность. Нарушается также чувствительность болевая, тактильная и температурная;
- двигательные нарушения характеризуются снижением мышечной силы, гипотрофией мышц дистальной группы, чаще нижних конечностей;
- вегетативно-трофические нарушения: нарушения выделения пота, истончение и шелушение кожи, ухудшение роста волос на ногах, нарушение трофики ногтей.

Диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия

Диабетическая автономная (висцеральная) нейропатия - важнейшее проявление поражения нервной системы. В основе ее лежит поражение парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы. Клинические формы диабетической автономной нейропатии представлены в классификации.

Классификация

А. Гастроинтестинальная форма.

 I. Атония желудка.

 II. Атония желчного пузыря.

 III. Диабетическая энтеропатия.

- запор;
- диарея;
- недержание кала.

В. Кардиоваскулярная форма.

 I. Ортостатическая гипотензия.

 II. Синдром патологического кардиоваскулярного ответа.

 III. Синдром сердечной денервации.

С. Урогенитальная форма.

 I. С нарушением функции мочевого пузыря.

 II. С нарушением половой функции.

Д. Нарушения функции зрачка.

Е. Нарушения функции потовых желез.

 I. С дистальным ангидрозом и компенсаторным центральным гипергидрозом.

 II. Gastastory синдром - профузное потоотделение при употреблении пряной пищи.

Ф. Нейропатия мозгового слоя надпочечников.

Диабетическая стопа

Синдром диабетической стопы - патологическое состояние стоп больного сахарным диабетом, которое возникает на фоне поражения периферических нервов, сосудов, кожи, мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, костно-суставными и гнойно-некротическими процессами. Синдром диабе-

ческой стопы встречается в различной форме у 30-80% больных сахарным диабетом, а диабетические язвы стоп - у 6-12% больных. Ампутации нижних конечностей у больных сахарным диабетом производятся в 15 раз чаще, чем у остального населения. 20-25% больных сахарным диабетом имеют риск развития синдрома диабетической стопы.

Основные группы факторов риска

A. Периферическая нейропатия (основной фактор риска)

- Сенсорная
- Моторная
- Автономная

B. Периферическая ангиопатия

- Макроангиопатия
- Микроангиопатия

C. Деформация стопы

- Ношение несоответствующей обуви
- Увеличение плантарного давления.

В патогенезе синдрома диабетической стопы ведущую роль играют три основных фактора: нейропатия, ангиопатия нижних конечностей, инфекция. Выделяются три клинических формы диабетической стопы: нейропатическая, ишемическая, смешанная.

Существуют три клинических варианта **нейропатической стопы**:

1. нейропатический отек
2. нейропатическая язва
3. остеоартропатия (с последующим развитием сустава Шарко),

1. Нейропатический отек

В происхождении нейропатического отека имеют значение вазомоторные нарушения, в частности, артериовенозное шунтирование, повышение гидродинамического давления в микроциркуляторном русле. Стопа и голень отечны, на отечной ткани остаются следы сдавливания, но может быть и плотноватый отек. Кожа голени и стопы теплая, окраска ее не изменяется, болезненности нет. Нейро-

патический отек следует дифференцировать с отеками при почечной патологии и сердечной недостаточности.

2. Нейропатическая язва

Нейропатическая язва — это язва безболевого характера в месте повышенного давления и механического раздражения, возникающая на фоне периферической нейропатии. Факторами, провоцирующими развитие язвы, являются потертости обувью, вросшие ногти, травма кожи стопы (неправильное обрезание ногтей, царапины и др.), ожоги стопы и голени. Нейропатическая язва развивается на участках стопы, испытывающих наибольшее давление, в точках максимального приложения веса, особенно часто на подошвенной поверхности и в межпальцевых промежутках. Нередко развитие язвы связано с плоскостопием или другими врожденными индивидуальными особенностями строения стопы. Длительно существующая полинейропатия приводит к деформации стопы, что в свою очередь вызывает чрезмерное давление на ее отдельные участки, в частности, в области головок метатарзальных костей. В местах повышенного давления, несущих наибольшую нагрузку, наблюдаются гиперкератоз, омокелость. Повторные механические нагрузки при ходьбе, особенно в неудобной обуви, приводят к воспалительному аутолизу мягких тканей, гематомам или накоплению в этих местах серозной жидкости. Далее наступает разрыв гиперкератозированной ткани, формируется язвенный дефект.

Нейропатическая язва имеет следующие характерные клинические особенности:

- развивается в месте повышенного давления (чаще в области головок II-III метатарзальных костей);
- сопровождается выраженным гиперкератозом;
- наблюдается сухость кожи (атрофия потовых желез);
- боли отсутствуют или незначительны (в связи с полинейропатией и нарушением болевой чувствительности). Нейропатическая язва часто инфицируется стафилококками, стрептококками, коли-бактериями, нередко присоединяется анаэробная инфекция. Это приводит к распространению некроза на подкожно-жировую клетчатку, мышечную ткань, костно-связочный аппарат, способствует микротром-

бированию в системе микроциркуляции и вовлечению в язвенно-некротический процесс новых обширных участков мягких тканей стопы. Анаэробная флора может вызывать образование газа в мягких тканях стопы (газовая гангрена).

3. Диабетическая остеоартропатия стопы

Диабетическая остеоартропатия — это синдромокомплекс асептической деструкции костей и суставов при сахарном диабете, проявляющийся клинической и рентгенологической симптоматикой, развивающийся на фоне периферической нейропатии (стопа Шарко). В развитии диабетической остеоартропатии ведущее значение имеют нейропатия и микротравматизация



стопы.

Основными проявлениями диабетической остеоартропатии являются:

- покраснение и отечность стопы;
- в последующем — выпячивание и деформация костей стопы, стопа становится плоской, отмечаются патологические движения, дезорганизация суставов (образное сравнение английских авторов - «мешок, наполненный костями»); нередко стопа приобретает кубическую форму или форму каталки;
- часто возникают спонтанные переломы костей стопы;
- отсутствие боли в пораженной стопе (в связи с сенсорными нарушениями из-за полинейропатии).

Ишемическая форма

В развитии ишемической формы диабетической стопы имеет значение сочетанное взаимодействие диабетической макроангиопатии нижних конечностей (атеросклероз или кальциноз артерий) и микроангиопатии.

При ишемической форме синдрома диабетической стопы кожа на стопах холодная, бледная или цианотичная; реже имеет розовато-красный оттенок из-за расширения поверхностных капилляров в ответ на ишемию. Язвенные дефекты возникают по типу акральных некрозов - на кончиках пальцев, краевой поверхности пяток. Характеризуются крайней болезненностью. Пульс на артериях стопы, подколенных и бедренных артериях ослаблен или не пальпируется. В типичных случаях пациенты предъявляют жалобы на «перемежающуюся хромоту». Тяжесть ишемического поражения конечности определяется тремя основными факторами: тяжестью стеноза, развитием коллатерального кровотока, состоянием свертывающей системы крови.

Смешанная форма

Смешанная форма диабетической стопы представляют собой сочетание нейропатической и ишемической форм (нейроишемическая) и обусловлена макро- и микроангиопатиями, нейропатией, поражением костей и суставов стопы.

Степени тяжести сахарного диабета

В российской эндокринологической литературе традиционно выделяются степени тяжести сахарного диабета, что имеет, разумеется, важное значение при проведении экспертизы трудоспособности больного. В зарубежной литературе степени тяжести сахарного диабета не выделяются.

Критерии степени тяжести СД типа 1

Средняя степень тяжести — неосложненное течение заболевания или наличие ретинопатии (начальных проявлений) без нарушений остроты зрения, нефропатии (доклинической или стадии начинающейся нефропатии), периферической нейропатии (без выраженного болевого синдрома и трофических язв).

Тяжелая степень — наличие тяжелых клинических проявлений диабетической нейропатии (периферической полинейропатии, автономной вегетативной нейропатии, энцефалопатии), микро- и макроангиопатии с трофическими язвами, гангреной, синдромом диабетической стопы, ретинопатии с прогрессирующей утратой зрения (вплоть до слепоты), нефропатии с прогрессирующей ХПН.

Критерии степени тяжести СД типа 2

Легкая - сахарный диабет компенсируется диетой, возможны слабовыраженные, начальные проявления ретинопатии, нейропатии, ангиопатии нижних конечностей, доклинические стадии нефропатии.

Средняя степень тяжести - сахарный диабет компенсируется диетой, пероральными гипогликемизирующими средствами; клинические проявления нейропатии, ретинопатии, ангиопатий выражены, но не вызывают тяжелых нарушений функции пораженных органов и систем.

Тяжелая степень – когда имеются выраженные нарушения со стороны пораженных органов.

Сахарный диабет и беременность

Гестационный сахарный диабет (диабет беременных) - это нарушение толерантности к глюкозе, возникающее впервые во время беременности. Гестационный сахарный диабет может протекать с минимальными нарушениями углеводного обмена, латентно и с выраженными нарушениями, которые трансформируются в сахарный диабет. Кроме гестационного сахарного диабета различают также беременность на фоне СД 1 или 2 типа. У 80% женщин, страдающих сахарным диабетом, беременность протекает с осложнениями, особенно на фоне декомпенсации заболевания.

Особенности течения беременности при сахарном диабете

1. *Опасность прерывания беременности* на ранних сроках имеет место у 30% больных. Основными причинами самопроизвольных выкидышей являются: декомпенсация сахарного диабета, предшествующая беременности дисфункция яичников (особенно нарушение прогестероновой фазы менструального цикла), функциональная недостаточность плаценты, инфекции мочеполовых путей или их обострения.

2. *Токсикоз второй половины беременности* развивается у 60% женщин. Причинами этого являются: узкий таз, диабетическая микроангиопатия сосудов плаценты и матки, эстрогенная недостаточность. Развившийся токсикоз приводит к декомпенсации сахарного диабета.

3. *Многоводие* выявляется у 30-60% беременных, страдающих сахарным диабетом. Многоводие осложняет течение беременности и повышает риск мертворождения плода. Многоводие обусловлено повышенной продукцией околоплодных вод со стороны амниона в ответ на прохождение через плаценту большого количества глюкозы. Многоводие ухудшает питание плода, понижает его жизнеспособность, способствует развитию дистресс-синдрома легких, смерти плода.

4. *Диабетическая фетопатия* является характерной особенностью беременности на фоне сахарного диабета.

Диабетическая фетопатия имеет следующие проявления:

- Ребенок рождается с большой массой тела-4000 гр. и более. У таких детей обнаруживаются большие размеры почек и поджелудочной железы. Макросомия плода обусловлена прохождением че-



рез плаценту большого количества глюкозы, развитием у плода гиперинсулинизма, который приводит к повышению липогенеза, задержке жидкости, увеличению массы тела. Имеет значение также анаболическое влияние инсулина и плацентарного лактогена, а также увеличение синтеза гликогена, который, как гидрофильное вещество, способствует задержке жидкости.

- Новорожденные с диабетической фетопатией отечны, пассивны, цианотичны, с круглым лицом, широкими плечами, имеют маленький размер головы и множественные кровоизлияния на кожном покрове. Такие дети с трудом берут грудь, медленно набирают вес, часто болеют респираторными заболеваниями (пневмонии, ателектаз легких, нарушения дыхания-тахипноэ, апноэ). Причиной респираторных заболеваний является недостаточная продукция сурфактанта, обладающего антиателектатической способностью. Это обусловлено тем, что при гиперинсули-

низме ингибируется действие кортизола на ферменты, которые участвуют в процессе синтеза сурфактанта из лецитина. Имеет значение также недостаточность ферментов надпочечников и, следовательно, понижение синтеза кортизола. При диабетической фетопатии надпочечниковая недостаточность проявляется плохой адаптацией новорожденного к условиям внешней среды и выраженной предрасположенностью к инфекционно-воспалительным заболеваниям.

- Диабетическая фетопатия часто сопровождается пороками развития: нервной системы, сердца, конечностей, позвоночника и врожденными пороками других органов. У 15% новорожденных наблюдается затянувшаяся желтуха, у 6%-гипокальциемия, у 12% на момент рождения наблюдается выраженная гипогликемия (связанная с гиперинсулинизмом).

5. Перинатальная (до родов, во время родов, после родов) смертность при сахарном диабете составляет 8-35%. Это обусловлено дыхательным дистресс-синдромом, множественными пороками развития, многоводием, воздействием на нервную систему токсического действия кетоновых тел, которые проникают через плацентарный барьер в случае кетоацидоза у матери, гипогликемией у плода во время родов, а также при больших размерах плода, патологии чешкиими родами.

Особенности течения сахарного диабета при беременности

При сахарном диабете типа 1в течение первого триместра беременности потребность в инсулине понижается, часто возникают гипогликемические состояния, повышается склонность к кетоацидозу. Понижение потребности в инсулине обусловлено повышенным потреблением глюкозы со стороны плода. В течение второго и третьего триместров беременности повышается контринсулярное влияние плацентарных гормонов и потребность в инсулине возрастает в 2-3 раза. У женщин, страдающих сахарным диабетом во время беременности, возможно осложнение течения ретинопатии и нефропатии.

Диагностика гестационного сахарного диабета

1. Выявление женщин, имеющих факторы риска в отношении гестационного сахарного диабета. К данной группе относятся беременные, которые:

- имеют родственников, болеющих сахарным диабетом
- страдают ожирением, гиперлипидемией, артериальной гипертензией
- предыдущая беременность сопровождалась гестационным сахарным диабетом
- в анамнезе отмечают крупный плод и глюкозурию беременности
- имеют неблагоприятный акушерский анамнез: врожденные аномалии развития, мертворождение, смерть новорожденного, самопроизвольные выкидыши, особенно на поздних сроках беременности, многоводие
- имеющаяся макросомия плода во время предыдущей и настоящей беременности

В вышеперечисленных группах необходимо провести скрининг во время первого визита в женскую консультацию. Всем остальным женщинам скрининг назначается на 24-28 недели беременности, так как именно в этот период активно действуют контринсулярные гормоны плаценты.

Применяется пероральный с 50 гр. глюкозы одночасовой и со 100 гр.-трехчасовой глюкозотолерантные тесты. Диагностическим критерием гестационного диабета является:

- $<7,8$ ммоль/л-нарушения толерантности к глюкозе нет
- $7,8-10,6$ ммоль/л-показан 3-х часовой ГТТ
- $>10,6$ ммоль/л-предварительный диагноз гестационного диабета, показан 3-х часовой тест.

Во время проведения 3-х часового теста диагностируется сахарный диабет, если в капиллярной крови в 2 пробах из 3 обнаруживаются повышенные результаты: натощак - выше $5,3$ ммоль/л, через час- выше 10 ммоль/л, через 2 часа-выше $8,6$ ммоль/л, через 3 часа-выше $7,8$ ммоль/л.

ЛЕЧЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Основным принципом лечения сахарного диабета является нормализация нарушения обмена веществ, а критериями компенсации нарушений обмена служат аглюкозурия и нормализация уровня сахара в крови в течение суток. Наряду с нормализацией показателей углеводного обмена в этом случае улучшаются показатели жирового, белкового и водно-солевого обмена.

Терапия сахарного диабета комплексная и включает в себя несколько компонентов:

- 1) диету;
- 2) применение лекарственных средств;
- 3) дозированную физическую нагрузку;
- 4) обучение больного и самоконтроль;
- 5) профилактику и лечение поздних осложнений сахарного диабета.

Биохимические параметры контроля диабета, предложенные Европейской группой по инсулинзависимому диабету в 1993 г. приведены в табл. 1.

Следует подчеркнуть, что определение уровня глюкозы в крови в 2-4 ч утра позволяет провести дифференциальную диагностику между тремя состояниями, для которых характерна высокая гипергликемия натощак. Это так называемый синдром “хронической передозировки инсулина” (синдром Сомоджи или постгипогликемическая гипергликемия); синдром “рассвета или зари” и недостаточная доза инсулина короткого действия, вводимого перед ужином, или недостаточное количество инсулина пролонгированного действия, оказывающего биологическое влияние в ночные часы. При этом для синдрома Сомоджи характерны низкие цифры уровня глюкозы в 2-4 ч утра, для синдрома “рассвета или зари” – околонормальное содержание глюкозы, а для недостаточной дозы инсулина, вводимого перед ужином, – высокая концентрация глюкозы в крови в те же часы. В перечисленных ситуациях коррекция лечебных мероприятий в корне отличает-

ся. Так, при синдроме Сомоджи следует снизить дозу инсулина короткого действия, вводимого перед ужином, или инсулина, действие которого приходится на ночные часы; при синдроме “рассвета или зари” инъекцию инсулина средней продолжительности действия сместить на ночные часы (перед сном - в 22 или 23 ч), а при недостаточной дозе инсулина короткого действия, вводимого перед ужином, или инсулина, действие которого приходится на ночные часы, увеличить количество вводимого инсулина на соответствующую дозу.

Таблица 1

Биохимические параметры контроля диабета

Показатель	Контроль		
	хороший	удовлетворительный	Плохой
Глюкоза (ммоль/л)			
Натощак	4,4-6,1	6,2-7,8	> 7,8
после еды	5,5-8,0	11,1-14,0	> 14,0
HbA1c (N <6%)	< 6,5	6,5-7,5	> 7,5
HbA1 (N <7,5%)	< 8,0	8,0-9,5	> 9,5
Общий холестерин (ммоль/л)	< 5,2	5,2-6-5	> 6,5
Триглицериды натощак(ммоль/л)	< 1,7	1,7-2,2	> 2,2
Индекс массы тела (кг/м ²)			
Муж.	< 25,0	25,0-27,0	> 27,0
Жен.	< 24,0	24,0-26,0	> 26,0

Диетотерапия

Независимо от этиологии, давности, характера течения диабета непременным условием эффективного лечения является физиологическая диета, которая предусматривает покрытие всех энергетических затрат в зависимости от характера труда. На 1 кг идеальной массы тела больного при легкой физической работе расходуется 130 кДж (1ккал=4,3 кДж), при физической работе средней тяжести или умственной работе - 200 кДж, при тяжелой физической работе до 300 кДж.

Общие требования к диете:

1. Физиологическая по составу продуктов.
2. Изокалорийная (35-40 ккал на 1кг идеальной массы) при сахарном диабете типа 1 и субкалорийная (20-25 ккал на 1кг идеальной массы) при сахарном диабете типа 2.
3. 4-5-кратный прием пищи в течение суток.
4. Исключение легкоусвояемых углеводов.
5. Достаточное количество клетчатки, волокон.
6. Около 40-50% жиров - жиры растительного происхождения.

Соотношение основных ингредиентов не отличается от такового для здорового человека: 60% углеводов, 24% жиров и 16% белков. Многократный прием пищи в течение суток позволяет адекватно смоделировать отношение между уровнем инсулина и содержанием глюкозы в крови, близкое к показателям здорового человека. Способ приготовления особого значения не имеет. Что касается качественного состава, то существуют следующие ограничения:

1. Резкое уменьшение вплоть до полного запрещения употребления легкоусвояемых углеводов: сахар, варенье, конфеты, напитки, содержащие сахар, сладкие вина, пиво, бананы, виноград, финики, пирожное, печенье. Вместо них рекомендуют продукты, содержащие медленно всасывающиеся углеводы: черный хлеб, каши, картофель, специально приготовленные хлебо-булочные изделия.

2. Ограничивают блюда из жирных сортов мяса, рыбы, и других продуктов, богатых холестерином (желтки яиц, мозги, печень). Молоко и молочные продукты должны быть с пониженным содержанием жира.

3. Употребление в пищу овощей, богатых клетчаткой: капуста, морковь, свекла, брюква, репа. При употреблении фруктов необходимо учитывать содержащиеся в них углеводы.

4. Для удовлетворения вкусовых качеств рекомендуется включать сахарозаменители. Они бывают 2-х типов: равные по энергетической ценности глюкозе (фруктоза, сорбит) и некалорийные (аспартам, цикломат и лист стевии).

Для замены углеводов пользуются хлебной единицей. За одну хлебную единицу принимается количество продуктов, которое содержит 10 - 12 г углеводов.

Дозированная физическая нагрузка

Дозированная физическая нагрузка при сахарном диабете способствует увеличению аффинности инсулиновых рецепторов, сни-

жается гликемия, содержание кетоновых тел, сокращается потребность в инсулине. При физической работе поглощение глюкозы работающей мышцей увеличивается почти в 20 раз по сравнению с периодом относительного покоя. Это связано с выбросом катехоламинов, которые увеличивают скорость гликогенолиза и скорость окисления жирных кислот в работающей мышце, увеличивая тем самым эффективность воздействия инсулина и утилизацию глюкозы в скелетной мускулатуре.

Таким образом, дозированная физическая нагрузка способствует снижению уровня глюкозы в сыворотке крови как в период нагрузки, так и после нее. Исследования показали, что при регулярных физических нагрузках наблюдается достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина в крови, улучшение профиля липидов, снижение массы тела, а также увеличение мышечной массы.

Инсулинотерапия

Показания для инсулинотерапии:

- кетоацидоз, прекоматозное состояние, гиперкетонемическая, гиперлактацидемическая, гипертосмолярная комы; СД типа 1;
- значительная декомпенсация сахарного диабета, обусловленная различными факторами (стрессовые ситуации, инфекции, травмы, оперативные вмешательства, обострение соматических заболеваний); при ликвидации провоцирующих моментов (при наличии показаний) проводится индивидуальный подбор пероральных гипогликемизирующих средств;
- диабетическая нефропатия с нарушением азотовыделительной функции почек (нефросклеротическая стадия диабетического гломерулосклероза);
- тяжелые поражения печени: диабетическая гепатопатия с наличием жировой инфильтрации печени, нарушение функциональной способности печени (гепатит, цирроз);
- беременность и роды;
- тяжелые дистрофические поражения кожи (карбункулы, фурункулы, трофические язвы, некробиоз);
- значительное истощение больного; инсулин приводит к нормализации жирового и углеводного обменов, повышает образование жира из углеводов;

- отсутствие эффекта от диетотерапии и пероральных гипогликемизирующих средств, а также при наличии противопоказаний к их применению;

- тяжелые хирургические вмешательства, особенно полостные; травмы, приводящие к значительной декомпенсации сахарного диабета и нередко к кетоацидозу;

- длительно существующий воспалительный процесс в любом органе (туберкулез легких, пиелонефрит и т.д.); назначение инсулина приводит к более благоприятному исходу сопутствующих заболеваний.

Целями инсулинотерапии являются :

- нормализация обмена глюкозы и жирового обмена;
- поддержание нормальной массы тела;
- обеспечение нормального, свободного образа жизни;
- сведение до минимума сосудистых и неврологических осложнений сахарного диабета.

В последние десятилетия стали получать высокоэффективные препараты человеческого инсулина методом генной инженерии. Сущность метода заключается в том, что из молекулы ДНК выделяется ген, передающий информацию об инсулине. Затем этот ген встраивается в ДНК кишечной палочки. Последующее размножение этой бактерии ведет к продукции человеческого инсулина.

По продолжительности действия и происхождению инсулины делятся на три группы:

а) инсулины быстрого ультракороткого действия – аналоги инсулина (начало действия - через 10-15 мин, длительность действия - 3-4 ч) – Хумалог, Новорапид, Апидра;

б) короткого действия – человеческий инсулин (начало действия - через 15-30 мин, длительность действия - 5-8 ч) - Актрапид, Хумулин регулар;

в) инсулины средней длительности действия – человеческий инсулин (начало действия — через 1.5-3 ч, длительность действия - 12-22 ч) – Инсулатард, Хумулин НПХ;

г) инсулины средней длительности и длительного действия - аналоги инсулина (начало действия — через 2-2,5 ч., длительность действия – до 17-24ч.) - Гларгин, Детемир.

Деглюдек - инсулин ультрапродленного действия .

Аналоги инсулина. Последние годы характеризуются новым направлением в лечении сахарного диабета – созданием аналогов человеческого инсулина (длительного и быстрого действия) с использованием генно-инженерной технологии с новыми фармакокинетическими свойствами.

Быстродействующими аналогами инсулина являются Лизпро (Хумалог), Новорапид (Аспарт), Глилизин (Апидра). Аналоги получают путем замены аминокислот в В-цепи инсулина. Изменение аминокислотной последовательности не изменяет биологическую активность В-цепи, но способствует диссоциации комплексов инсулина и ускоряет его всасывание. Начало действия инсулиновых аналогов – через 10-15 мин после введения, максимум действия - 1,5 - 2 часа, продолжительность действия - 3-4 часа. Преимуществом этих инсулинов является то, что они вводятся непосредственно перед едой или после еды. При их использовании можно при желании избежать частых перекусов. Быстрое начало и короткую продолжительность действия инсулиновых аналогов успешно используют при интенсифицированной инсулинотерапии, во время заболеваний, сопровождающихся лихорадкой. Это позволяет индивидуализировать лечение инсулином и обеспечивает большую свободу образа жизни. При использовании обычного инсулина пациент принимает инсулин в зависимости от количества хлебных единиц (ХЕ), который он предполагает съесть. Доза инсулиновых аналогов подбирается адекватно количеству и качеству уже съеденных пищевых продуктов.

Быстродействующие аналоги инсулина широко используются в инсулиновых помпах. Это специальный аппарат, который прикрепляется на тело больного, и больной 24ч. непрерывно получает свою индивидуально подобранную дозу инсулина.

По мере совершенствования инсулинотерапии стало очевидно, что инсулины длительного действия, такие как НПХ или ультраленте, не в состоянии обеспечить достаточно плавный, стабильный базальный уровень инсулина у больных сахарным диабетом. Недостатками этих инсулинов являются достаточно выраженные пики после инъекции, длительность действия менее 24 часов и вариабельность погло-

щения, достигающая 25-50%. Эти инсулины действуют слишком коротко и не достигают необходимого базального уровня в течение дня, в то время как увеличение концентрации их во время сна может привести к ночной гипогликемии. Последнее обстоятельство вызывает особое беспокойство у детей и подростков, которые более склонны к гипогликемии.

Следующим шагом в диабетологии стало применение безпиковых длительно действующих аналогов инсулина: гларгин (Лантус) и детемир (Левемир). Инсулин гларгин отличается от человеческого инсулина тремя аминокислотными остатками. Инсулин гларгин медленно всасывается из подкожной жировой ткани, имеет длительный эффект и обеспечивает практически постоянную базальную концентрацию инсулина в течение 24 часов. Лантус может быть введен в любое время суток. Начальная доза составляет 80% от общей суточной дозы инсулина длительного действия. Дальнейшая титрация дозы осуществляется на основе определения сахара в крови натощак и в ночное время, перед сном. Уровень глюкозы крови после завтрака, во второй половине дня и вечером регулируется введением инсулина быстрого действия или аналога инсулина.

Продолжительность действия инсулина Детемир составляет около 17 часов в соответствующих терапевтических дозах. Рекомендуется вводить этот инсулин один или два раза в день до достижения стабильного базального уровня.

Базальный инсулин Деглюдек ультрапродленного действия. Деглюдек вводят как 1 раз в день, так и 3 раза в неделю.

Методика инсулинотерапии СД типа 1

Инсулинотерапия при СД типа 1 носит заместительный характер и должна проводиться так, чтобы смоделировать у больного наиболее близкие к физиологическим соотношения уровней инсулинемии и гликемии в течение суток.

Определение адекватной средней суточной дозы

Потребность в инсулине у каждого больного СД типа 1 индивидуальна, поэтому суточная и разовая дозы инсулина рассчитываются с учетом клинических особенностей заболевания, уровней гликемии и глюкозурии. При прочих равных условиях особую осторожность сле-

дует соблюдать при определении доз инсулина в случаях поражения почек.

Больным с вновь выявленным СД типа 1 назначают инсулин в дозе 0,5 ЕД на 1кг массы тела в сутки; в период ремиссии (так называемого медового месяца) – 0,4 ЕД/кг, а больным с неудовлетворительной компенсацией диабета – до 0,7-0,8 ЕД/кг в сутки. Как правило, суточная доза инсулина более 1 ЕД/кг в сутки свидетельствует о передозировке инсулина, за исключением III триместра беременности и пубертата, когда для поддержания углеводного обмена требуется повышенное количество инсулина.

Ввиду плохого всасывания и частичного разрушения инсулина в месте инъекции не следует вводить за один раз больше 30 ЕД. Обычно простой инсулин вводят подкожно, предварительно хорошо массируя место инъекции для лучшего всасывания. Принимать пищу нужно не позже, чем через 30 мин после введения инсулина. При применении аналогов инсулина – Хумалог, Апидры - прием пищи можно совмещать с инъекцией или с разницей во времени не более 15 мин. Рекомендуется ежедневно чередовать места введения инсулина.

Создание оптимального рационального режима инсулинотерапии

У здорового человека инсулинемия обусловлена двумя компонентами: базальной инсулинемией и гиперинсулинемией в ответ на прием пищи (посталиментарная гиперинсулинемия).

Базальная инсулинемия - это уровень инсулина в крови в промежутках между приемами пищи и в ночные часы. Он довольно постоянен и относительно невелик (поджелудочная железа в эти периоды времени выделяет в кровь инсулин со скоростью приблизительно 1 ЕД/ч).

Посталиментарная гиперинсулинемия - это значительное увеличение количества инсулина в крови, обусловленное приемом пищи. Уровень посталиментарной гиперинсулинемии зависит от количества и состава принятой пищи, главным образом углеводов, и поэтому подвержен значительным колебаниям. Следовательно, рациональный режим инсулинотерапии должен имитировать как базальную, так и посталиментарную физиологическую инсулинемию. В этом отношении наиболее оптимальным режимом является *режим базисно-болюсной* терапии, предполагающий комбинацию инсулинов короткого и пролонгированного действия. Инсулины пролонгированного действия обеспечивают базальную инсулинемию. Препараты инсулинов корот-

кого, но быстрого действия вводятся перед приемом пищи и имитируют посталиментарную гиперинсулинемию (болюсная терапия инсулином). При распределении суточной дозы инсулина необходимо учесть более высокую потребность в инсулине в дневное время, особенно после еды, и относительно низкую потребность в ночные часы. Режим многократного введения инсулина позволяет предупредить или приостановить прогрессирование диабетических нейро- и ангиопатий.

Методика базисно-болюсной терапии считается наиболее оптимальной. При этом инсулин длительного (суточного) действия вводится перед завтраком в дозе, равной $\frac{1}{3}$ суточной дозы, остальные $\frac{2}{3}$ суточной дозы вводятся в виде инсулина короткого действия (он распределяется перед завтраком, обедом и ужином в соотношении 3:2:1).

Режим двукратного введения инсулина. Режим двукратного введения инсулина удобен для учащихся и работающих больных. Утром и вечером (перед завтраком и ужином) вводят инсулины короткого действия в сочетании с инсулинами среднего или длительного действия. При этом $\frac{2}{3}$ общей суточной дозы вводят утром и $\frac{1}{3}$ - вечером, $\frac{1}{3}$ каждой рассчитанной дозы составляет инсулин короткого действия, а $\frac{2}{3}$ - продленного.

При недостаточной компенсации диабета увеличивают или уменьшают дозу инсулина в зависимости от уровня гликемии не более чем на 2-4 ЕД однократно.

Осложнения инсулинотерапии.

1. Аллергические реакции. Они проявляются:

а) в местной форме – эритематозная, слегка зудящая и горячая на ощупь папула или ограниченное умеренно болезненное затвердение на месте введения;

б) в генерализованной форме, характеризующейся в выраженных случаях крапивницей (раньше появляющейся и больше выраженной на коже лица и шеи), зудом кожи, эрозивными поражениями слизистых оболочек рта, носа, глаз, тошнотой, рвотой и абдоминальными болями, а также повышением температуры тела и ознобом. В редких случаях наблюдается развитие анафилактического шока.

Для предупреждения дальнейшего прогрессирования как местных, так и генерализованных аллергических проявлений в подавляющем большинстве случаев достаточно заменить применявшийся инсулин другим видом (монокомпонентный инсулин свиньи заменить на

инсулин человека) или заменить препараты инсулина одной фирмы на аналогичные препараты, но производства другой фирмы.

Аллергические реакции, особенно местные, нередко возникают в результате неправильного введения инсулина: чрезмерная травматизация (слишком толстая или затупленная игла), введение сильно охлажденного препарата, неправильный выбор места для инъекции и т.п.

2. Инсулиновые отеки. Инсулиновые отеки обычно возникают в начале инсулинотерапии и связаны с задержкой натрия и воды, а также с восстановлением нормального объема внеклеточной жидкости по мере снижения глюкозурии и осмотического диуреза. Отеки обычно проходят самостоятельно и лечения не требуют.

3. Гипогликемические состояния. При неправильном расчете дозы инсулина (ее завышении), недостаточном приеме углеводов вскоре или спустя 2-3 ч после инъекции простого инсулина резко снижается концентрация глюкозы в крови и наступает тяжелое состояние, вплоть до гипогликемической комы. При использовании препаратов инсулина пролонгированного действия гипогликемия развивается в часы, соответствующие максимальному действию препарата.

Определяющее значение для развития гипогликемии имеет не столько уровень глюкозы в крови, сколько быстрота его снижения. Так, первые признаки гипогликемии могут появиться уже при уровне глюкозы 5,55 ммоль/л (100 мг/100 мл), если его снижение было очень быстрым; в других же случаях при медленном снижении гликемии больной может чувствовать себя относительно хорошо при содержании сахара в крови около 2,78 ммоль/л (50 мг/100 мл) или даже ниже.

В период гипогликемии появляются выраженное чувство голода, потливость, сердцебиение, дрожание рук и всего тела. В дальнейшем наблюдается неадекватность поведения, судороги, спутанность или полная потеря сознания. При начальных признаках гипогликемии больной должен съесть 100 г булки, 3-4 кусочка сахара или выпить стакан сладкого чая. Если состояние не улучшается или даже ухудшается, то через 4-5 мин следует съесть столько же сахара.

Гипогликемические состояния опасны из-за возможности наступления внезапной смерти (особенно у больных пожилого возраста с той или иной степенью поражения сосудов сердца или мозга). При часто повторяющихся гипогликемиях развиваются необратимые

нарушения психики и памяти, снижается интеллект, появляется или усугубляется уже имеющаяся ретинопатия, особенно у лиц пожилого возраста. Исходя из этих соображений, в случаях лабильно протекающего диабета приходится допустить минимальную глюкозурию и незначительную гипергликемию.

5. Инсулинрезистентность. В некоторых случаях диабет сопровождается состояниями, при которых отмечается снижение тканевой чувствительности к инсулину, и для компенсации углеводного обмена требуется 100-200 ЕД инсулина и более. Инсулинрезистентность развивается не только в результате снижения количества или аффинности рецепторов к инсулину, но и с появлением антител к рецепторам или инсулину (иммунный тип резистентности), а также вследствие разрушения инсулина протеолитическими ферментами или связывания иммунными комплексами. В некоторых случаях инсулинрезистентность развивается вследствие повышения секреции контринсулиновых гормонов, что наблюдается при диффузном токсическом зобе, феохромоцитоме, акромегалии и гиперкортицизме.

Санация очагов хронической инфекции (отит, гайморит, холецистит и др.), замена одного вида инсулина другим или совместное с инсулином применение одного из пероральных сахароснижающих препаратов, активное лечение имеющихся заболеваний желез внутренней секреции дают хорошие результаты. В последнее время при инсулинрезистентности применяется сульфатированный инсулин, который менее аллергогенен, не реагирует с антителами к инсулину, но обладает в 4 раза более высокой биологической активностью, чем простой инсулин. При переводе больного на лечение сульфатированным инсулином необходимо иметь в виду, что такого инсулина требуется лишь 1/4 от дозы вводимого простого инсулина.

6. Постинсулиновые липодистрофии. С клинической точки зрения различают липодистрофии гипертрофические и атрофические. Несомненно, определенное значение имеет при этом неправильное введение инсулина (частые инъекции в одни и те же области, введение холодного инсулина и последующее охлаждение области его введения и т.п.). Иногда липодистрофии сопровождаются более или менее выраженной инсулинрезистентностью.

При склонности к образованию липодистрофий следует с особой педантичностью соблюдать правила введения инсулина, правильно чередуя места его ежедневных инъекций.

Трансплантация поджелудочной железы и β -клеток

В настоящее время разработаны и применяются методы аллотрансплантации поджелудочной железы целиком или только изолированных островков. В некоторых европейских странах довольно успешно производится одномоментная трансплантация поджелудочной железы и почки. При пересадке целого органа возникают две существенные проблемы:

- иммунные реакции на пересадку чужой поджелудочной железы;
- функционирование экзокринной части поджелудочной железы, развитие панкреатита и аутолиза.

В настоящее время в мире практикуется трансплантация стволовых клеток для лечения сахарного диабета. Данное направление находится в фазе разработки и клинического испытания, и говорить о его эффективности и отдаленных результатах пока еще рано.

Лечение пероральными гипогликемизирующими средствами

Пероральные гипогликемизирующие средства применяются для лечения СД типа 2 и подразделяются на следующие группы:

- производные сульфаниламочевины;
- бигуаниды;
- ингибиторы α - гликозидазы;
- тиазолидиндионы
- глиниды
- инкретины
- ингибиторы натрийглюкозного транспортного белка 2 (SGLT2).

Лечение производными сульфаниламочевины (сульфаниламидными гипогликемизирующими средствами)

Механизм действия производных сульфаниламочевины:

- связываются специфическими рецепторами, расположенными на мембранах β -клеток, повышают внутриклеточное содержание цАМФ путем стимуляции аденилатциклазы и угнетения фосфодиэстеразы; повышенный уровень цАМФ увеличивает содержание кальция в цитоплазме β -клеток, что стимулирует секрецию эндогенного инсулина β -клетками;

- увеличивают число инсулиновых рецепторов в инсулинзависимых тканях и повышают чувствительность тканей к инсулину;
- нормализуют пострецепторный механизм действия инсулина на метаболизм глюкозы внутри клетки и на транспорт ее в клетку;
- потенцируют действие эндогенного инсулина на печень, увеличивают утилизацию в ней глюкозы и образование гликогена, уменьшают образование глюкозы в печени;
- уменьшают поступление глюкозагона в кровь в связи с ингибированием его секреции α -клетками;

Показания к назначению производных сульфаниламочевины:

- СД типа 2 у лиц с нормальной и избыточной массой тела при отсутствии эффекта от диетотерапии;
- СД типа 2, характеризующийся лабильным течением (в этом случае добавление к лечению инсулином сульфаниламида гликлазида позволяет перевести лабильное течение СД типа 2 в стабильное);
- инсулинорезистентность при СД типа 2 (в этом случае добавление к инсулину производных сульфаниламочевины позволяет в ряде случаев уменьшить суточную дозу инсулина за счет внепанкреатических механизмов действия производных сульфаниламочевины).

Различают гипогликемизирующие сульфаниламиды I и II генерации. Препараты I генерации используются с 1955г. К ним относятся бутамид (толбутамид), букарбан (карбутамид), хлорпропамид. Препараты II генерации применяются с 1966г., они более эффективны, менее токсичны, используемые дозы исчисляются в миллиграммах. К этим препаратам относятся глибенкламид, глипизид, глюренорм, гликлазид.

Манинил (глибенкламид) - гипогликемизирующий препарат II генерации. Одним из показаний к его назначению является развитие первичной или вторичной резистентности к препаратам I генерации. Начало действия препарата – через 1 ч после приема, максимальный гипогликемизирующий эффект развивается через 4-6 ч, длительность действия – около 8-12 ч. Максимальная суточная доза манинила составляет 3 таблетки (0.015 г). Суточную дозу препарата, если она не больше 0.01 г, можно назначать в 1 или 2 приема. Метаболизм манинила осуществляется преимущественно в печени путем превращения

его в два неактивных метаболита, один из которых выделяется с мочой, а второй – через ЖКТ.

Гликлазид (диамикрон, диабетон, преддиан) - препарат сульфаниламочевинной II генерации, обладающий кроме гипогликемизирующего действия выраженным влиянием на реологические свойства крови, систему гемостаза и микроциркуляцию. Гликлазид уменьшает агрегацию тромбоцитов и эритроцитов, улучшает состояние системы микроциркуляции, уменьшает прессорное действие катехоламинов на периферические сосуды, обладает ангиопротекторным действием. Препарат метаболизируется в печени и выводится почками. Гликлазид полностью всасывается в ЖКТ, максимальная концентрация его в крови наблюдается через 2-6 ч после приема препарата, длительность действия — около 12 ч. Ангиопротекторный эффект гликлазида проявляется через 3 месяца после начала лечения и наиболее отчетливо выражен через 6-12 месяцев. Ангиопротекторный и антиагрегационный эффекты гликлазида препятствуют развитию поздних осложнений сахарного диабета. В настоящее время широкое распространение получил пролонгированный гликлазид – *диабетон MB* (с модифицированным высвобождением). Препарат назначают за 5-10 мин до завтрака или во время завтрака.

Глюренорм (гликвидон) - производное сульфаниламочевинной II генерации, отличающееся от других препаратов тем, что 95% принятого внутрь лекарства выделяется через ЖКТ и лишь 5% - через почки. Следовательно, глюренорм является препаратом выбора при поражении почек (диабетический гломерулонефрит или сопутствующие заболевания почек). Гипогликемизирующее действие глюренорма начинается через 1 ч после приема, достигает максимума через 2-3 ч и продолжается 8-12 ч. Глюренорм принимается внутрь за 30-40 мин до еды 1-3 раза в день. Допустимо повышение суточной дозы до 4 таблеток (т.е. 0.12 г).

Глипизид (минидиаб) - по силе гипогликемизирующего действия соответствует глибенкламиду (манинилу), быстро и полностью всасывается в ЖКТ. Начало гипогликемизирующего действия глипизиды — через 1/2-1 ч после приема, максимум действия - через 4-8 ч, продолжительность действия - 12 ч. Глипизид оказывает антиатерогенное действие.

Противопоказания к назначению гипогликемизирующих сульфаниламидов

- диабетический кетоацидоз, кетоациidotическая прекома и кома;
- гиперосмолярная и гиперлактацидемическая прекома и кома;
- беременность любых сроков и период лактации у больных сахарным диабетом;
- СД типа 1, если лечение сульфаниламидами предполагается как монотерапия;
- сочетание сахарного диабета с диффузными поражениями печени и почек с нарушениями их функций;
- сочетание сахарного диабета с болезнями крови, острыми инфекциями, токсико-аллергическими состояниями;
- необходимость полостного хирургического вмешательства (в этом случае целесообразно временно перевести больного на инсулин или сочетанное лечение сульфаниламидами и инсулином).

Лечение бигуанидами

Около 25% больных СД типа 2 лечатся бигуанидами, которые являются производными гуанидина.

Бигуаниды имеют следующие гипогликемизирующие механизмы:

- усиливают поглощение глюкозы скелетными мышцами;
- подавляют глюконеогенез в печени, что снижает продукцию глюкозы печенью, особенно в ночные часы;
- замедляют скорость абсорбции глюкозы из кишечника, что улучшает биологический эффект инсулина;
- увеличивают количество рецепторов к инсулину в периферических тканях;
- потенцируют пострецепторные механизмы действия инсулина;
- стимулируют липолиз и тормозят липогенез, способствуют уменьшению массы тела;
- усиливают анаэробный гликолиз;
- обладают анорексигенным эффектом;
- активируют фибринолиз;
- уменьшают содержание холестерина и атерогенных липопротеинов в крови.

Бигуаниды, как и производные сульфанилмочевины, оказывают гипогликемизирующее действие только при наличии в организме эндогенного или экзогенного инсулина, потенцируя его действие.

Показания к назначению бигуанидов:

- СД типа 2 средней тяжести у больных с избыточной массой тела без склонности к кетоацидозу;
- СД типа 2 легкой степени тяжести у больных с избыточной массой тела, если диетотерапия не устраняет гиперлипидемию и не приводит к нормализации массы тела;
- вторичная резистентность к гипогликемизирующим препаратам сульфанилмочевины или непереносимость этих препаратов; в этом случае бигуаниды назначают в дополнение к оптимальным дозам сульфаниламидов.

Метформин (глюкофаж, глиформин, метфогамма) - 1,1-диметил-бигуанида гидрохлорид. Выпускается в таблетках по 500, 850, 1000 мг. Начало действия - через $1/2$ -1 ч после приема препарата, продолжительность действия - около 6-8 ч. Лечение начинают с приема 1 таблетки во время завтрака и ужина, в дальнейшем под контролем гликемии дозу постепенно повышают до 2-2,5 таблеток 2-3 раза в день.

Метформин-ретард - препарат пролонгированного действия, выпускается в таблетках по 0,85 г. Назначается по 1 таблетке 1-2 раза в день.

Комбинированная терапия СД типа 2 сульфаниламидами и бигуанидами

Так как производные сульфанилмочевины стимулируют секрецию инсулина, а бигуаниды потенцируют действие инсулина, обе эти группы прекрасно комбинируются и дополняют гипогликемическое действие друг друга. Комбинированная терапия сульфаниламидами и бигуанидами показана при отсутствии гипогликемизирующего эффекта от монотерапии этими препаратами, а также при плохой переносимости и развитии побочных действий в ходе лечения. Комбинация этих препаратов позволяет применить их в меньшей дозе и, следовательно, предупредить побочные явления или уменьшить их выраженность.

Побочные действия бигуанидов

1. Диспептические явления: металлический привкус во рту, тошнота, боли в животе, иногда рвота, диарея. Эти явления значительно уменьшаются после снижения дозы препарата, иногда прихо-

дится отменять бигуаниды на несколько дней, после чего часто удается продлить лечение в меньшей дозе.

2. Кожные аллергические реакции (развиваются редко).

3. Гипогликемия при лечении бигуанидами может наблюдаться при назначении больших доз или при сочетании препарата с сульфаниламидными гипогликемизирующими средствами или инсулином

4. Развитие кетоацидоза (без резко выраженной гипергликемии) обусловлено интенсивным липолизом.

5. Развитие молочнокислого ацидоза является наиболее грозным осложнением при лечении бигуанидами и связано с усилением анаэробного гликолиза. При развитии лактатацидоза бигуаниды немедленно отменяются. Препарат группы диметилбигуанидов метформин и его аналоги почти не вызывают накопления молочной кислоты.

6. Развитие В₁₂-дефицитной анемии в связи с нарушением всасывания в кишечнике витамина В₁₂ и фолиевой кислоты. Дефицит витамина В₁₂ усугубляет течение диабетической полинейропатии.

Противопоказаниями к назначению бигуанидов являются:

- кетоацидоз;
- коматозные и прекоматозные состояния;
- беременность и лактация;
- острые инфекции и обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний любой локализации;
- острые хирургические заболевания и оперативные вмешательства;
- заболевания печени (острые и хронические гепатиты); при диабетическом гепатостеатозе с сохраненной функциональной способностью лечение бигуанидами допустимо;
- заболевания почек со снижением клубочковой фильтрации;
- заболевания сердечно-сосудистой системы с развитием недостаточности кровообращения или выраженной гипоксии;
- болезни легких с развитием гипоксемии (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, эмфизема легких с выраженной дыхательной недостаточностью).
- Следует помнить, что склонность к молочнокислому ацидозу при лечении бигуанидами усугубляют салицилаты, антигистаминные средства, барбитураты, фруктоза, тетурам. Названные препараты нецелесообразно применять во время лечения бигуанидами.

Ингибиторы α-глюкозидаз

Это третья группа пероральных сахароснижающих препаратов, которые широко применяются для лечения диабета в последние 8-10 лет с целью снижения всасывания из кишечника углеводов и основное действие которых связано с угнетением активности ферментов, участвующих в переваривании углеводов. Известно, что углеводы пищи, более 60% которых представлены крахмалом, в желудочно-кишечном тракте сначала гидролизуются специфическими ферментами (гликозидазами: β -глюкуронидаза, β -глюкозаминидаза, α -глюкозидаза и др.) и затем распадаются до моносахаридов. Последние абсорбируются через слизистую оболочку кишечника и поступают в центральное кровообращение. В последнее время показано, что помимо основного действия - ингибирования глюкозидаз - глюкобай улучшает периферическое использование глюкозы посредством увеличения экспрессии гена ГЛЮТ-4. Глюкобай снижает абсорбцию большинства углеводов, таких, как крахмал, декстрины, мальтоза и сахароза. Этот препарат снижает постпрандиальное повышение глюкозы в крови. Препарат хорошо переносится больными и может применяться для лечения больных сахарным диабетом 2 типа в том случае, когда не удастся достичь компенсации углеводного обмена только с помощью диеты и адекватной физической нагрузки.

Обычные дозы глюкобая составляют от 50 мг в день при постепенном повышении дозы до 50 мг 3 раза в день, а затем до 100 мг 3 раза в день. В этом случае удастся избежать таких нежелательных явлений, как дискомфорт желудочно-кишечного тракта, метеоризм, жидкий стул. Препарат необходимо принимать с первым глотком пищи (т.е. во время еды). При монотерапии глюкобаем отсутствует гипогликемия. Если глюкобай применяется в сочетании с препаратами сульфонилмочевины или инсулином, риск гипогликемии выше, чем только при приеме указанных препаратов.

Глиниды

Репаглинид (новоном, прандин)-секретагог, т.е. стимулятор секреции инсулина.

- Связывается с рецепторами сульфонилмочевины β -клеток, закрывает АТФ-чувствительные калиевые каналы.
- Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта.
- В печени превращается в неактивные метаболиты и выводится с желчью.

- Период полураспада менее 1 часа, вследствие чего действие кратковременное, вызывает быструю секрецию инсулина. Принимается непосредственно перед едой.

- Можно назначать с бигуанидами.
- Основное побочное действие - гипогликемия.

Потенциаторы (или сенситизаторы) действия инсулина

Препараты этой группы принадлежат к новому классу пероральных сахароснижающих агентов, действующих на уровне рецепторов, активируемых пролиферацией пероксисом (PPAR). Эти рецепторы находятся в основном в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. PPAR- γ активация повышает чувствительность к инсулину на уровне печени, мышечной и жировой ткани. К препаратам этой группы относятся глитазоны или тиазолидиндионы (пиоглитазон - Актос, розиглитазон - Авандия). Улучшают действие инсулина в печени, жировой и мышечной тканях, снижают гипергликемию и инсулинемию у больных СД типа 2, а также улучшают толерантность к глюкозе у больных с ожирением. В настоящее время продолжаются клинические исследования по изучению эффективности и безопасности применения препаратов. Тиазолидиндионы противопоказаны пациентам с сахарным диабетом 2 типа и сердечной недостаточностью III–IV класса по NYHA, при повышении печеночных трансаминаз в 3 раза выше верхней границы нормы, при беременности и лактации. Существует комбинированная форма розиглитазона – Авандамет (Авандия + Метформин).

Инкретины

В кишечнике вырабатываются гормонально-активные вещества (инкретины), способные повышать эндокринную секрецию поджелудочной железы.

Известно два вида инкретинов:

1. Глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид (ГИП)
2. Глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1)

Они усиливают секрецию бета-клетками инсулина в присутствии глюкозы. К тому же ГПП-1 уменьшает секрецию глюкагона, а также замедляет опорожнение желудка, вызывая чувство насыщения, что приводит к понижению массы тела. Под действием фермента дипептидилпептидазы -4 (ДПП-4) инкретины быстро разрушаются.

Создана новая группа противодиабетических препаратов, которая включает миметики инкретинов и ингибиторы протеолитической активности фермента дипептидилпептидазы -4 (ДПП-4).

Ингибиторы ДПП-4 применяются в виде таблетированных препаратов: вилдаглиптин по 50 мг 2 раза в день, ситаглиптин – 100 мг 1 раз или по 50 мг 2 раза в день, саксаглиптин – 5 мг 1 раз в день. Дальнейшее повышение указанных дозировок не приводит к росту эффективности терапии. Монотерапия глиптинами в настоящее время, согласно консенсусу диабетологов США и Европы не рекомендуется.

Экзенатайд (Байетта)- агонист рецепторов к ГПП-1. Форма выпуска в виде п/к инъекций 5-10 мг 2 раза в день.

Лираглутид(виктоза) - агонист рецепторов к ГПП-1. Препарат используют один раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи, его можно вводить в виде подкожной инъекции в живот, бедро или плечо. Начальная доза препарата составляет 0,6 мг в день. После применения препарата в течение минимум одной недели дозу следует увеличить до 1,2 мг. Возможно увеличение дозы препарата до 1,8 мг. Проводятся исследования по применению у детей с сахарным диабетом 2 типа. Инкретины не вызывают гипогликемии. Применяются в виде монотерапии или в виде комбинации (наиболее эффективно с метформином).

Готовые комбинации: джанумет (ситаглиптин + метформина гидрохлорид), галвусмет (вилдаглиптин +метформина гидрохлорид). Эти комбинированные препараты назначаются по 1 табл. после завтрака и ужина. Следует указать, что комбинированные препараты ингибиторов ДПП-4 с метформином в указанных дозах можно применять также при лечении больных СД2, получающих инсулин (базальный либо аналоговый инсулин - лантус, левемир).

Ингибиторы натрийглюкозного транспортного белка 2 (SGLT2)

Новый класс антидиабетических лекарственных средств – ингибиторы натрийглюкозного транспортного белка 2 (SGLT2). Механизм действия препарата - это снижение почечной ресорбции и тем самым повышение экскреции глюкозы с мочой, снижение уровня глюкозы в плазме и усиление потери в весе. В связи с тем, что препарат вызывает мочегонный эффект, он может снижать интраваскулярный объем, приводя к ортостатической гипотензии. Наиболее распространенными выявленными побочными эффектами являются дрожжевые вагинальные инфекции и инфекции мочевыводящих путей.

Представителем этой группы является канаглифлозин, применяемый по 100-300 мг 1 раз в сутки.

Фитотерапия сахарного диабета

Для лечения сахарного диабета используется около 150 лекарственных растений. Они содержат гипогликемизирующие вещества - глюкокинины.

Механизм гипогликемизирующего действия лекарственных растений:

- лекарственные гипогликемизирующие растения обладают ощелачивающим действием, в слабощелочной среде в присутствии $\text{Ca}(\text{OH})_2$ глюкоза спонтанно превращается во фруктозу или маннозу, для усвоения которых не требуется инсулин, что снижает потребность в экзогенном инсулине;
- под влиянием многих лекарственных растений усиливаются регенерация и функция β -клеток;
- глюкокинины, содержащиеся в лекарственных растениях, оказывают глюкозоснижающее действие.

Кроме специфических глюкозоснижающих свойств, лекарственные растения, используемые для лечения сахарного диабета, обладают и другими механизмами действия, оказывающими благоприятное влияние на организм больного.

Показания к назначению фитотерапии:

- нарушенная толерантность к глюкозе;
- СД типа 2, в основном в течение первого года болезни для активации репарации β -клеток, для стимуляции иммунитета, а также в качестве подщелачивающего средства в организме, склонном к аци-

дозу. Последний эффект фитотерапии можно использовать у больных СД типа 1 при более длительном течении, при СД типа 1 фитотерапия применяется в комплексе с инсулинотерапией, диетой, физическими упражнениями.

Некоторые наиболее эффективные фитопрепараты и сборы:

- *Настойка лимонника* (T-ra Schizandrae chinensis) - по 20-25 капель 1-3 раза в день до еды.

- *Настойка женьшеня* (T-ra Ginseng!) - по 25 капель 3 раза в день.

- *Экстракт элеутерококка жидкий* (Extr. Eleutherococci fluidum) - по 20 капель 2-3 раза в день до еды. В этом экстракте имеется сумма элеутерозидов, обладающих гипогликемической активностью. Один из гликозидов элеутерококка - *сирингин* - действует подобно инсулину: препятствует угнетающему действию β -липопротеинов на захват глюкозы мышцами.

- *Стручки фасоли* - применяются в виде отвара (1 столовую ложку измельченного сырья заливают 1 л воды и варят в течение 3-4 ч). Суточная доза отвара - 0.5 л в 3-4 приема. Фасоль содержит вещество галегин (гаунидинизоамилен), которое действует подобно бигуанидам, а также сульфаниламидам, так как является продуктом биосинтеза мочевины.

- *Корень одуванчика, корень лопуха, корень цикория* - 1 чайную ложку корня одуванчика, лопуха или цикория заливают 2 стаканами кипятка, настаивают в течение 1 ч, процеживают и принимают по 1 столовой ложке до еды. Суточная доза настоя - 1/2 стакана..

- *Орех грецкий* — применяют настой из измельченных листьев: 1 столовую ложку измельченных листьев заливают 1 стаканом кипятка, настаивают 1 ч, используют в течение суток. Применяют также перегородки грецкого ореха: 40 штук (12г) заливают 1 стаканом кипятка, томят на водяной бане под крышкой в течение 1ч, принимают по 1 чайной ложке 3 раза в день до еды.

- *Лавровый лист* - применяется в виде настоя: 10 листьев заливают 3 стаканами крутого кипятка, настаивают в течение 2-3 ч, принимают по 1/2 стакана 3 раза в день до еды.

- *Капуста* - применяют сок свежей капусты по 1/2 стакана 3 раза в день до еды.

- *Арфазетин* - официальный сбор для лечения сахарного диабета. Состав сбора: побеги черники - 20 г, створки фасоли - 20 г, кор-

ни аралии маньчжурской - 10 г, хвощ полевой - 15 г, плоды шиповника - 15 г, трава зверобоя - 10 г, цветы ромашки - 10 г. 10 г сбора насыпают в эмалированную посуду, заливают 2 стаканами (400 мл) горячей воды, нагревают в кипящей воде (на водяной бане) в течение 15 мин, охлаждают при комнатной температуре не менее 45 мин, процеживают, оставшееся сырье отжимают. Объем полученного настоя доводят до 400 мл кипяченой водой. Принимают настой за 30 мин до еды (лучше в теплом виде) по 1/3-1/2 стакана 2-3 раза в день в течение 20-30 дней. Через 2 недели курс повторяют. В году проводят 3-4 курса.

- Топинамбур (земляная груша) – также обладает гипогликемизирующим эффектом.

Лечение осложнений и некоторых сопутствующих заболеваний

Профилактика и лечение осложнений сахарного диабета в первую очередь заключаются в максимальной компенсации диабета со снижением уровня гликемии в течение суток до 10-11,1 ммоль/л (180-200 мг%).

Лечение диабетической нейропатии

Основным приоритетом в профилактике и лечении диабетической нейропатии должен стать строгий контроль гликемии у пациентов с СД, поскольку именно уровень глюкозы в крови и тканях определяет прогноз и вероятность развития всех диабетических осложнений. Кроме того, в современном врачебном арсенале имеются эффективные средства для дополнительного воздействия на патогенетические звенья и симптомы диабетической полинейропатии. Это препараты α -липоевой кислоты (тиогама, тиоктацид, берлитион), нейротропные витамины и средства, уменьшающие проявления болевого синдрома. Суточная доза α -липоевой кислоты для начального лечения диабетической нейропатии должна составлять 600-1200 мг, курс лечения парентеральными препаратами – 2-4 нед с переходом на прием таблетированной формы (600-1800 мг/сут однократно утром натощак) длительностью минимум 2 мес. К нейротропным витаминам относятся в первую очередь тиамин (витамин В₁), пиридоксин (витамин В₆) и цианокобаламин (витамин В₁₂). При выраженном болевом синдроме назначают анальгетики, седативные препараты, препарат из группы антиконвульсантов габапентин. Одновременно рекомендуются физио-

терапевтические процедуры, например, электрофорез муравьиной кислотой, йодидом калия и т.д.

При наличии клинических синдромов, характерных для вегетативной (автономной) нейропатии, используются дополнительные лечебные мероприятия. В лечении *ортостатической гипотонии* используют минералокортикоидные препараты: ДОКСА в инъекциях, фторгидрокортизон в дозах 0,0001-0,0004 г в день. Хороший эффект дает бинтование ног эластичным бинтом для уменьшения венозного объема крови. При *гастропатии* применяют холиномиметики, ингибиторы холинэстеразы, метоклопрамид, усиливающие тонус и двигательную активность гладкой мускулатуры желудка и оказывающие противорвотное действие. В тяжелых случаях производят резекцию желудка.

Атония мочевого пузыря нередко сочетается с восходящей инфекцией мочевых путей, ввиду чего лечение должно включать антибиотики соответственно чувствительности бактериальной флоры.

При *нейроартропатии* основные лечебные средства - профилактика и удаление мозолей, лечение нейротрофических язв, а также применение ортопедической обуви.

Лечение *ретинопатии*, кроме компенсации СД, включает устранение гемореологических нарушений, применение гипотензивных, гиполипидемических препаратов и витаминотерапию. Для устранения гемореологических нарушений используется лазеротерапия.

Лечение и профилактика диабетической нефропатии. Лечение клинической формы диабетической нефропатии (ДН) на стадиях выраженной ДН (протеинурии) и хронической почечной недостаточности (уремии) направлено на устранение артериальной гипертензии, электролитных нарушений, гиперлипидемии, инфекции мочевых путей и улучшение азотовыделительной функции почек.

При наличии осложнений нужно достигнуть максимальной компенсации СД. Максимальная компенсация углеводного обмена у больных СД 1 типа достигается за счет интенсивной инсулинотерапии (многократные инъекции инсулина короткого действия) или комбинации инсулинов пролонгированного действия с коротким. Больных диабетом 2 типа переводят на глюренорм или диабетон, а при отсутствии достаточного эффекта - на инсулин или комбинацию с вышеуказанными

препаратами для устранения нефротоксического действия других сульфаниламидных препаратов и их метаболитов.

Гипотензивная терапия тормозит уменьшение СКФ и снижает протеинурию. АД стараются поддерживать на уровне, не превышающем 120/80 мм рт. ст. С этой целью применяют блокаторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл и др.), кардиоселективные бета-блокаторы, антагонисты кальция (нифедитин, верапамил, амлодипин и др.), альфа-блокаторы (празозин, доксазозин), блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан, валсартан).

Артериальная гипертензия у больных в значительной мере обусловлена гипervолемией из-за задержки натрия, в связи с чем в комплексной терапии используют ограничение поваренной соли до 3-5г в день, мочегонные препараты, преимущественно калийсберегающие, так как нередко у больных наблюдается гиперкалиемия.

Гиполипидемическая терапия способствует уменьшению протеинурии и прогрессирования патологического процесса в почках.

Поскольку различные варианты гиперлипидемии (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия и смешанная форма) наблюдаются у 70-80 % больных, в лечении используют гипохолестериновую диету, а также смолы, никотиновую кислоту, статины, фибраты или их комбинацию. Низкобелковая диета предусматривает ограничение белка до 0,8 г/кг массы тела. При наличии ожирения - гипокалорийная и умеренная физическая нагрузка (при исключении ИБС). Учитывая большую частоту цистита, атипично протекающего пиелонефрита, бессимптомной бактериурии, целесообразно периодически проводить общий анализ мочи, а при необходимости - по Нечипоренко. В соответствии с данными посева мочи регулярно проводить антибактериальную терапию. Сопутствующий пиелонефрит ухудшает функциональное состояние почек и может служить причиной интерстициального нефрита.

Лечение на стадии ХПН (уремии). Прогрессирование стадии протеинурии (выраженной ДН) приводит к ХПН. Повышение уровня креатинина в крови от 120 до 500 мкмоль/л соответствует стадии процесса, при которой возможна консервативная терапия.

Компенсация углеводного обмена осложняется тем, что у больных могут возникать гипогликемии из-за уменьшения потребности в инсулине, уменьшения деградации инсулина почечным ферментом инсулиназой и увеличения длительности циркуляции вводимого ин-

сулина. Больным СД 1 типа показана интенсивная инсулинотерапия при частом контроле гликемии для своевременного уменьшения необходимой дозы инсулина.

Больным рекомендуется уменьшение белка до 0,6-0,8 г/кг массы тела и увеличение содержания в диете углеводов.

Ингибиторы АПФ используются при уровне креатинина, не превышающем 300 мкмоль/л.

Лечение нефротического синдрома. Это состояние характеризуется протеинурией >3,5 г/сут, гипоальбуминемией, отеками и гиперлипидемией.

Лечебные мероприятия включают: инфузию растворов альбумина, фуросемид 0,6-1 г/сут, гиполипидемические препараты.

Коррекция фосфорно-кальциевого обмена. Гипокальциемия (результат уменьшения синтеза витамина Д₃ в почках) является причиной вторичного гиперпаратиреоза и почечной остеодистрофии. В лечении используют диету с ограничением фосфора, добавляют препараты кальция и витамин Д₃.

Энтеросорбция в виде активированного угля, ионообменных смол, минисорба и других используется для выведения токсических продуктов из кишечника.

Лечение ХПН на терминальной стадии. Гемодиализ или перитонеальный диализ назначают при уменьшении СКФ до 15 мл/мин и повышении уровня креатинина >600 мкмоль/л.

Трансплантация почки показана при СКФ <10 мл/мин и уровне креатинина в крови >500 мкмоль/л.

Лечение липоидного некробиоза. Наилучшие результаты получены при подкожном введении глюкокортикоидных препаратов в пограничную с пораженным участком зону или путем электрофореза и фонофореза с гидрокортизоном сукцинатом. При инфицировании язвы применяют антибиотики.

Профилактика и лечение поражения сердца. В первую очередь профилактика поражения сердца заключается в максимальной компенсации сахарного диабета со снижением гликемии до уровня, не превышающего 11,1 ммоль/л (200 мг%) в течение суток, путем многократных инъекций малых доз инсулина или 2-разового введения пролонгированных инсулинов при диабете 1 типа. При этом необходимо избегать хронической передозировки инсулина, вызывающей гиперинсулинемию. В профилактике и предупреждении коронарного ате-

росклероза играет роль устранение и таких факторов риска, как гипертензия и гипергликемия. Оба более выражены у больных с ожирением, в связи с чем ограничение суточной калорийности пищи играет большую роль в устранении этих дополнительных факторов риска атеросклероза. При сочетании СД с гипертонической болезнью широкое применение получили препараты, блокирующие АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндаприл и др.). Кроме антагонистов АПФ, используют и блокаторы рецепторов ангиотензина II (лозартан, апровель). При наличии тахикардии или нарушениях ритма сердечных сокращений при гипертонической болезни используют селективные адрено-бета-блокаторы (атенолол, метопролол, корданум, бисопролол и др.). Не рекомендуется назначение этих препаратов больным СД со склонностью к гипогликемиям, так как они тормозят симпато-адреналовый ответ на гипогликемию, который является основным клиническим проявлением гипогликемии. В лечении больных используют селективные блокаторы кальция группы верапамила (изоптин), нифедипина (коринфар) и дилтиазема (норваск), которые существенно не влияют на углеводный обмен.

При отсутствии достаточного гипотензивного эффекта от блокаторов АПФ, возможна комбинация с адрено-бета-блокаторами или антагонистами кальция. Следует отметить, что блокаторы АПФ и кальция оказывают нефропротекторное действие и в малых дозах применяются на начальных стадиях артериальной гипертензии. Все гипотензивные препараты в процессе лечения больных сочетаются с ограничением в диете поваренной соли до 5,5-6г, а также с мочегонными средствами. Калийсберегающие препараты не показаны больным с диабетической нефропатией, сопровождающейся гиперкалиемией (гипоренинемический гипоальдостеронизм).

Применение диуретиков тиазинового ряда нередко вызывает нарушение толерантности к глюкозе путем подавления освобождения инсулина. Однако степень выраженности увеличения гликемии может быть различной, что в общем не препятствует их применению.

Лечение гипертензии при сахарном диабете должно начинаться как можно раньше, и АД желательно поддерживать на уровнях, не превышающих 130/80 мм рт. ст.

В профилактике и предупреждении прогрессирования атеросклероза важную роль играет и коррекция гиперлипидемии, являющейся одной из дополнительных причин, усугубляющих его течение.

Для этого необходимо устранить ожирение, гипотиреоз и заболевания почек, отказаться от алкоголя.

При наличии у больных ишемической болезни сердца рекомендуется применение нитратов быстрого (нитроглицерин) и пролонгированного действия (нитронг, сустак, тринитролонг, эринит, нитросорбид). Лечение острого инфаркта миокарда проводится общепринятыми средствами. Так как в большинстве случаев во время острого инфаркта миокарда у больных диабетом увеличивается гипергликемия, целесообразно (при необходимости) на фоне основной терапии пероральными сульфаниламидными препаратами вводить малые дозы простого инсулина в 3-4 инъекциях. Суточная гликемия должна поддерживаться в пределах 8,33-11,1 ммоль/л (150-200 мг%).

КОМЫ

Диабетическая кетоацидотическая кома. Грозное осложнение сахарного диабета, являющееся следствием абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности и резкого снижения утилизации глюкозы тканями организма. Чаще всего она развивается у больных СД I типа, характеризующимся, как правило, тяжелым лабильным течением.

Провоцирующие факторы:

а) недостаточное введение инсулина больному СД I типа (неправильный расчет дозы или неравномерное ее распределение в течение суток);

б) смена препарата инсулина без предварительного определения чувствительности больного к новому препарату;

в) нарушение техники введения инсулина (использование некачественного шприца или многократные инъекции в одно и то же место) или использование некачественного инсулина;

г) временное прекращение инсулинотерапии по каким-либо причинам;

д) увеличение потребности в инсулине в связи с беременностью, интеркуррентным инфекционным или другим заболеванием, отравлением, хирургическим вмешательством или травмой, длительным и неконтролируемым назначением кортикостероидов, диуретиков и даже нервным или физическим перенапряжением.

Эти стрессовые экзогенные факторы чаще всего вызывают коматозное состояние больных с нераспознанным своевременно диабетом.

Ведущими факторами развития диабета являются недостаток инсулина (относительная или абсолютная инсулиновая недостаточность) и гиперсекреция глюкагона. При этом первичным, т.е. пусковым фактором, как правило, является инсулиновая недостаточность. В отсутствие инсулина блокируется проникновение глюкозы в мышцы и жировую ткань. Внутриклеточное снижение глюкозы “включает” механизмы (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз, протеолиз), которые осуществляют компенсаторное увеличение уровня глюкозы у здорового человека до нормогликемии, а у страдающих диабетом – до неконтролируемой гипергликемии.

Процессы, посредством которых увеличивается концентрация глюкозы в крови, регулируются контринсулярными гормонами (глюкагон, катехоламины, АКТГ, глюкокортикоиды, СТГ, тиреоидные гормоны). Контринсулярные гормоны, в особенности глюкагон, повышают глюконеогенез, гликогенолиз, липолиз и продукцию в печени кетоновых тел.

В результате глюконеогенеза и гликогенолиза при диабетическом кетоацидозе резко возрастает выделение печенью глюкозы, достигая 1000 г в день, что в 3 раза превышает количество глюкозы, выделяемой печенью при голодании.

Повышенная продукция глюкозы печенью, с одной стороны, и снижение периферической утилизации глюкозы (в связи с недостатком инсулина) – с другой, приводит к развитию высокой гипергликемии. Однако глюкоза без инсулина не проникает через клеточные мембраны, поэтому при декомпенсации диабета наблюдается энергетическое голодание клеток (“голод среди изобилия”), а это, в свою очередь, вызывает включение резервных механизмов энергообеспечения. Основным таким механизмом является липолиз, настолько усиливающийся при диабетическом кетоацидозе, что концентрация триглицеридов, фосфолипидов, холестерина и НЭЖК нередко увеличивается на 50%. Массивное поступление липидов в печень сопровождается ее жировой инфильтрацией и увеличением размеров. Жирные кислоты являются источником энергии преимущественно для мышц, а кетоновые тела – для мозга. Липолиз и протеолиз стимулируются глюкокортикоидами, катехоламинами, СТГ и глюкагоном.

Жирные кислоты метаболизируются в печени до ацетил-КоА, который полностью окисляется до CO_2 и H_2O к цикле Кребса или используется для синтеза жирных кислот в процессах липогенеза. При нормальных условиях только небольшая его часть превращается в ацетоацетил-КоА, ацетоуксусную кислоту и в β -гидроксиацетил-КоА. Ацетоуксусная кислота, в свою очередь, превращается в ацетон. При диабете и, особенно, при кетоацидотической коме усиленный распад жиров и повышение их поступления в печень приводят к образованию избытка ацетил-КоА и усиленному кетогенезу.

Другим источником кетогенных субстратов является глюконеогенез, которому предшествует усиленный распад белка, обусловленный гормональным дисбалансом (не только недостаток инсулина, но и гиперсекреция АКТГ и глюкокортикоидов).

Концентрация кетонных тел в крови здоровых людей не превышает 100 мкмоль/л, а в моче обнаруживаются только следы кетонных тел. При декомпенсации диабета в результате перечисленных нарушений в печени образуется огромное количество кетонных тел (до 1000 ммоль в сутки), что намного превышает возможности их утилизации и выведения мышцами и почками. Накопление кетонных тел в крови приводит к кетозу, а затем к кетоацидозу.

Уже в ранней стадии диабетического кетоза возникают расстройства функции желудочно-кишечного тракта (анорексия, тошнота, рвота), что способствует его усугублению. С одной стороны, анорексия и рвота утяжеляют нарушения водно-электролитного обмена, а с другой – вызывают так называемый голодовой кетоз. Патогенез его связан, во-первых, со стрессовым увеличением секреции катехоламинов и глюкокортикоидов и стимуляцией липолиза, а во-вторых, с дальнейшим нарастанием энергетического голодания клеток, тоже приводящего компенсаторно к липолизу. Прогрессирующее накопление в крови кетонных кислот вызывает истощение ее щелочных резервов, в результате чего происходит снижение рН крови и развивается метаболический ацидоз, т.е. кетоацидоз.

Параллельно кетоацидозу при декомпенсации диабета развивается нарушение водно-электролитного обмена. Пусковым моментом водно-электролитных нарушений является гипергликемия, сопровождающаяся повышением осмотического давления в сосудистом русле. Для сохранения изоосмолярности сред начинается компенсаторное перемещение жидкости из клеток и внеклеточного пространства в со-

судистое русло. Одновременно, в связи с тем, что гипергликемия превысила почечный порог, развивается глюкозурия и, как следствие ее, – полиурия, так как высокое осмотическое давление первичной мочи препятствует обратному всасыванию воды в почечных канальцах. Этот так называемый осмотический диурез ведет к массивной потере не только воды, но и электролитов, прежде всего ионов Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- .

В результате развиваются тяжелая клеточная дегидратация и дефицит внутриклеточных ионов (прежде всего K^+), затем возникают общая дегидратация, гиповолемия с последующим снижением тканевой и почечной перфузии. Ухудшение тканевой перфузии еще больше затрудняет нарушение периферического действия инсулина и “подстегивает” кетогенез. Снижение почечной перфузии, кроме дальнейшего роста азотемии, обусловленной повышенным распадом белков, влечет за собой уменьшение связывания и выделения ионов H^+ , а также снижение синтеза бикарбоната почками, что резко утяжеляет ацидоз и нарушения водно-электролитного обмена. При этом постоянно нарушается обмен фосфора, кальция, магния и других макро- и микроэлементов, т.е. развивается их дефицит.

Таким образом, в патогенезе диабетического кетоацидоза ведущими факторами являются недостаток инсулина и гиперсекреция глюкагона или других контринсулиновых гормонов. Вследствие сниженной утилизации углеводов и кетонемии развиваются: а) гипергликемия; б) гиперлипидемия; в) метаболический ацидоз; г) глюкозурия с осмотическим диурезом; д) клеточная дегидратация и потеря внутриклеточных ионов; е) общая дегидратация и потеря электролитов. Рвота, часто сопровождающая диабетический кетоацидоз, усиливает дегидратацию и электролитный дисбаланс. При диабете, особенно при диабетическом кетоацидозе, в крови увеличивается концентрация гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), который обладает большим сродством к кислороду. Наряду с этим при диабетической коме в эритроцитах уменьшается содержание 2,3-дифосфоглицерата, что ведет к ухудшению диссоциации оксигемоглобина и кислородному голоданию тканей.

Развивается диабетическая кома, как правило, медленно, в течение нескольких дней или недель. При острых инфекционных заболеваниях, инфаркте миокарда, различных тяжелых интоксикациях

диабетический кетоацидоз может развиваться значительно быстрее, в течение нескольких часов.

С клинической точки зрения можно выделить три последовательно развивающиеся и сменяющие друг друга (при отсутствии лечения) стадии диабетического кетоацидоза:

- 1) стадия умеренного кетоацидоза;
- 2) стадия прекомы, или декомпенсированного кетоацидоза;
- 3) стадия комы.

В стадии умеренного кетоацидоза больного беспокоят общая слабость, повышенная утомляемость, вялость, сонливость, шум в ушах, снижение аппетита, тошнота, неопределенные боли в животе, жажда и учащенный диурез. В выдыхаемом воздухе определяется запах ацетона. В моче при этом обнаруживают кетоновые тела и умеренную глюкозурию, а в крови – высокую гликемию (19,4 ммоль/л), кетонемию (5,2 ммоль/л) и некоторое снижение щелочного резерва (рН не ниже 7,3).

При декомпенсированном кетоацидозе или диабетической прекоме полностью исчезает аппетит, постоянная тошнота сопровождается рвотой, усиливаются общая слабость, безучастность к окружающему, ухудшается зрение, появляются одышка, неприятные ощущения или боли в области сердца и в животе, частые позывы на мочеиспускание, становится неукротимой жажда. Прекоматозное состояние может продолжаться от нескольких часов до нескольких дней. Сознание при этом сохранено, больной правильно ориентирован во времени и пространстве, однако на вопросы отвечает с опозданием, односложно, монотонно, невнятным голосом. Кожа сухая, шершавая, на ощупь холодная. Губы сухие, потрескавшиеся, покрыты запекшимися корками, иногда цианотичные. Язык малинового цвета, с сохраняющимися по краям отпечатками зубов, сухой, обложенный грязновато-коричневым налетом.

Если срочно не проводятся необходимые терапевтические мероприятия, больной становится все более безучастным к окружающему, на вопросы отвечает со все большим запаздыванием или совсем не реагирует и постепенно погружается в глубокую кому. Наблюдается глубокое, шумное и резкое дыхание (типа Куссмауля) с резким запахом ацетона в выдыхаемом воздухе, выраженная артериальная гипотония (особенно диастолическая), частый, малого наполнения и напряжения (но, как правило, ритмичный) пульс, за-

держка мочи, несколько втянутый и ограниченно участвующий в акте дыхания живот. Ослабленные до этого сухожильные рефлексы постепенно полностью исчезают (на некоторое время сохраняются еще зрачковый и глотательный рефлексы). Температура тела чаще всего понижена; даже при тяжелых сопутствующих инфекционных заболеваниях она повышается незначительно.

Данные лабораторных исследований при кетоацидотической коме: гипергликемия (19,4-33,3 ммоль/л); глюкозурия и ацетонурия (при резком нарушении функции почек глюкозурия может быть небольшой или отсутствует); пируватемия и лактацидемия до 2 и 10 ммоль/л соответственно (при норме соответственно 0,07-0,14 и 0,4-1,4 ммоль/л); липидемия свыше 6 г/л, холестеринемия свыше 10,3 ммоль/л; кетонемия до 17 ммоль/л; протеинемия около 90 г/л (отражает в основном степень сгущения крови); содержание остаточного азота и мочевины в крови обычно увеличивается незначительно, превышая 35,7 ммоль/л; гипонатриемия до 120 ммоль/л; щелочной резерв крови понижен и составляет 5-10 об. % CO_2 (при норме до 75 об. % CO_2); гипокалиемия; снижение рН крови.

Характерной особенностью диабетической комы, отличающей ее от многих других и прежде всего от гипогликемической комы, является постепенное развитие, обычно на протяжении нескольких суток. В ранней продромальной стадии такие симптомы, как головная боль, тошнота, апатия или, наоборот, повышенная психическая возбудимость, отражают нарушение функции ЦНС и обычно наряду с жаждой, полидипсией и полиурией свидетельствуют о развивающейся декомпенсации диабета. С углублением комы нарушения функции ЦНС постепенно прогрессируют.

Патогенез расстройств сознания и других психоневрологических симптомов диабетической комы до конца не ясен. Эти нарушения принято связывать со следующими факторами:

- 1) токсическим действием на мозг избытка кетоновых тел;
- 2) ацидозом ликвора спинномозговой жидкости (возможно, внутриклеточным ацидозом в ЦНС);
- 3) дегидратацией клеток мозга;
- 4) гиперосмолярностью внутриклеточного пространства в ЦНС;
- 5) гипоксией ЦНС вследствие снижения 2,3-дифосфоглицерофосфата;
- 6) снижением содержания γ -аминомасляной кислоты в ЦНС.

Основные принципы терапии: регидратация, устранение кетоацидоза, дефицита инсулина и причинных факторов (комы).

Начальная терапия (в течение 6 ч):

1. Регидратация. Если осмолярность крови нормальная, вводят внутривенно физиологический раствор 0,5-1 л/ч до уменьшения признаков дегидратации, а затем по 0,3 л/ч.

2. Инсулиноterapia - используют инсулин короткого (Актрапид, Хумулин Регуляр) или ультракороткого (Хумалог, Новорапид, Апидра) действия в/в струйно или капельно. Вводят 0,1 ЕД на 1 кг массы тела внутривенно в виде постоянной инфузии. Если уровень сахара в крови через 2 ч не снижается, то дозу увеличивают.

3. Для предупреждения гипокалиемии — введение внутривенно капельно калия хлорида. При увеличении уровня калия более чем 6 ммоль/л или анурии – введение калия хлорида прекращается.

4. Контроль за уровнем сахара крови каждые 2-3ч.

Последующая терапия:

1. Продолжение лечения инсулином короткого действия в соответствии с режимом малых доз до понижения уровня гликемии до 14 ммоль/л.

2. Продолжение внутривенного введения физиологического натрия хлорида (под контролем осмолярности плазмы крови) в дозе 0,2-0,3 л/ч (4-6 л/сут).

3. При явлениях отека мозга - до 400 мг гидрокортизона внутривенно.

4. Введение сердечных средств - по показаниям. При возникновении анурии показаны мочегонные препараты, при отсутствии эффекта - гемодиализ.

5. Устранение причины комы.

6. При снижении сахара в крови до 13,9-11,1 ммоль/л (250-200 мг%) необходимо уменьшить дозу вводимого инсулина наполовину и физиологический раствор заменить глюкозой из расчета 5,0-8,0 г/ч. При дальнейшем снижении уровня сахара в крови следует еще уменьшить дозу вводимого внутривенно инсулина или перейти на внутримышечное введение.

После выведения больного из диабетической комы в течение 1 - 2 нед рекомендуется дробное внутримышечное или подкожное введение инсулина в дозах, соответствующих уровню гликемии.

Диета при кетоацидозе рекомендуется безжировая углеводная.

Гиперосмолярная кома

Встречается у 0,23 % больных сахарным диабетом, и, несмотря на проводимую терапию, летальность при ней достигает 50%. Возникновению этой комы способствует недостаточная компенсация сахарного диабета, избыточное введение углеводов, интеркуррентные инфекции, гастроэнтериты, панкреатиты, хирургические вмешательства, травмы, лечение иммунодепрессантами, глюкокортикоидами, диуретиками, состояния, сопровождающиеся дегидратацией (ожоги, рвота, диарея). Описаны случаи гиперосмолярной комы после гемодиализа, перитонеального диализа и реанимации при перегрузке растворами натрия хлорида и глюкозы. Патогенез гиперосмолярной комы изучен недостаточно. Общеизвестно, что кома является результатом экстрацеллюлярной гиперосмолярности, вызванной гипергликемией, гипернатриемией и клеточной дегидратацией на фоне дефицита инсулина. Она развивается чаще у лиц старше 60 лет, обычно страдающих легкой формой сахарного диабета без склонности к кетоацидозу. Однако в последние годы она наблюдается также в детском и юношеском возрасте. У $\frac{2}{3}$ этих больных сахарный диабет ранее не был диагностирован.

Гиперосмолярная кома обычно развивается постепенно. В течение нескольких дней у больных наблюдаются полиурия, полидипсия, иногда - полифагия. Затем присоединяются астения, признаки дегидратации, сонливость, спутанность сознания. При госпитализации почти у всех больных отмечаются явления дегидратации, а у $\frac{1}{3}$ - лихорадка и шок. Коматозному состоянию часто сопутствуют различные неврологические нарушения: патологические рефлексy, судороги, нистагм, параличи, эпилептоидные припадки, что в большинстве случаев приводит к ошибочной диагностике церебрально-васкулярных заболеваний с нарушением мозгового кровообращения. Частым осложнением гиперосмолярной комы являются тромбозы артерий и вен. Признаки дегидратации выражаются в сухости и понижении тургора кожи,

гипотонии мышц, уменьшении тонуса глазных яблок. Постоянным симптомом является одышка (дыхание Куссмауля нехарактерно). Нарушение функции сердечно-сосудистой системы проявляется тахикардией, изменениями сердечного ритма, гипотонией. Нередко наблюдаются отеки нижних конечностей и мошонки. Один из ведущих признаков гиперосмолярной комы - гипергликемия (от 16 до 96 ммоль/л, в среднем - 56 ммоль/л). В большинстве случаев отмечается гипернатриемия, однако описаны случаи с нормальным уровнем натрия. Осмолярность плазмы значительно повышена .

Осмолярность крови можно рассчитать по следующей формуле:

$$2 \times (K^+ + Na^+ \text{ в ммоль/л} + \text{сахар крови в ммоль/л}) = \text{мосм/л.}$$

В норме осмолярность не превышает 320 мосм/л.

В крови увеличиваются уровень гемоглобина, гематокритное число, количество лейкоцитов, содержание общего белка сыворотки, остаточного азота (до 16 ммоль/л) и мочевины. У подавляющего большинства больных кетоацидоз не обнаруживается, только у некоторых определяются следы ацетона в моче. Уровни бикарбоната и рН крови нормальные, а концентрация калия у большинства больных понижена. В моче обычно определяются значительная глюкозурия, гипонатрийурия. Диурез может быть уменьшен, вплоть до анурии.

Основные принципы лечения гиперосмолярной комы: регидратация, устранение гиперосмолярности и причинных факторов (заболеваний).

Начальная терапия (в течение 2 ч):

1. Введение внутривенно 2 л 0,45 % или 0.9% раствора натрия хлорида в течение 2 ч.
2. Введение калия хлорида, если уровень калия в сыворотке крови менее 3, 5 ммоль/л и не нарушен диурез.
3. Инсулиноterapia- инсулины короткого действия подкожно или внутривенно.

Последующая терапия:

1. Продолжение внутривенного введения 0,45% или 0.9% раствора натрия хлорида до нормализации венозного давления или осмолярности крови.
2. Регулярное (каждые 2-3 ч) исследование уровня глюкозы

крови. При снижении его до 250 мг% вместо раствора натрия хлорида — введение раствора глюкозы.

3. При выраженном дефиците калия продолжение введения его хлорида под контролем содержания калия в сыворотке крови.

4. Инсулинотерапия: продолжение внутривенного введения инсулина по 5-8 ЕД/ч до снижения гликемии.

После выведения из комы:

1. Продолжение введения препаратов калия перорально.

2. Инъекции инсулина короткого и продленного действия или сахаропонижающие препараты перорально (при показаниях), за исключением бигуанидов.

3. Устранение провоцирующих кому состояний.

Летальный исход при диабетической (у молодых) и гиперосмолярной коме на фоне лечения может быть обусловлен отеком мозга. Он развивается в результате быстрого изменения осмотического градиента между кровью и спинномозговой жидкостью и обычно наблюдается при быстром снижении уровня сахара в крови под влиянием больших доз инсулина или избыточном введении гипотонического раствора натрия хлорида (при гиперосмолярной коме).

Лактатацидотическая кома

Встречается при диабете значительно реже, чем кетоацидоз и гиперосмолярная кома. При лактатацидозе содержание лактата (молочная кислота) поднимается выше 2 ммоль/л (норма 0,4-1,4 ммоль/л), а рН крови обычно ниже 7,3. В норме соотношение концентрации лактата и пирувата в сыворотке крови составляет около 10:1, при лактатацидозе эти взаимоотношения изменяются в сторону увеличения лактата. Лактатацидоз может сочетаться с кетоацидозом или гиперосмолярной комой. Иногда он развивается на фоне приема бигуанидов у больных с сердечной и почечной недостаточностью, заболеваниями печени, легких, а также при шоке, кровопотере, сепсисе.

Известно, что печень способна метаболизировать около 3400 ммоль молочной кислоты в сутки. Но при перечисленных выше состояниях, сопровождающихся значительной тканевой гипоксией, образование молочной кислоты превалирует над процессами ее утилизации. Развитию лактатацидоза способствует также парентеральное введение жидкостей, содержащих фруктозу, сорбит или ксилит.

Наряду с угнетением сознания (ступор или кома) ведущим симптомом лактатацидоза является сердечно-сосудистая недостаточность (частый пульс, артериальная гипотония и шок). Кожа бледная, иногда с цианотичным оттенком. Ацидоз вызывает нарушение возбудимости и сократимости миокарда, а также парез периферических сосудов, в результате чего развивается коллапс. Вследствие ацидоза у больных шумное дыхание Куссмауля.

При лактатацидозе определяется снижение концентрации гидрокарбонатных ионов (HCO_3^-) до 10 ммоль/л и ниже (в норме около 20 ммоль/л). Специфическим для лактатацидоза признаком является подъем уровня молочной кислоты выше 2 ммоль/л (в некоторых случаях до 8 ммоль/л при норме 0,4-1,4 ммоль/л).

Основные принципы лечения:

1. При резко выраженном ацидозе вначале в/в вводят р-р бикарбоната натрия.

2. Для уменьшения ацидоза применяют также р-р метиленового синего (он связывает водородные ионы) в/в. Эффект проявляется через 2-6 ч. и длится до 14 часов.

3. Дают ингаляции увлажненным кислородом и в/в вводят кокарбоксилазу по 100 мл 2 раза.

4. Для стимуляции аэробного гликолиза вводят 2-4 ЕД инсулина в час. Целесообразно вместе с инсулином вводить глюкозу (8 ЕД инсулина на 500 мл 5% глюкозы).

Гипогликемическая кома

Представляет собой ответную реакцию организма на быстрое понижение утилизации глюкозы мозговой тканью. Чаще всего она развивается у больных сахарным диабетом при введении избыточной дозы инсулина или сульфаниламидных препаратов (особенно в сочетании с салицилатами, алкоголем) на фоне недостаточного потребления углеводов с пищей. Возникновению гипогликемической комы у больных сахарным диабетом при лечении указанными препаратами способствуют почечная, печеночная, сердечная недостаточность, прием алкоголя и интенсивная мышечная нагрузка. Клинические симптомы проявляются у больных при снижении уровня гликемии ниже 3 ммоль/л, а также у больных сахарным диабетом, когда сахар крови быстро снижается с высоких цифр, но не достигает при этом низкого уровня.

Гипогликемическая кома может развиваться внезапно, но чаще ей предшествуют вегетативные расстройства (тахикардия, потливость, бледность, тремор конечностей), чувство голода и неврологические нарушения (двигательное возбуждение, дезориентация и др.). В начале комы возникают двигательное возбуждение, клонические и тонические судороги, оглушенность, переходящая затем в сопор. Артериальное давление имеет тенденцию к повышению. Характерны profузный пот, тахикардия, повышение тонуса глазных яблок. У детей нередко наблюдаются тошнота, рвота, подавленное настроение, иногда возбуждение, агрессивность. Подтверждается исследованием глюкозы крови, когда обнаруживается низкий уровень гликемии (1,88–1,66 ммоль/л или 25–30 мг%) и ниже.

Гипогликемическая кома может осложниться нарушением мозгового кровообращения, инсультом, гемиплегией. В затянувшихся случаях возможен летальный исход.

Лечение гипогликемической комы заключается в быстром внутривенном введении 20-80мл 40 % раствора глюкозы, показано введение 1 мг глюкагона внутримышечно или 1-2 мл адреналина подкожно.

Основные усилия должны быть направлены на профилактику гипогликемических состояний, которые в большинстве случаев являются результатом неадекватной терапии сахарного диабета.

Дифференциальная диагностика коматозных состояний при сахарном диабете

Признаки	К о м а			
	кетонаемическая	гиперосмолярная	гипер-лактацидемическая	гипогликемическая
Темп развития	медленный	медленный	быстрый	быстрый
Причины развития	отсутствие инсулинотерапии, недиагностированный СД, нарушение питания, стресс	те же, а также гастроэнтерит, рвота, понос, дегидратация, лечение диуретиками	инфекционно-воспалительные процессы, лечение бигуанидами, печеночная и почечная недостаточность, инфаркт миокарда, гипоксические состояния	передозировка инсулина и пероральных гипогликемизирующих средств, интенсивная физическая нагрузка, несвоевременный прием пищи после инсулина, прием алкоголя
Поведение в прекоме	пассивное	пассивное, редко возбуждение	пассивное, иногда возбуждение	психомоторное возбуждение
Дыхание	шумное глубокое (Куссмауля)	обычное или поверхностное, частое	шумное глубокое (Куссмауля)	Обычное
Запах ацетона при дыхании	определяется	отсутствует	отсутствует	Отсутствует
Состояние кожи	сухая, холодная, тургор снижен	сухая, тургор снижен	сухая, бледная, иногда цианоз	Влажная

Тонус глазных яблук	понижен	резко понижен	нормальный или слегка снижен	Нормальный
Зрачки	сужены	нормальные	нормальные	Широкие
Тонус мышц	снижен	снижен, иногда повышен	обычный	Высокий
Судороги	не характерны	бывают у 1/3 больных	не характерны	характерны
Сухожильные Рефлексы	снижены, нередко патологические	часто патологические	снижены, бывают патологическими	Повышены
Температура тела	понижена	нормальная, часто повышена	нормальная	Нормальная
АД	снижено	значительно снижено	снижено	чаще всего нормальное
Пульс	частый, малый, иногда аритмичный	частый, малый	частый	нормальный, может быть аритмия
Живот	возможно напряжение, псевдоперитонит	обычный	могут быть боли, не напряжен	Обычный
Общий анализ Крови	лейкоцитоз, увеличение СОЭ	сгущение крови (увеличение Нб, эритроцитов), увеличение СОЭ	увеличение СОЭ, лейкоцитоз	Нормальный
Общий анализ мочи	протеинурия, цилиндрурия, микрогематурия	протеинурия, цилиндрурия	обычный	Обычный

Особенности течения сахарного диабета у детей

Клиника. У детей раннего возраста СД 1 типа имеет свои особенности. У одной части детей грудного возраста заболевание развивается внезапно по типу токсико-септического состояния. Резкое обезвоживание, рвота, интоксикация быстро приводят к гипергликемической коме. У другой части симптоматика нарастает медленнее. Постепенно прогрессирует дистрофия, несмотря на хороший аппетит, дети беспокойны и успокаиваются после питья, имеют длительно сохраняющиеся, несмотря на хороший уход, опрелости. На пеленках остаются липкие пятна, а сами пеленки после высыхания мочи наминают накрахмаленные. У детей первых 5 лет жизни СД также характеризуется более острой и тяжелой манифестацией по сравнению с пациентами более старшего возраста. У таких пациентов чаще развивается кетоацидоз, более низкий уровень С-пептида, и, в целом, более быстрое истощение эндогенной секреции инсулина и меньшая вероятность частичной и полной ремиссии на ранних сроках заболевания. Возможно появление спонтанных гипогликемий за несколько лет до дебюта СД. Они обычно не сопровождаются судорогами и потерей сознания, возникают на фоне физической нагрузки; у ребенка появляются желание есть сладкие блюда.

Диффдиагностика кетонурии. У детей раннего возраста при инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой на фоне голодания, может отмечаться кетонурия, не связанная с СД.

Инсулинотерапия. У детей раннего возраста коррекция гипергликемии идет в направлении повышения дозы пролонгированного инсулина, у подростков, наоборот, превалирует доза короткого в общей дозе. У детей грудного возраста чаще используется схема: 2 инъекции короткого и 2 инъекции пролонгированного инсулина. Иногда есть необходимость во введении только 1-2 инъекций пролонгированного инсулина (н-р, у детей раннего возраста или при ремиссии после дебюта заболевания).

Сахарозаменители. Рекомендуются фруктоза (0.5г на 1 кг веса, но не более 30г). Сорбит и ксилит не рекомендуются. Из синтетических заменителей в ограниченном количестве разрешено применение цюкли, сукразида, свитли. Не рекомендуются аспартам,сахарин и цикламат, т.к. вопрос об их безопасности не решен.

Осложнения. При тяжелом течении СД могут формироваться осложнения в виде клинических симптомокомплексов, свидетельствующих о длительной декомпенсации заболевания. К ним относятся

синдромы Мориака и Нобекура. Синдром Мориака включает задержку физического и полового развития, избыточное отложение подкожной клетчатки на туловище, лице, гепатомегалию.

Синдром Нобекура включает все перечисленные симптомы, кроме ожирения.

Диета. За основу диетотерапии у детей принята физиологическая диета, максимально приближенная к характеру питания здорового ребенка, т.е. полностью покрывающая энергетические затраты и сбалансированная по всем пищевым ингредиентам. При составлении диеты необходимо учитывать количество углеводов, пользуясь системой расчета хлебных единиц (ХЕ). За 1 ХЕ принято считать 10-12 г углеводов. Суточное количество ХЕ зависит от возраста и пола ребенка. Преимущество системы подсчета ХЕ - это удобство использования в повседневной жизни, когда обученному не надо взвешивать продукты, а можно определять содержание углеводов в них визуально (кусок, стакан, ложка и т.д.).

Тестовая проверка знаний

1. Инсулин активирует
 - а) гликогенсинтазу
 - б) гликогенолиз
 - в) глюконеогенез
 - г) сорбитоловый шунт
2. Инсулин подавляет все нижеперечисленные процессы, кроме
 - а) синтез гликопротеинов
 - б) образование гликозилированных белков
 - в) глюкуронатный путь
 - г) поступление глюкозы в клетку
3. Диета при СД 1 включает в себя:
 1. Исключение из рациона жиров
 2. Расчет углеводов в ХЕ –ах
 3. Расчет белков в ХЕ-ах
4. Жиры не ограничиваются
 - а) 1.2
 - б) 2.3
 - в) 1.3
 - г) 2.4

Правильные ответы:

1. а
2. г
3. г

ГЛАВА 3

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа продуцирует гормоны тироксин (T_4 , тетрайодтиронин), трийодтиронин (T_3), кальцитонин.

Тироксин в настоящее время рассматривается как прогормон биологически активного гормона трийодтиронина. В течение суток синтезируется около 80-100 мкг тироксина.

Трийодтиронин - биологически активный гормон, за сутки его образуется около 20-30 мкг, причем около 20% из этого количества (т.е. около 4-6 мкг) синтезируется в самой щитовидной железе, а 80% (т.е. 16-24 мкг) образуется путем конверсии тироксина в трийодтиронин под влиянием фермента T_4 -5'-дейодиназы на периферии (преимущественно в печени, почках, гипофизе).

Кальцитонин - вырабатывается парафолликулярными клетками (К-клетками), обладает способностью снижать уровень кальция в крови путем включения его в костную ткань.

Щитовидная железа, располагающаяся на передней поверхности трахеи, между щитовидным хрящом и 5-6-м трахейными кольцами, является единственным органом, синтезирующим органические вещества, содержащие йод. Масса щитовидной железы у взрослого человека составляет 12-25г., причем у женщин она несколько выше по сравнению с мужчинами того же возраста. В период менструации и беременности масса щитовидной железы увеличивается.

Щитовидная железа имеет вид бабочки, крылья которой представлены левой и правой долями, соединенными между собой перешейком. Размеры каждой доли составляют 2.5-4см в длину, 1.5-2см в ширину и 1-1.5 см - толщины. В 20-25% случаев выявляется пирамидальная доля, располагающаяся над перешейком и представляющая собой небольшое количество тироидной ткани. Реже выявляются добавочные доли щитовидной железы, располагающиеся в треугольнике, основанием которого является подъязычная кость, а вершиной - щитовидный хрящ. Щитовидная железа заключена в соединительнотканную оболочку, состоящую из наружной и внутренней капсулы, в пространстве между которыми находятся сосуды, возвратный нерв и околощитовидные железы.

Структурной и функциональной единицей щитовидной железы является фолликул. Форма и размеры фолликулов зависят от функционального состояния щитовидной железы, их диаметр колеблется от 15 до 500 мкм. Стенки фолликулов состоят из одного слоя эпителиальных клеток - тиреоцитов. При повышенной функции щитовидной железы фолликулярные клетки имеют цилиндрическую форму, при гипофункции - уплощаются. Полость фолликулов заполнена коллоидом, состоящим, в основном, из тиреоглобулина. Синтез тиреоглобулина и тиреоидных гормонов осуществляется тиреоцитами.

Каждый фолликул окружен сетью лимфатических сосудов и капилляров, которые являются продолжением в основном верхней и нижней артерий щитовидной железы.

Волокна симпатической части вегетативной нервной системы, сопровождающие сосуды, оканчиваются на стенке как капилляров, так и фолликулов. Щитовидная железа получает иннервацию и от парасимпатической части вегетативной нервной системы.

Биосинтез тиреоидных гормонов

Биосинтез тироксина и трийодтиронина происходит в 4 этапа.

- I этап - включение йода в щитовидную железу. Йод в виде органических и неорганических соединений поступает с пищей и водой в желудочнокишечный тракт и всасывается в кишечнике в форме йодидов. Йодиды с кровью доставляются к щитовидной железе, которая благодаря действию системы активного транспорта и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ -азы в базальной мембране тиреоцитов захватывает йодиды со скоростью 2 мкг в час и концентрирует их.

- II этап - окисление йодида в молекулярный йод I^0 . Этот этап происходит с помощью фермента пероксидазы и перекиси водорода (H_2O_2) в качестве акцептора электронов. Пероксидаза непосредственно связана с мембраной тиреоцита.

- III этап - органификация йода. Молекулярная форма йода высокоактивна. I^0 быстро связывается с молекулой аминокислоты тирозина, содержащейся в тиреоглобулине. При связывании йода с одной молекулой тирозина образуется монойодтирозин, с двумя молекулами - дийодтирозин.

- IV этап - окислительная конденсация. Под влиянием окислительных ферментов из двух молекул дийодтирозина образуется тироксин (тетрайодтиронин), из монойодтирозина и дийодтирозина - трийодтиронин. Биологически активными являются лишь L-формы (L-изомеры) гормонов щитовидной железы. Процесс образования T_4 и

T₃ происходит в тиреоците на молекуле тиреоглобулина, затем T₄ и T₃ перемещаются в просвет фолликула, где и накапливаются. Количество тиреоидных гормонов, депонированных в щитовидной железе, таково, что их хватит для поддержания состояния эутиреоза более месяца.

Физиологические эффекты тиреоидных гормонов.

Метаболические процессы, органы, ткани	Характер влияния тиреоидных гормонов
Скорость потребления тканями кислорода, продукция тепла	Значительно повышают (калоригенный эффект)
Белковый обмен	Физиологические количества стимулируют синтез белка
Углеводный обмен	Стимулируют всасывание углеводов в кишечнике, глюконеогенез и гликогенолиз, повышают гликемию
Жировой обмен	Стимулируют синтез холестерина, но одновременно усиливают его катаболизм и выведение с желчью, что снижает холестеринемию. Стимулируют липолиз
Рост и созревание костей	Стимулируют рост, способствуют проявлению анаболического, ростового эффекта СТГ и инсулина, способствуют созреванию и дифференцировке костей
Обмен витаминов	Способствуют синтезу витамина А из провитамина
Гемопоез	Стимулируют всасывание в кишечнике витамина В12 и эритропоез
Центральная нервная система	Необходимы для нормального созревания и дифференцировки головного мозга
Кишечник	Стимулируют моторную функцию
Половые железы	Необходимы для нормального развития половых желез и продукции половых гормонов

Высвобождение и поступление гормонов в кровь происходит под влиянием тиреотропного гормона. При снижении уровня тиреоидных гормонов в крови увеличивается выделение аденогипофизом тиреотропина. Последний связывается с рецепторами щитовидной железы, активирует аденилатциклазу, в результате чего увеличивается количество цАМФ, активируется транспорт тиреоглобулина (с содержащимися в нем T_3 и T_4) из просвета фолликула к лизосомам тиреоцита, где под влиянием протеолитических ферментов осуществляется протеолиз тиреоглобулина с выделением T_3 и T_4 , диффундирующих из тиреоцита в кровь. Поступившие в кровь T_3 и T_4 связываются с белками, осуществляющими транспортную функцию. Тироксинсвязывающий глобулин связывает и транспортирует 75% тироксина и 85% трийодтиронина, причем тироксин связывается более прочно. Кроме того, гормоны связываются и с тироксинсвязывающим преальбумином (он связывает 15% T_4 и менее 5% T_3). И, наконец, около 10% T_4 и 10% T_3 связаны с альбумином.

Таким образом, в свободном виде в крови циркулируют лишь 0.03% T_4 и 0.3% T_3 . Именно свободная фракция гормонов обуславливает присутствие им физиологические эффекты.

Регуляция функции щитовидной железы

Функция щитовидной железы регулируется гипоталамо-гипофизарной системой по механизму обратной связи. *Гипоталамо-гипофизарная регуляция.* В гипоталамусе секретруется гормон тиреолиберин, под влиянием которого стимулируется продукция аденогипофизом тиреотропина. Тиреотропин взаимодействует с рецепторами на поверхности мембраны тиреоцитов и стимулирует выработку ими тиреоидных гормонов. Секрцию тиреолиберина тормозит гормон гипоталамуса соматостатин, который угнетает также продукцию тиреотропина. При снижении в крови уровня тиреоидных гормонов усиливается продукция тиреолиберина и тиреотропина, что повышает секрецию тиреоидных гормонов и поступление их в кровь. При повышении уровня тиреоидных гормонов в крови тормозится секреция тиреолиберина и тиреотропина и, соответственно, тиреоидных гормонов.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В диагностике заболеваний щитовидной железы широко применяются многочисленные лабораторные методы, которые можно разделить на следующие группы.

- Определение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови
 - Определение функциональной активности щитовидной железы: исследование поглощения радиоактивного йода щитовидной железой, проба с угнетением трийодтиронином, проба с тиролиберинном, проба с ТТГ, проба на выявление дефекта захвата йода щитовидной железой.
 - Пробы, отражающие периферическое действие тиреоидных гормонов; исследование основного обмена, содержания липидов в сыворотке крови, содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови, измерение времени рефлекса с ахиллова сухожилия (рефлексометрия, рефлексография), электрокардиография.
 - Определение антител к различным компонентам щитовидной железы: тироглобулину, тиропероксидазе, определение тиреодстимулирующих и ингибирующих антител-иммуноглобулинов.
 - Определение анатомической и гистологической структуры щитовидной железы: сканирование щитовидной железы с помощью радиоактивного йода или технеция, ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ), обзорная рентгенография области щитовидной железы, контрастная ангиография и лимфография, компьютерная и ядерно-магнитная томография щитовидной железы.

Определение концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови

ОБЩИЙ ТИРОКСИН (Т₄) - По данным радиоиммунологического или иммунофлюоресцентного методов исследования, концентрация тироксина в сыворотке крови взрослых практически здоровых лиц составляет 64-150 нмоль/л (5-10мгк/100мл). Этот метод в настоящее время широко применяется для выявления гипотироза у новорожденных. Тироксин в сыворотке плода в течение первой половины беременности неопределяем или находится на границе чувствительности метода. К концу внутриутробного развития отмечается значительное повышение его содержания, достигающее уровня минимальных значений, характерных для взрослого человека. В первые часы после рождения содержание тироксина начинает повышаться, и ко 2-3-му дню постнатального периода содержание тироксина в сыворотке крови почти не отличается от его уровней, наблюдаемых у взрослых. После 6-летнего возраста концентрация тироксина в крови соответствует его уровню в крови взрослых. После 60-65 лет содержание тироксина в крови незначительно снижается.

СВОБОДНЫЙ ТИРОКСИН - У практически здоровых лиц содержание свободного тироксина в сыворотке крови составляет 10-26 пмоль/л (0.8-2.1 нг/100мл)

ОБЩИЙ ТРИЙОДТИРОНИН (Т₃)- Концентрация общего Т₃ в сыворотке крови примерно в 50 раз ниже уровня тироксина и составляет 1.2-2.8нмоль/л (6.5-190нг/100мл). По данным некоторых авторов, у мужчин концентрация Т₃ в сыворотке крови на 5-10% выше, чем у женщин. Содержание Т₃ в сыворотке крови новорожденных составляет 1/4-1/3 от его уровня, наблюдаемого у взрослых, но уже в течение 1-2 суток увеличивается до концентрации, выявляемой у взрослых. В раннем детском возрасте концентрация Т₃ несколько уменьшается, затем в подростковом возрасте вновь достигает уровня взрослого человека, а после 65 лет наблюдается более значительное ее снижение по сравнению с уровнем тироксина. Определение общего Т₃ в сыворотке крови имеет большое значение для дифференциальной диагностики различных форм тиротоксикоза.

СВОБОДНЫЙ ТРИЙОДТИРОНИН - Определяется радиоиммунологическим методом с использованием диализированной сыворотки и составляет 3,4-8,0пмоль /л (0,35- 0,52 нг/100 мл, в среднем 0,4 нг/100 мл).

ТИРОГЛОБУЛИН - Разработанный радиоиммунологический метод с использованием двойных антител позволяет определять содержание тироглобулина в норме и при различных заболеваниях щитовидной железы. У практически здоровых лиц содержание тироглобулина в сыворотке крови составляет $5,1 \pm 0,5$ нг/мл (от 10 до 55-60нг/мл). Повышение уровня тироглобулина в сыворотке крови выявляется при различных формах тиротоксикоза: диффузном токсическом зобе, подостром и аутоиммунном тиреоидите, многоузловом токсическом и нетоксическом зобе, эндемическом зобе, раке щитовидной железы и его метастазах. Мониторинг тироглобулина в сыворотке крови приобретает большое значение у больных, перенесших тироектомю по поводу папиллярного или фолликулярного рака щитовидной железы. После тотальной тироектомии содержание тироглобулина в сыворотке крови резко снижено и составляет менее 5 мгк/л (ниже 5 нг/мл). Повышение в послеоперационном периоде уровня тироглобулина в сыворотке крови выше 10 мгк/л (выше 10 нг/мл) указывает на рецидив или появление метастазов рака щитовидной железы.

ТИРОКСИНСВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ КРОВИ - Определение количества тироксинсвязывающих белков основано на способности

белков крови связывать тироксин до полного насыщения. Этот метод широко используется в клинической практике как дополнение к определению общего уровня T_3 и T_4 в сыворотке крови. Содержание тироксинсвязывающих белков в крови практически здоровых лиц при определении этим методом в пределах 1.2-2,2 мг/100 мл.

Определение функциональной активности щитовидной железы.

Определение тиреотропного гормона. Функция щитовидной железы находится под контролем передней доли гипофиза и непосредственно тиреотропина. Поэтому уровень тиреотропина в сыворотке крови свидетельствует о функциональном состоянии щитовидной железы.

Определение антител к различным компонентам щитовидной железы.- Аутоиммунные механизмы заболеваний человека были впервые охарактеризованы при заболеваниях щитовидной железы и в настоящее время четко показаны (установлены) аутоиммунные механизмы при диффузном токсическом зобе, офтальмопатии (аутоиммунной офтальмопатии), дермопатии, которые часто сочетаются с диффузным токсическим зобом, аутоиммунным тиреоидитом и других заболеваниях щитовидной железы. В щитовидной железе в качестве антигенов выступают следующие белки тироцита: тироглобулин, пероксидаза щитовидной железы или тиропероксидаза, рецептор к ТТГ.

Определение анатомической структуры щитовидной железы

Сканирование щитовидной железы с использованием радиоактивного йода и технеция. В клинической практике для определения форм, размеров и структуры щитовидной железы часто применяется ее сканирование. Радионуклидное сканирование показано для выявления эктопированной щитовидной железы (зоб корня языка и др.) и функционирующих метастазов щитовидной железы, для диагностики врожденного атироза, оценки функциональной активности узловых форм зоба, выявления наличия ткани щитовидной железы в опухолях, локализованных на шее и в грудном пространстве (загрудинный зоб), тиротоксической аденомы, а также для оценки функциональной активности диффузного токсического зоба. В настоящее время для сканирования чаще используются $^{99m}\text{TcO}_4$ - и I^{123} , которые имеют короткий период полураспада и дают меньшее облучение организма, чем I^{131} . Сканирование при применении $^{99m}\text{TcO}_4$ проводят через 20 мин после приема 1-3 мКи технеция, тогда как после приема I^{131} - только через 24 ч и через 48 или 72 часа в том случае, когда радиоак-

тивный йод применяется для выявления метастазов рака щитовидной железы. В норме у взрослых на сканограмме щитовидная железа имеет вид крыльев бабочки, каждое из которых 4.5-5см в длину и 2-2.7см в ширину. Перешеек может отсутствовать, иногда представлен широкой полосой, доли железы могут располагаться асимметрично. "Горячий" узел с повышенной функциональной активностью, как правило, доброкачественный. "Холодный" узел представляет собой ткань щитовидной железы с пониженной функциональной активностью (солитарный узел) или полным отсутствием таковой - кисты. В большинстве случаев "холодные" узлы также являются доброкачественными. Следует иметь в виду, что по сканограмме нельзя решить вопрос о доброкачественной или злокачественной природе узлового зоба. Для этих целей в последнее время стала широко применяться термография, регистрирующая температуру над соответствующим узлом или опухолью щитовидной железы. Злокачественная опухоль вследствие более активных обменных процессов имеет более высокую температуру (инфракрасное излучение) по сравнению с остальной тканью щитовидной железы.

Сканирование с помощью ультразвука - Это сравнительно простая процедура, не требующая использования изотопов, применима также у детей раннего возраста и у беременных. Она полностью позволяет проводить дифференциальную диагностику между плотными узлами и кистами. Кисты менее 4см в диаметре очень редко являются злокачественными. УЗИ щитовидной железы позволяет определить место биопсии. Этот метод информативен и значительно помогает в диагностике аутоиммунного тиреоидита, в меньшей степени - диффузного токсического зоба.

Рентгенография области щитовидной железы. - Рентгенография помогает получить данные о локализации и размере узлов щитовидной железы. С ее помощью можно диагностировать загрудинный зоб со сдавлением трахеи и пищевода. При дисфагиях различной этиологии показано исследование пищевода с приемом рентгеноконтрастных веществ (барий). Небольшие участки кальцификации щитовидной железы встречаются при папиллярном раке, тогда как более обширные участки кальцификации обнаруживаются при медулярном раке железы. Кальцификация выявляется при многоузловом (конгломератном) зобе. Для диагностики опухолей щитовидной железы проводят ее ангиографию с введением контрастных веществ в подключичную или наружную сонную артерию. С этой же целью производят

лимфографию щитовидной железы, при которой рентгеноконтрастные вещества (липийодол, уротраст и др.) вводят непосредственно в щитовидную железу.

Компьютерная и ядерно-магнитная томография щитовидной железы. – С помощью указанных методов исследования можно получить исчерпывающие данные о локализации и структуре как щитовидной железы, так и окружающих тканей. Особое значение данное исследование приобретает при низкой локализации щитовидной железы, когда ее большая часть располагается ниже рукоятки грудины. Такой загрудинно расположенный зоб в случае его злокачественного перерождения дает метастазы в лимфатические железы, расположенные в средостении. Применение КТ или ЯМР-томографии позволяет более четко (по сравнению с УЗИ или с различными методами с применением радиоизотопов) провести дифференциальную диагностику опухолей щитовидной железы, что является необходимым для принятия решения о проводимой терапии.

Биопсия щитовидной железы. Для получения ткани, необходимой для цитологического исследования, применяется закрытая (пункционная тонкоигольная) и открытая (в настоящее время – крайне редко) биопсия щитовидной железы. Возможные осложнения: пункция трахеи, обильное кровотечение, повреждение гортанного нерва, ларингоспазм, флебит вен, встречающиеся, однако, крайне редко.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДИФFUЗНЫЙ ТОКСИЧЕСКИЙ ЗОБ

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание щитовидной железы, развивающееся у генетически предрасположенных к нему лиц, характеризующееся диффузным увеличением и гиперфункцией щитовидной железы, а также токсическими изменениями органов и систем вследствие гиперпродукции тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз). Зоб чаще всего развивается в возрасте 20-50 лет, болеют преимущественно женщины (в 5-7 раз чаще, чем мужчины).

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время диффузный токсический зоб рассматривается как наследственное аутоиммунное заболевание, которое передается многофакторным (полигенным) путем. ДТЗ часто сочетается с носительством аллелей HLA-B8, DR3, W3. Наличие HLA-B8 повышает риск развития ДТЗ в 2.6 раза, а HLA-DW3 и HLA-DR3 в 3.9 и 5.9 раз соответственно. Факторами, провоцирующими развитие ДТЗ, яв-

ляются психические травмы, инфекционно-воспалительные заболевания, черепно-мозговая травма, заболевания носоглотки.

Основные патогенетические факторы ДТЗ.

1. Врожденный дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов, способствующий развитию аутоиммунных реакций по отношению к антигенам щитовидной железы.

2. Экспрессия на поверхности тиреоцитов (клеток фолликулярного эпителия щитовидной железы) HLA-DR-антигенов. Индукция этой экспрессии происходит под влиянием у-интерферона и интерлейкинов, вырабатываемых лейкоцитами. После экспрессии HLA-DR-антигенов тиреоциты становятся антиген-представляющими клетками, которые начинают распознаваться Т-лимфоцитами как чужие.

3. Появление (согласно теории Вольпе) в условиях дефицита Т-супрессорной функции лимфоцитов форбидных («запрещенных») клонов Т-лимфоцитов, которые ведут себя как Т-лимфоциты-хелперы и способствуют синтезу антител к компонентам щитовидной железы. В настоящее время установлено, «что это антитела к рецепторам тиреотропного гормона на поверхности тиреоцитов. Наибольшее патологическое значение при ДТЗ имеют два вида антител – длительно действующий тиреостимулятор (LATS-фактор) и иммуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы – рост стимулирующие иммуноглобулины (РСИ).

LATS-фактор – длительно действующий тиреостимулятор – является иммуноглобулином класса G с молекулярной массой 150 000 Д. Он вступает во взаимодействие с рецепторами тиреотропина и стимулирует функцию щитовидной железы. При этом резко увеличивается продукция гормонов щитовидной железы T_3 и T_4 , что и обуславливает развитие клиники токсического зоба (тиреотоксикоза).

Имуноглобулины, стимулирующие рост щитовидной железы, взаимодействуют с рецептором, отличным от рецептора к тиреотропину, а именно с рецептором к инсулиноподобному фактору роста I типа или к соматомедину C, что приводит к диффузному увеличению щитовидной железы. Кроме вышеуказанных антител, при ДТЗ часто выявляются антитела к другим тиреоидным антигенам (к тиреоглобулину, второму коллоидному антигену, микросомальной фракции, нуклеарному компоненту).

4. Повышение чувствительности сердечно-сосудистой системы к воздействию катехоламинов под влиянием избытка тиреоидных гормонов. Это приводит к тахикардии, повышению АД и другим измене-

ниям со стороны сердечно-сосудистой системы. Абсолютная концентрация катехоламинов в крови при ДТЗ не возрастает.

5.Повышение конверсии тироксина в трийодтиронин на периферии. Это усугубляет клинику тиреотоксикоза, так как трийодтиронин обладает большей биологической активностью, чем тироксин.

6. Развитие надпочечниковой недостаточности в связи с повышенным катаболизмом глюкокортикоидов.



Патогенез диффузного токсического зоба

Патогенез офтальмопатии

Офтальмопатия – важнейшее клиническое проявление ДТЗ. В настоящее время сформировалась точка зрения, согласно которой офтальмопатия развивается вследствие аутоиммунного поражения экстраокулярных глазодвигательных мышц. Предполагается, что антигеном глазных мышц являются рецепторы тиреотропина, находящиеся в фибробластах эндомизия. Взаимодействие антител с антигеном вызывает увеличение продукции гликозаминогликанов и других соединительнотканых компонентов в ретробульбарной клетчатке, развитие в ней отека, а в далеко зашедших стадиях – фиброза. В развитии офтальмопатии большую роль играет также появление клона фибридных цитотоксических Т-лимфоцитов, повреждающих ретробульбарную клетчатку.

Клиническая картина

Основные жалобы больных:

- повышенная психическая возбудимость, раздражительность, беспокойство, суетливость, невозможность концентрировать внимание;
- чувство давления в области шеи; затруднение при глотании;
- ощущение постоянного сердцебиения, иногда – перебоев в области сердца;
- постоянная диффузная потливость;
- постоянное чувство жара;
- появление дрожания рук, что мешает выполнять тонкую работу, писать; часто больные отмечают изменение почерка;
- прогрессирующее похудание, несмотря на хороший аппетит;
- при тяжелых формах токсического зоба: одышка за счет выраженного поражения миокарда; поносы в связи с поражениями кишечника; нарушение функции половых желез приводит к половой слабости у мужчин, нарушению менструального цикла у женщин;
- общая мышечная слабость;
- появление выпячивания глаз, слезотечение, светобоязнь.

Осмотр больных выявляет следующие характерные признаки заболевания:

- суетливое поведение больных, они совершают много лишних движений;
- эмоциональная лабильность, плаксивость, быстрая смена настроения, торопливая речь;
- диффузное равномерное увеличение щитовидной железы различных степеней; щитовидная железа мягкая, иногда плотновато-эластичная, в редких случаях над ней прослушивается систолический шум дующего характера. Тяжесть заболевания не зависит от размеров зоба. Возможен тяжелый тиреотоксикоз при небольших размерах щитовидной железы;
- кожа мягкая (тонкая, эластичная, бархатистая), горячая, влажная, гиперемированная. Кисти и стопы теплые; возможна пигментация кожи как проявление надпочечниковой недостаточности. У некоторых больных появляется *претибиальная микседема* – кожа в области голени и стоп утолщена, уплотнена, коричневато-оранжевой окраски, волосы на коже голени грубые («свиная кожа»). Претибиальная микседема обусловлена накоплением в коже мукополисахаридов в избыточном количестве;

- масса тела снижена у всех больных в связи с катаболическим и липолитическим эффектами тиреоидных гормонов;

- мышцы атрофичны, их сила и тонус снижены.

Мышечная слабость связана с катаболическим эффектом тиреоидных гормонов (тиреотоксическая миопатия) и может носить генерализованный и локальный характер. Наиболее часто слабость выражена в мышцах бедер и туловища. Редко может наблюдаться кратковременный мышечный паралич. При наступлении эутиреоидного состояния мышечная слабость исчезает.

Изменения со стороны глаз и окружающих тканей весьма характерны, выявляются следующие симптомы:

- Блеск глаз;

- Расширение глазной щели, что создает впечатление удивленного взгляда;

- Симптом Грефе: при фиксации взглядом медленно опускающегося вниз предмета обнажается участок склеры между верхним веком и краем радужки;

- Симптом Кохера – то же при перемещении предмета снизу вверх;

- Симптом Дельримпля – то же при фиксации предмета зрением в горизонтальной плоскости.

В основе этих симптомов лежит повышение тонуса мышцы Мюллера, поднимающей верхнее веко и иннервируемой симпатическим нервом. Вторая мышца, поднимающая верхнее веко, *m.levator palpebrae*, иннервируется *n.oculomotorius*, обеспечивает произвольное поднятие века;

- симптом Розенбаха – тремор век при закрытых глазах;

- симптом Жофруа – неспособность образовать складки на лбу;

- симптом Штельвага – редкое мигание;

- симптом Мебиуса – отхождение глазного яблока кнаружи при фиксации взором предмета, подносимого к области переносицы; свидетельствует о слабости конвергенции вследствие изменений в *m.rectusinternus*;

- симптом Стасинского или «красного креста» – проявляется в виде инъекции сосудов склер. Отхождение инъецированных сосудов вверх, вниз, вправо, влево от радужки создает впечатление красного креста, в центре которого расположен зрачок.

Офтальмопатия характеризуется нарушением метаболизма экстраокулярных тканей, развитием экзофтальма, нарушением функции

глазодвигательных мышц. Тяжелая прогрессирующая офтальмопатия ведет к потере зрения. Офтальмопатия чаще бывает двусторонней, но возможно вначале одностороннее ее проявление. Признаки офтальмопатии:

- экзофтальм;
- припухлость век со сглаживанием пальпеброорбитальной складки;
- конъюнктивит (набухание и покраснение конъюнктивы, чувство рези, «песка» в глазах, слезоточивость, светобоязнь);
- нарушение функции глазодвигательных мышц (нарушение движений глазного яблока в стороны);
- нарушение смыкания век, сухость роговицы при очень выраженном экзофтальме, развитие в ней трофических нарушений, кератита. Присоединение инфекции вызывает нагноительный процесс в глазу, что может привести к симпатическому воспалению второго глаза;
- повышение внутриглазного давления (глаукома) при значительном экзофтальме, в дальнейшем наступает атрофия зрительного нерва.

Различают 4 степени офтальмопатии:

I. Умеренный экзофтальм, припухлость век;

II. то же, что в I ст. + нетяжелые изменения конъюнктивы + умеренное нарушение функции глазодвигательных мышц;

III. резко выраженный экзофтальм + резко выраженный конъюнктивит + резко выраженные изменения глазодвигательных мышц + нетяжелое поражение роговицы + начальные явления атрофии зрительных нервов;

IV. выраженные трофические изменения конъюнктивы, роговицы, зрительного нерва с угрозой или потерей зрения и глаза.

Изменения со стороны органов и систем

Нервная система претерпевает большие изменения. Характерна повышенная активность ее симпатического отдела, психическая возбудимость, раздражительность, беспокойство, суетливость, нетерпимость и т.д. Психозы встречаются редко, только при тяжелом тиреотоксикозе.

Характерен симптом Мари – мелкий симметричный тремор пальцев вытянутых рук, а также «симптом телеграфного столба» – выраженная дрожь больного, которая ощущается врачом при пальпации грудной клетки больного. Выраженные формы заболевания со-

проводятся нарушением терморегуляции, что проявляется суб-фебрилитетом (редкий симптом). У некоторых больных отмечается повышение сухожильных рефлексов.

Сердечно-сосудистая система поражается у всех больных, наблюдаются следующие характерные проявления:

- постоянная тахикардия, сохраняется даже во время сна. Вначале пульс ритмичный, при длительном существовании тиреотоксикоза появляется экстрасистолия, а в дальнейшем – мерцательная аритмия (вначале пароксизмальная форма). Описаны пароксизмы мерцательной аритмии как единственный симптом тиреотоксикоза. У молодых людей мерцательная аритмия обусловлена прямым токсическим влиянием на миокард избытка тиреоидных гормонов. У пожилых больных тиреотоксикозом, кроме этого, имеет значение также выраженность кардиосклероза;

- сердечный толчок приподнимающий, смещен влево (за счет гипертрофии левого желудочка);

- при аускультации сердца – тахикардия, усиление первого тона; над всеми отделами сердца, особенно над верхушкой и легочной артерией прослушивается систолический шум;

- при перкуссии отмечается расширение левой границы сердца при средней степени тяжести и тяжелом тиреотоксикозе;

- ЭКГ: в нетяжелых начальных стадиях заболевания отмечается увеличение амплитуды зубцов Р и Т («возбужденная» ЭКГ), в дальнейшем наступает снижение амплитуды Р и Т.

- при средней тяжести и тяжелом тиреотоксикозе имеется тенденция к повышению систолического и понижению диастолического АД. При тяжелых формах заболевания диастолическое АД может резко снизиться вплоть до нуля (феномен бесконечного тона). Снижение диастолического АД является одним из показателей степени тяжести тиреотоксикоза. Пульсовое давление повышается.

В тяжелых случаях развивается «тиреотоксическое сердце», проявляющееся мерцательной аритмией, недостаточностью кровообращения, развитием в дальнейшем кардиального цирроза печени.

Органы дыхания – обычно отмечается учащенное дыхание, возможна аритмия дыхания. Характерна предрасположенность к частым пневмониям.

Органы пищеварения – отмечается снижение кислотности желудочного сока, в тяжелых случаях ускорена моторика кишечника, часто бывают неоформленный стул, поносы.

Печень. При ДТЗ развивается жировая дистрофия печени, а при длительном тяжелом течении возможны желтуха и развитие цирроза печени. Клинически поражение печени проявляется увеличением ее границ при перкуссии и пальпации, нарушением функциональных проб.

Почки и мочевыводящие пути существенно не страдают. Возможны нарушения тонких функциональных проб почек.

Костная система – при длительном существовании тиреотоксикоза развивается остеопороз вследствие катаболического эффекта тироксина и вымывания из костей кальция и фосфора. Возможны боли в костях, рентгенологические признаки остеопороза, редко – пальцы в виде «барабанных палочек».

Надпочечники принимают определенное участие в развитии заболевания. В тяжелых случаях могут иметь место клинические (пигментация, слабость, похудание) и лабораторные признаки недостаточности коры надпочечников (снижение резервных возможностей при пробе с АКТГ).

В.Г. Баранов выделяет следующие степени тяжести тиреотоксикоза:

Легкая степень:

- признаки тиреотоксикоза выражены незначительно, преобладает неврозоподобная симптоматика, раздражительность;
- уменьшение массы тела не более, чем на 10%;
- тахикардия не более 100 в 1 мин, границы сердца и АД нормальные;
- симптомы офтальмопатии отсутствуют;
- трудоспособность сохранена или ограничена незначительно.

Средняя степень

- признаки тиреотоксикоза четко выражены;
- снижение массы тела составляет от 10 до 20%;
- тахикардия от 100 до 120 в 1 мин; границы сердца увеличены влево, систолическое АД повышено до 130-150 мм рт.ст.; диастолическое АД нормальное или чуть снижено;
- выраженная офтальмопатия;
- трудоспособность снижена.

Тяжелая степень:

- резко выражены все симптомы тиреотоксикоза, отмечаются явления тяжелого поражения внутренних органов (печени, сердца);
- снижение массы тела превышает 20%, кахексия;

- тахикардия превышает 120 в 1 мин, границы сердца значительно расширены, часто имеются мерцательная аритмия и недостаточность кровообращения, систолическое АД повышено до 150-160 мм рт. ст., диастолическое АД значительно снижено;
- значительно выражена офтальмопатия;
- выраженные нарушения со стороны нервной системы; полная утрата трудоспособности.

К тяжелой степени заболевания всегда относятся формы, осложненные мерцательной аритмией, сердечной недостаточностью, психозами, гепатитом.

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: иногда наблюдается очень умеренная нормохромная анемия, небольшой ретикулоцитоз, склонность к лейкопении, относительный лимфоцитоз.

2. БАК: возможно снижение содержания холестерина, липопротеинов, общего белка, альбумина.

3. ИИ крови: повышение содержания иммуноглобулинов, обнаружение тиреостимулирующих иммуноглобулинов, антител к тиреоглобулину, микросомальному антигену.

4. УЗИ щитовидной железы: диффузное увеличение, возможно неравномерное изменение эхогенности.

5. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы позволяет выявить в щитовидной железе функционально активную ткань, определить форму и размеры железы, наличие в ней узлов. В настоящее время радиоизотопное сканирование щитовидной железы производится обычно с $^{99\text{Tc}}$ пертехнетатом. Для ДТЗ характерно увеличенное изображение щитовидной железы с повышенным захватом изотопа.

6. Определение содержания в крови T_3 и T_4 (радиоиммунным методом): увеличение уровня T_3 и T_4 , наиболее значимо определение свободных фракций гормонов.

7. Рефлексометрия (косвенный метод определения функции щитовидной железы) – определение времени рефлекса ахиллова сухожилия, характеризующего периферическое действие тиреоидных гормонов. Время рефлекса ахиллова сухожилия значительно укорочено.

Наиболее часто ДТЗ приходится дифференцировать с НЦД, климактерическим неврозом, атеросклеротическим кардиосклерозом, миокардитом.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ И ТИРЕОТОКСИЧЕСКАЯ КОМА

Тиреотоксический криз – тяжелое, угрожающее жизни больного осложнение токсического зоба, проявляющееся резчайшим обострением симптомов тиреотоксикоза. Развитию криза способствуют следующие факторы:

- Длительное отсутствие лечения тиреотоксикоза;
- Интеркуррентные инфекционно-воспалительные процессы;
- Тяжелая психическая травма;
- Значительная физическая нагрузка;
- Оперативное лечение любого характера;
- Лечение токсического зоба радиоактивным йодом, а также хирургическое лечение заболевания, если предварительно не достигнуто эутиреоидное состояние;

Патогенез криза заключается в чрезмерном поступлении в кровь тиреоидных гормонов и тяжелом токсическом поражении сердечно-сосудистой системы, печени, нервной системы и надпочечников.

Клиника тиреотоксического криза:

- Сознание сохранено;
- Резкое возбуждение (вплоть до психоза с бредом и галлюцинациями), незадолго до комы возбуждение сменяется прострацией, адинамией, мышечной слабостью, апатией;
- Лицо красное, резко гиперемировано;
- Глаза широко раскрыты (выраженный экзофтальм), мигание редкое;
- Профузная потливость, в дальнейшем сменяющаяся сухостью кожи вследствие выраженного обезвоживания;
- Кожа горячая, гиперемированная;
- Высокая температура тела (до 41 -42°C);
- Тошнота, неукротимая рвота;
- Язык и губы сухие, потрескавшиеся;
- Профузный понос, возможны разлитые боли в животе;
- Пульс частый, аритмичный, слабого наполнения;
- При аускультации сердца определяются тахикардия, мерцательная аритмия и другие нарушения ритма, систолический шум в области верхушки сердца;

- Высокое систолическое АД, диастолическое АД значительно снижено, при далеко зашедшем кризе систолическое АД резко снижается;

- Возможно увеличение печени и развитие желтухи;
- Содержание в крови T_3 и T_4 увеличено.

При прогрессировании криза развивается тиреотоксическая кома, характеризующаяся полной потерей сознания, коллапсом, остальная симптоматика та же, что и при тиреотоксическом кризе.

ТОКСИЧЕСКАЯ АДЕНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Токсическая аденома щитовидной железы (болезнь Пламмера) – заболевание, характеризующееся наличием узла (аденомы), автономно гиперпродуцирующего тиреоидные гормоны, и гипоплазией и снижением функции остальной части щитовидной железы.

Этиология заболевания неизвестна. Токсическая аденома может возникать в ранее существовавшем нетоксическом узле, в связи с этим узловым эутиреоидным зобом рассматривается как фактор риска развития токсической аденомы. В основе патогенеза заболевания лежит автономная гиперпродукция тиреоидных гормонов аденомой, которая не регулируется тиреотропным гормоном. Аденома секретирует в большом количестве преимущественно трийодтиронин, что приводит к подавлению продукции тиреотропного гормона. При этом снижается активность остальной ткани щитовидной железы, окружающей аденому. Токсическая аденома щитовидной железы обычно имеет микрофолликулярное строение. Иногда токсическая аденома бывает злокачественной.

Клиническая картина

Клинические симптомы болезни обусловлены гиперпродукцией аденомой тиреоидных гормонов (тиреотоксикозом) и соответствуют симптоматике диффузного токсического зоба. При пальпации щитовидной железы определяется узел с четкими контурами, он смещается при глотании, безболезнен. Регионарные лимфоузлы не увеличены. В отличие от ДТЗ не характерны офтальмопатия и претибиальная микседема.

Лабораторные и инструментальные данные

1. Определение содержания в крови тиреоидных гормонов и тиреотропина – увеличение уровня T_3 и T_4 (преимущественно T_3); содержание тиреотропина снижено или нормальное.

2. УЗИ щитовидной железы: определяется узел.

3. Радиоизотопное сканирование щитовидной железы выявляет в месте пальпируемого узлового образования интенсивное поглощение изотопа («горячий узел»), поглощение же изотопа остальной тканью железы резко снижено или отсутствует.

4. Тепловизионное (термографическое) исследование щитовидной железы: выявляется «горячий узел».

Лечение диффузного токсического зоба

1. Лечение тиреостатическими средствами.
2. Лечение глюкокортикоидами.
3. Лечение β -адреноблокаторами.
4. Лечение радиоактивным йодом.
5. Хирургическое лечение.
6. Симптоматическое лечение.
7. Лечение офтальмопатии.

1. Лечение тиреостатическими средствами.

Лечение мерказолилом

Мерказолил (тиамазол, метимазол, карбимазол) – производное имидазола, выпускается в таблетках по 0.005 г.

Механизм действия мерказолила:

- блокирует образование тиреоидных гормонов на уровне взаимодействия моно- и диодтирозина, а также тормозит йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина;
- оказывает иммуномодулирующее действие, улучшает функцию Т-лимфоцитов-супрессоров, снижает титры антитиреоидных антител.

Мерказолил назначается в следующих дозах: при легкой степени – 30 мг в сутки; при тиреотоксикозе средней тяжести и тяжелом суточные дозы мерказолила достигают 40-60 мг. Указанные суточные дозы распределяются на 4 приема и в течение 2-4 недель приводят к уменьшению симптомов тиреотоксикоза, увеличению массы тела.

С момента наступления эутиреоза доза мерказолила постепенно снижается, приблизительно по 5 мг каждые 7 дней, и доводится до поддерживающей, обычно составляющей 2,5-10 мг в день. Прием поддерживающей дозы мерказолила продолжается до 1-1,5 лет. Преждевременная отмена препарата приводит к рецидиву тиреотоксикоза и необходимости назначать вновь высокие дозы мерказолила (чаще у носителей HLA- B8 и DR3). Побочные действия мерказолила:

- развитие лейкопении и агранулоцитоза; необходимо исследовать кровь при суточной дозе мерказолила более 30 мг 1 раз в 10 дней, при поддерживающей дозе – 1 раз в месяц.
- аллергические реакции в виде эритемы, зудящих красных пятен, крапивницы (у 5% больных);
- зобогенный эффект (увеличение размеров щитовидной железы в ходе лечения мерказолилом) и увеличение экзофтальма; эти побочные эффекты обусловлены повышением продукции тиреоидного гормона (по принципу обратной связи) при подавлении синтеза тиреоидных гормонов мерказолилом.

При развитии зобогенного эффекта или усилении экзофтальма в целях подавления гиперпродукции тиреотропина к лечению мерказолилом на фоне эутиреоидного состояния добавляют небольшие дозы тиреоидных препаратов (тироксин по 25-50 мкг).

Лечение пропилтиоурацилом

Пропилтиоурацил также снижает активность 5-дейодиназы типа I и тем самым блокирует переход T_4 в T_3 . Лечение пропилтиоурацилом начинают с суточной дозы 300-600 мг (по 100-150 мг каждые 6 ч) и по достижении эутиреоидного состояния (обычно через 2-3 нед) доза препарата снижается до 200-400 мг (обычно на $\frac{1}{3}$ от исходной) с постепенным ее уменьшением каждые 2-2,5 недели до поддерживающих доз – 50-100 мг в сутки. Около 75-85 % пропилтиоурацила, циркулирующего в крови, находится в связанном состоянии с белками сыворотки крови, тогда как метимазол практически не комплексирован с белками сыворотки. Период полураспада у пропилтиоурацила составляет 1-2 ч (у метимазола – 4-6 ч), а длительность действия – 12-24 ч (у метимазола > 24 ч), что зависит от ряда факторов, включая скорость накопления и метаболизма препарата в щитовидной железе.

Ранее пропилтиоурацил считался препаратом выбора для лечения тиреотоксикоза у беременных и кормящих женщин. В последних исследованиях было показано, что пропилтиоурацил по сравнению с метимазолом обладает большей гепатотоксичностью. В настоящее время, по мнению Американской тиреоидной ассоциации и Американской ассоциации клинических эндокринологов, пропилтиоурацил следует назначить в I триместре, а во II и III – метимазол.

Лечение калия перхлоратом и лития карбонатом имеет историческое значение.

Лечение препаратами микройода.

Механизм действия препаратов микройода:

- блокирование выделения тиреотропного гормона аденогипофизом;
- уменьшение образования тиреоидных гормонов в щитовидной железе;
- уменьшение кровенаполнения щитовидной железы;
- уменьшение чувствительности щитовидной железы к влиянию тиреостимулирующих антител.

В настоящее время в качестве препарата микройода применяется раствор Люголя и реже – таблетки «Микройод».

Раствор Люголя для внутреннего применения имеет следующий состав: йод – 1 г, калия йодид -2 г, дистиллированная вода – до 20 мл.

Показания к назначению раствора Люголя:

- предоперационная подготовка (в целях уменьшения кровенаполнения щитовидной железы и, следовательно, снижения кровопотери во время операции): раствор Люголя назначается по 10 капель (на молоке) 3 раза в день в течение 10-14 дней;

- тиреотоксический криз; в этом случае раствор Люголя вводится внутривенно капельно с предварительной заменой калия йодида на натрия йодид.

- Крайне тяжелое течение тиреотоксического зоба с выраженным поражением сердца или психозом. В этом случае раствор Люголя используется на фоне лечения мерказолилом в качестве быстро купирующего тиреотоксикоз средства. Эффект от лечения раствором Люголя наступает быстро – уже через 7-10 дней, однако в дальнейшем симптомы тиреотоксикоза рецидивируют.

Противопоказаниями к применению препаратов йода являются туберкулез легких, нефриты, фурункулез, угревая сыпь, хроническая пиодермия, геморрагические диатезы, крапивница, беременность, повышенная чувствительность к йоду.

1. Лечение глюкокортикоидами

Глюкокортикоиды при диффузном токсическом зобе оказывают следующее действие:

- проявляют иммунодепрессантный эффект, тормозят образование иммуноглобулинов, стимулирующих функцию щитовидной железы, и таким образом снижают продукцию тироксина и трийодтиронина;
- уменьшают превращение тироксина в трийодтиронин;

- уменьшают лимфоидную инфильтрацию щитовидной железы.

Глюкокортикоиды назначают при диффузном токсическом зобе по следующим показаниям:

- тяжелое течение заболевания с выраженным увеличением щитовидной железы и значительным экзофтальмом; лечение глюкокортикоидами позволяет быстрее купировать тиреотоксикоз и на фоне приема мерказолила быстрее вызвать эутиреоидное состояние меньшими суточными дозами препарата, что уменьшает его зобогенный эффект;

- выраженная лейкопения, развившаяся на фоне лечения мерказолилом и не поддающаяся лечению стимуляторами лейкопоэза (при невозможности отменить мерказолил);

- тиреотоксический криз, тиреотоксическая офтальмопатия;

- отсутствие эффекта от лечения тиреостатическими средствами:

Чаще всего применяется преднизолон в суточной дозе 15-30 мг. При лечении глюкокортикоидами следует учитывать циркадный ритм секреции эндогенных глюкокортикоидов надпочечниками. Рекомендуется большую часть суточной дозы преднизолона принять в 7-8ч утра (время максимальной секреции эндогенных глюкокортикоидов). Обычно назначают 2/3 суточной дозы преднизолона в 7-8 ч утра, а 1/3 – в 11ч дня.

3. Лечение β -адреноблокаторами

Механизм действия β -адреноблокаторов при диффузном токсическом зобе:

- блокируют β -адренорецепторы миокарда, что уменьшает воздействие симпатической нервной системы на сердце. Снижает тахикардию и потребность миокарда в кислороде;

- обладают мембранодепрессантным действием, блокирует поступление ионов натрия в кардиомиоцит, вследствие чего проявляется антиаритмический эффект;

- снижают АД;

- уменьшают периферическую конверсию тироксина в трийодтиронин;

- оказывают седативное действие.

β -адреноблокаторы назначаются на фоне антитиреоидной терапии при любой форме диффузного токсического зоба, особенно тяже-

лой, а также при сочетании диффузного токсического зоба с гипертонической болезнью и аритмиями сердца.

Наиболее активным препаратом является пропранолол (анаприлин, индерал). Для достижения клинического эффекта достаточно принимать пропранолол в суточной дозе 40-100 мг. Можно применять аналогичные препараты тразикор или обзидан в той же дозе, а также конкор, дилатренд, небилет. Лечение β – адреноблокаторами проводится в указанных дозах до нормализации ЧСС, улучшения общего состояния, затем можно приступить к постепенному уменьшению доз.

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов: нарушения бронхиальной проводимости, выраженная недостаточность кровообращения, атриовентрикулярная блокада.

4. Лечение радиоактивным йодом

Механизм действия радиоактивного йода (I^{131}) при диффузном токсическом зобе заключается в том, что он накапливается в щитовидной железе, излучает β -частицы, которые ее разрушают, и продукция тиреоидных гормонов снижается.

Показания к лечению диффузного токсического зоба радиоактивным йодом:

- диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом средней и тяжелой степени тяжести у лиц в возрасте старше 40-45 лет при отсутствии эффекта от длительного лечения анти тиреоидными средствами;
- тяжелые формы диффузного токсического зоба с выраженной недостаточностью кровообращения, токсическим гепатитом, психозом;
- наличие сопутствующих заболеваний (инфаркт миокарда, недавно перенесенный инсульт, гипертонический криз и др.), когда оперативное лечение невозможно, а медикаментозное лечение неэффективно;
- рецидивы диффузного токсического зоба после оперативного лечения при отсутствии эффекта от правильно проведенной анти тиреоидной терапии;
- категорический отказ от операции при отсутствии эффекта от правильно проведенной медикаментозной терапии.

Методика лечения. Дозу радиоактивного йода назначают в зависимости от клиники и выраженности тиреотоксикоза. Обычно применяют дробный метод лечения- вначале больному дают 3-4 мКи

внутрь, а через 3-4 месяца при необходимости назначают такую же дозу или меньшую.

Опасности и осложнения при лечении радиоактивным йодом:

- гипотиреоз (профилактикой гипотиреоза можно считать дробный метод лечения радиоактивным йодом);
- тиреотоксический криз (возникает потому, что щитовидная железа под влиянием радиоактивного йода повреждается и в кровь поступает сразу большое число тиреоидных гормонов); для профилактики тиреотоксического криза необходимо до назначения радиоактивного йода добиться эутиреоидного состояния антитиреоидными средствами, установить поддерживающую дозу и на фоне эутиреоза дать радиоактивный йод, после чего продолжить прием поддерживающей дозы мерказолила в течение нескольких месяцев.

Противопоказания к лечению радиоактивным йодом:

- беременность и лактация;
- молодой возраст
- стойкая лейкопения
- узловый зоб (в связи с возможной малигнизацией); однако существует мнение о возможности лечения узлового токсического зоба радиоактивным йодом при отсутствии эффекта от антитиреоидной терапии и при наличии противопоказаний к оперативному лечению.

5. Хирургическое лечение

Многие годы методом оперативного лечения диффузного токсического зоба являлась субтотальная резекция щитовидной железы по Николаеву. По данным литературы последних лет операцией выбора при лечении болезни Грейвса (золотым стандартом) является тиреоидэктомия или максимально субтотальная резекция щитовидной железы. При этом возникающий постоперационный гипотиреоз является ожидаемым и желаемым результатом.

Показания:

- тяжелая форма заболевания, а также форма средней тяжести при отсутствии эффекта от правильно проводимой непрерывной антитиреоидной терапии в течение 4-6 месяцев, рецидивы заболевания у молодых людей;
- период беременности и лактация;
- узловые, смешанные формы токсического зоба;
- большая степень увеличения щитовидной железы;
- развитие мерцательной аритмии.

Предоперационная подготовка больных заключается в следующем:

- необходимо провести анти тиреоидную терапию до возможно максимального устранения симптомов тиреотоксикоза;
- для уменьшения кровоточивости паренхимы щитовидной железы рекомендуется в течение 2 недель до операции принимать раствор Люголя по 15-20 капель в день;
- следует провести лечение, направленное на улучшение состояния сердечно-сосудистой системы, печени, нервной системы, общеукрепляющие мероприятия;
- накануне операции назначают седативные и снотворные средства;
- если больной в предоперационном периоде получал β -адреноблокаторы, недопустима их внезапная отмена, так как это может привести к резкому обострению ИБС у пожилых людей, а в некоторых случаях к развитию острой надпочечниковой недостаточности; в связи с этим необходимо продолжить прием β -адреноблокаторов как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах;
- при тяжелой форме заболевания и длительном его течении рекомендуется назначить за 2-3 дня до операции прием глюкокортикоидных препаратов (например, преднизолон по 15-20 мг в сутки), а в день операции ввести внутривенно 50-100 мг гидрокортизона гемисукцината.

Рекомендуется при тяжелых формах заболевания прием глюкокортикоидов в предоперационном периоде в течение 2-3 недель. Применение глюкокортикоидов в предоперационном и послеоперационном периодах предупреждает развитие острой надпочечниковой недостаточности.

В послеоперационном периоде возможны осложнения:

- парез возвратного нерва и афония (обычно проходят через 3-6 месяцев);
- развитие гипопаратиреоза вследствие удаления паращитовидных желез, их отека или повреждения
- развитие тиреотоксического криза вследствие повреждения щитовидной железы и поступления в кровь большого количества тиреоидных гормонов; во избежании тиреотоксического криза больных надо оперировать после достижения эутиреоидного состояния анти тиреоидными средствами и после операции продолжать прием мерказолила в поддерживающих дозах;

- в редких случаях возможно кровоизлияние в диафрагмальный нерв.

Противопоказания к операции:

- легкая форма диффузного токсического зоба;
- малые размеры щитовидной железы;
- острое нарушение мозгового кровообращения и недавно перенесенный инфаркт миокарда;
- инфекционно-воспалительные заболевания (ангина, грипп, пневмония и др.), оперировать больного разрешается лишь через 1-1.5 месяца после их ликвидации;
- тяжелые декомпенсированные соматические заболевания, значительно повышающие риск операционной летальности.

6.Симптоматическое лечение: применение седативных средств, транквилизаторов, сердечных гликозидов, лечение артериальной гипертензии, лечение анаболическими средствами, гепатопротекторами, поливитамиотерапия.

7.Лечение офтальмопатии

Больному рекомендуется носить темные очки, спать с приподнятым изголовьем, периодически принимать мочегонные средства (фуросемид по 40-80 мг 2 раза в неделю), закапывать в глаза гидрокортизоновые капли и закладывать за веки гидрокортизоновую мазь (это уменьшает явления конъюнктивита и кератита). Одним из возможных медиаторов патологического процесса в орбитах является инсулиноподобный фактор роста 1, поэтому в качестве лечения офтальмопатии предложен длительно действующий аналог соматостатина октреотид. Октреотид, подавляя секрецию гормона роста, снижает активность инсулиноподобного фактора роста 1 и тормозит его действие на периферии.

Широко применяемым методом лечения тиреотоксической офтальмопатии является введение в ретробульбарную клетчатку глюкокортикоидов (дексазон). Они подавляют аутоиммунные процессы, тормозят развитие фиброза, уменьшают явления воспаления и отека в ретробульбарной клетчатке. При далеко зашедшей офтальмопатии с целью уменьшения явлений фиброза в ретробульбарной клетчатке применяется ретробульбарное введение лидазы (гиалуронидазы) в дозе 1 мл (64 УЕ) в 1 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При тяжелом течении офтальмопатии назначаются глюкокортикоиды внутрь. Наиболее часто применяется преднизолон в суточной

дозе 50-80мг через день в течение 1-2 месяцев с последующим постепенным снижением дозы.

В настоящее время для лечения офтальмопатии применяют плазмаферез. Рекомендуется провести 3-4 сеанса плазмафереза. Положительный эффект плазмафереза объясняется, вероятно, его иммуномодулирующим влиянием. Эффект плазмафереза наиболее выражен на фоне лечения преднизолоном.

В комплекс лечебных мероприятий при офтальмопатии включают курс магнитотерапии на ткани глаза, что приводит к уменьшению светобоязни, слезотечения, отека век.

При тяжелом течении офтальмопатии, проявляющемся резко выраженным экзофтальмом, отеком и гиперемией конъюнктивы, парезом взора, ослаблением конвергенции, появлением диплопии, выраженных болей в глазных яблоках, и неэффективности вышеизложенной терапии проводятся дистанционная рентгенотерапия на область орбит в дозе 800-1000 рад на фоне приема глюкокортикоидов. Лечебный эффект облучения орбитальных тканей основан на высокой рентгеночувствительности лимфоидных инфильтратов. В самых тяжелых случаях офтальмопатии производится декомпрессия глазниц с удалением отечной ретробульбарной клетчатки и части височной кости.

Лечение тиреотоксического криза

Лечебная программа при тиреотоксическом кризе.

1. Снижение содержания в крови тиреоидных гормонов.
2. Купирование надпочечниковой недостаточности.
3. Борьба с дегидратацией, интоксикацией, электролитными нарушениями.
4. Купирование гиперреактивности симпатической нервной системы.
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы.
6. Купирование нервного и психомоторного возбуждения
7. Борьба с гипертермией.
8. Ингибирование чрезмерной активности калликреин-кининовой системы.
9. Эфферентная терапия.

Особенности диффузного токсического зоба у детей

Клиника. У детей с тиреотоксикозом кожные покровы горячие и влажные. Локти у больных с тиреотоксикозом гладкие, розовые, отмечается выраженный белый стойкий дермографизм. Ладони напоминают печеночные, могут отмечаться телеангиоэктазии. В ряде слу-

чаев наблюдается гиперпигментация, что свидетельствует о наличии надпочечниковой недостаточности. Изменения глаз у больных ДТЗ могут быть как проявлением тиреотоксикоза, так и проявлением аутоиммунного процесса, локализованного в ретробульбарной клетчатке. Глазная симптоматика, обусловленная высоким уровнем тиреоидных гормонов, носит название тиреотоксической офтальмопатии. Одним из наиболее характерных симптомов офтальмопатии при ДТЗ у детей является экзофтальм. Экзофтальм симметричен, односторонний экзофтальм у детей отмечается крайне редко. Нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы является кардинальным признаком тиреотоксикоза как у взрослых больных, так и у детей. Часто дети с тиреотоксикозом жалуются на сердцебиение. При оценке ЧСС у детей необходимо помнить о возрастной норме. Довольно часто у детей с ДТЗ выслушиваются неорганические функциональные шумы. С помощью ЭКГ у детей диагностируется синусовая тахикардия, может выявляться экстрасистолия. Другие нарушения ритма – мерцательная аритмия, пароксизмальная тахикардия - при ДТЗ у детей практически не встречаются. Нарушения в дыхательной системе наблюдаются в случае тяжелых форм тиреотоксикоза. Среди симптомов, характеризующих состояние желудочно-кишечного тракта, у пациентов с выраженным тиреотоксикозом часто отмечается повышенный аппетит. Частота стула возрастает до нескольких раз в сутки, но диарея наблюдается редко. Нарушения со стороны нервной системы часто являются ведущими в клинике тиреотоксикоза у детей. Тиреотоксикоз приводит к нарушениям в психоэмоциональной и двигательной сфере. У детей появляется нервозность, эмоциональная лабильность, плаксивость. Среди двигательных нарушений наиболее характерными являются гиперкинезы по типу хореоморфных движений. У детей, в отличие от взрослых, тремор встречается реже и не является ранним симптомом заболевания. Со стороны мочевыделительной системы наиболее частым симптомом у детей является полиурия. Влияние тиреотоксикоза на эндокринную систему наиболее выражено в отношении надпочечников. Ряд симптомов ДТЗ является проявлением надпочечниковой недостаточности, которая в разной степени выраженности имеет место у всех детей с ДТЗ. Общая слабость, утомляемость, пигментация кожных покровов, низкое диастолическое артериальное давление отражают недостаточность глюкокортикоидов у больных с ДТЗ. Физическое развитие и костный возраст у детей с тиреотоксикозом несколько ускорены.

Лечение: консервативное и хирургическое.

Лечение начинают с применения тиреостатических препаратов и β -адреноблокаторов. Из анти tireоидных препаратов у детей применяют метимазол и пропилтиоурацил.

Показания к оперативному лечению;

1. Зоб больших размеров
2. Узловой токсический зоб
3. Загрудинный зоб
4. Осложнения медикаментозной терапии
5. Рецидивирующее течение тиреотоксикоза
6. Выраженная офтальмопатия

В настоящее время в европейских странах при неэффективности консервативной терапии ДТЗ у детей применяют лечение радиоактивным йодом.

ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз - гетерогенный синдром, характеризующийся снижением или полным выпадением функции щитовидной железы и изменениями функции различных органов и систем, обусловленными недостаточным содержанием в организме тиреоидных гормонов.

Этиология

Причины гипотиреоза представлены в этиологической классификации:

I. Первичный гипотиреоз (обусловлен поражением самой щитовидной железы).

1. Врожденный:

- гипоплазия или аплазия щитовидной железы;
- наследственно обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов (врожденные дефекты ферментных систем, дефекты биосинтеза тиреоглобулина).

2. Приобретенный:

- послеоперационный (струмэктомия);
- лечение радиоактивным йодом и ионизирующее облучение щитовидной железы (пострадиационный гипотиреоз);
- воспалительные заболевания щитовидной железы (тиреоидиты, особенно аутоиммунный);
- недостаточное поступление йода в организм (эндемический зоб и кретинизм);
- воздействие лекарственных препаратов (тирестатиков, кордарона);

-неопластические процессы в щитовидной железе.

II. Вторичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипофизарной зоны и снижением секреции тиреотропина):

- ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время родов или травмы;
- воспалительные процессы в области гипофиза;
- опухоль, исходящая из тиреотропинпродуцирующих клеток гипофиза;
- лекарственные воздействия (длительное лечение большими дозами резерпина, леводопы, парлодела и др.);
- аутоиммунное поражение гипофиза.

III. Третичный гипотиреоз (обусловлен поражением гипоталамуса и снижением секреции тиреолиберина):

- воспалительные процессы в области гипоталамуса;
- черепно-мозговые травмы;
- опухоли головного мозга;
- лечение препаратами серотонина.

IV. Периферический гипотиреоз (вследствие инактивации тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или снижения чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам).

У 95% больных наблюдаются первичный гипотиреоз, в 5% случаев - остальные этиологические формы гипотиреоза. Периферическая форма гипотиреоза наименее изучена и трудно поддается лечению.

Патогенез

Дефицит тиреоидных гормонов приводит к нарушению метаболизма белка (замедление синтеза и распада), накоплению в тканях гликопротеина муцина, гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, которые обладают способностью задерживать воду и вызывают слизистый отек тканей и органов, способствуют развитию гидроторакса и гидроперикарда. Дефицит тиреоидных гормонов приводит также к нарушению метаболизма липидов (замедление их распада и снижение утилизации), вследствие чего развивается гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперпребета- и бета-липопротеинемия, что способствует быстрому развитию и прогрессированию атеросклероза. Нарушение метаболизма углеводов проявляется уменьшением всасывания глюкозы в кишечнике и замедлением ее утилизации клетками, снижением процессов окислительного фосфорилирования и обмена глюкозы по пути гликолиза. Указанные метаболические нарушения, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, приводят к нару-

шению энергообразования, выраженным дистрофическим изменениям во всех органах и тканях, нарушению эритропоэза, значительным изменениям функционального состояния центральной и периферической нервной системы. Наблюдается также нарушение функции других эндокринных желез, в частности снижается синтез соматотропина, уменьшается метаболизм кортизола. Претерпевает изменения электролитный обмен - обычно снижается содержание в крови калия, увеличивается уровень натрия.

Морфологические изменения при гипотиреозе в определенной мере обусловлены этиологическими факторами. При всех вариантах первичного гипотиреоза наблюдается атрофия железистой ткани щитовидной железы, значительное уменьшение фолликулов, разрастание фиброзной ткани, фолликулярный эпителий становится плоским. В гипофизе при первичном гипотиреозе отмечается гиперплазия клеток, вырабатывающих тиреотропин.

При вторичном гипотиреозе возможны морфологические изменения клеток, продуцирующих тиреотропин, при третичном гипотиреозе наблюдаются изменения в гипоталамусе.

Клиническая картина

Гипотиреоз может наблюдаться в любом возрасте, чаще болеют женщины. Больные предъявляют характерные жалобы, позволяющие заподозрить заболевание:

- прогрессирующая общая и мышечная слабость; повышенная утомляемость;
- ощущение постоянной зябкости;
- сонливость;
- увеличение массы тела;
- снижение памяти;
- отечность лица, рук, нередко всего тела;
- запоры;
- затруднение речи;
- сухость кожи;
- выпадение волос;
- нарушение половых функций;
- изменение тембра голоса на низкий, грубый;
- снижение слуха

При осмотре больных обращают на себя внимание следующие проявления заболевания:

- больные адинамичны, апатичны, заторможены, сонливы, медлительны;
- кожа имеет бледновато-желтоватый оттенок, холодна (особенно кисти, стопы);
- выраженное шелушение кожи и гиперкератоз, преимущественно в области локтевых, коленных суставов, пяточной области;
- лицо одутловато с выраженным периорбитальным отеком, веки припухшие, губы утолщены;
- температура тела снижена;
- руки и ноги отечны, причем не остается углубления после надавливания, в отличие от сердечных отеков; при тяжелых степенях гипотиреоза возможна выраженная отечность всего тела;
- волосы тусклые, ломкие, выпадают на голове, бровях (симптом Хертога), конечностях, растут очень медленно; ногти тонкие, легко ломаются, тусклые с продольной или поперечной исчерченностью;
- речь замедлена, больные с трудом произносят слова, нередко больные с трудом вспоминают необходимые слова, что тоже замедляет речь; голос низкий, грубый;
- возможно появление симптомов офтальмопатии (как правило, при аутоиммунной форме заболевания);
- характерно поражение мышц, в основе которого лежит отек, дистрофия и гипертрофия мышечных волокон. Поражаются преимущественно проксимальные мышцы конечностей, плечевого и тазового поясов. Клиническими проявлениями гипотиреозной миопатии являются мышечная слабость, боли и скованность мышц, увеличение объема и плотности мышц.

Изменения органов и систем

Сердечно-сосудистая система

Клиника поражения сердечно-сосудистой системы обусловлена длительностью и выраженностью гипотиреоза. Наибольшие изменения выявляются при выраженных и длительно текущих формах. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются всегда и обусловлены дефицитом тиреоидных гормонов.

Клинические признаки поражения сердечно-сосудистой системы:

- кардиалгия, возможны типичные приступы стенокардии;
- нарушения ритма сердечной деятельности - у подавляющего большинства больных брадикардия, экстрасистолическая аритмия и

лишь у 5-10% больных возможна тахикардия (вероятно, за счет анемии и выраженной недостаточности кровообращения);

- увеличение границ сердца (обусловлено развитием миокардиодистрофии и кардиомегалии, а также гидроперикардом);
- глухость тонов сердца, интенсивный систолический шум в области верхушки сердца;
- при тяжелом поражении миокарда и выраженном гидроперикарде развивается недостаточность кровообращения;
- на ЭКГ, кроме брадикардии, отмечаются низкий вольтаж зубцов, снижение сегмента ST книзу от изолинии;
- артериальное давление повышено у 10-50% больных, у остальных оно может быть нормальным или пониженным.

Желудочно-кишечный тракт

При гипотиреозе развивается атрофия и отек слизистой оболочки желудка и кишечника, а также снижение моторной функции желудочно-кишечного тракта. Клинически это проявляется хроническим гастритом (снижение аппетита, чувство тяжести в эпигастрии после еды, отрыжка воздухом, снижение кислотности; и объема желудочного сока), нарушением всасывательной способности кишечника. Нарушение моторной функции ЖКТ приводит к тошноте, рвоте, растяжению желудка, кишечника, выраженным запорам, в тяжелых случаях - мегаколон и даже паралитической кишечной непроходимости.

Почки

Функция почек при гипотиреозе нарушается. Уменьшается скорость почечного кровотока, клубочковой фильтрации, что приводит к снижению диуреза, задержке жидкости и натрия в организме. В анализах мочи отмечается протеинурия. Больные предрасположены к развитию хронического пиелонефрита.

Органы дыхания

В связи с набуханием слизистой оболочки носа затруднено носовое дыхание. Часто наблюдается вазомоторный ринит. Больные предрасположены к развитию пневмоний и острых респираторных вирусных заболеваний.

Нервная система

У 80% больных наблюдается поражение периферической нервной системы в виде мононейропатии. Проявляется это парестезиями, онемением рук, ног, характерно снижение сухожильных рефлексов.

Нарушение функционального состояния головного мозга проявляется снижением памяти, умственной работоспособности, некри-

тичностью к себе, окружающим, необщительностью, заторможенностью, сонливостью. В тяжелых случаях возможны нарушения психики: депрессия, галлюцинации, бред.

Эндокринные железы

У больных гипотиреозом часто наблюдаются признаки поражения многих эндокринных желез. Отмечается снижение функциональных резервов гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Характерно снижение образования кортизола и уменьшение его метаболизма. Нарушается функция половых желез у женщин: наблюдается аменорея, бесплодие. При первичном гипотиреозе часто имеется сочетание гиперпролактинемии, галактореи и аменореи. У мужчин исчезает *libido sexualis*, развивается половая слабость.

Система кроветворения

У больных, как правило, развивается гипохромная анемия (что обусловлено снижением всасывания железа в тонком кишечнике и отсутствием стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на эритропоэз), реже — В12-дефицитная анемия (вследствие нарушения всасывания витамина В12 в кишечнике).

Лабораторные и инструментальные данные

1. ОАК: гипохромная анемия, тенденция к лейкопении, лимфоцитоз, увеличение СОЭ.

2. ОА мочи: возможна протеинурия, уменьшение диуреза.

3. БАК: увеличение содержания в крови холестерина, триглицеридов.

4. ЭКГ: брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение интервала ST к низу от изолинии.

5. Эхокардиография: увеличение размеров сердца, признаки снижения сократительной способности миокарда, наличие гидроперикарда.

6. УЗИ щитовидной железы: уменьшение размеров при первичном гипотиреозе (атрофическая форма аутоиммунного тиреоидита, струмэктомия).

7. Компьютерная или магнитно-резонансная томография головного мозга: обнаружение увеличения гипофиза, если вторичный гипотиреоз обусловлен опухолевым поражением гипофиза.

8. Исследование функционального состояния щитовидной железы: показатели значительно снижены.

Показатели уровня тиреоидных гормонов и тиреотропина в крови позволяют судить об этиологических формах гипотиреоза:

Показатели	Первичный гипотиреоз	Вторичный гипотиреоз	Третичный гипотиреоз	Периферический гипотиреоз
Содержание в крови тиреотропина	Повышено	снижено	снижено	нормальное
Содержание в крови Т ₄ (общего и свободного)	снижено	снижено	снижено	При семейной резистентности к тиреоидным гормонам увеличено содержание свободного Т ₄ и Т ₃ ; при избирательной резистентности к Т ₄ повышено содержание свободного и общего Т ₄
Содержание в крови Т ₃ (общего и свободного)	снижено	снижено	снижено	При избирательной резистентности к Т ₄ повышено содержание общего и свободного Т ₃
Захват I ¹³¹ ЩЖ	снижен	снижен	снижен	нормальный

Гипотиреоидная кома

Гипотиреоидная кома - крайне тяжелое проявление гипотиреоза, характеризующееся резчайшим обострением всех симптомов заболевания и потерей сознания.

Основные причины, приводящие к развитию гипотиреоидной комы:

- переохлаждение;
- инфекционно-воспалительные процессы, в частности, пневмония (она протекает без лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза);
- хирургические вмешательства;
- травмы;
- лечение седативными средствами, транквилизаторами, нейролептиками, снотворными, особенно при употреблении этих средств часто и в больших дозах;
 - длительно недиагностированный гипотиреоз и, следовательно, длительное отсутствие лечения;
 - несистематическое лечение, прием заместительных средств в недостаточных дозах, особенно в холодную пору года;
 - злоупотребление алкоголем, алкогольное опьянение;
 - желудочно-кишечные и другие кровотечения;
 - гипогликемия любого происхождения;
 - гипоксия любого генеза.

В основе патогенеза гипотиреоидной комы лежит тяжелое, прогрессирующее нарушение всех видов обмена, вызванное длительной недостаточностью щитовидной железы, что проявляется резким угнетением окислительных ферментативных процессов в ткани мозга. Большое значение имеет также токсическое действие углекислоты, накапливающейся в организме вследствие альвеолярной гиповентиляции, а также гипотермия, сердечно-сосудистая недостаточность. Для гипотиреоидной комы характерна следующая симптоматика:

- постепенное развитие комы: прогрессирующие вялость, сонливость, постепенно сменяющиеся полной потерей сознания;
- кожа больного сухая, шелушащаяся, бледно-желтушная, холодная, температура тела значительно снижена ("гипотермическая кома");
- лицо пастозное, одутловатое, бледно-желтоватого цвета, характерный плотный отек кистей, голеней, стоп;
- выраженная брадикардия, глухость тонов сердца;

- артериальная гипотензия, возможно развитие левожелудочковой недостаточности;
- редкое дыхание;
- накопление в серозных полостях (брюшной, плевральной, полости перикарда) муциноподобного вещества, что проявляется укорочением перкуторного звука в боковых отделах живота, расширением границ сердца, появлением зоны тупого перкуторного звука над легкими с исчезновением везикулярного дыхания в этой зоне; распознаванию этого синдрома способствует УЗИ;
- снижение мышечного тонуса;
- резкое снижение и даже исчезновение сухожильных рефлексов;
- олигоанурия;
- атония гладкой мускулатуры, что проявляется синдромами острой задержки мочи или быстро развивающейся динамической и даже механической (мегаколон) кишечной непроходимости.

Лабораторные данные:

- анемия, увеличение СОЭ;
- резко снижено содержание T_3 , T_4 в крови;
- исследование показателей кислотно-щелочного равновесия и газового состава крови выявляет гиперкапнию и выраженный ацидоз, гипоксию;
- возможна гипогликемия;
- снижено содержание кортизола в крови;
- значительно увеличено содержание холестерина и бета-липопротеинов в крови.

Лечение гипотиреоза

Основными методами лечения первичного, вторичного и третичного гипотиреоза является заместительная терапия тиреоидными гормонами и содержащими их препаратами. Применяются следующие тиреоидные препараты:

Тиреоидин (высушенная щитовидная железа животных) – имеет историческое значение.

L-тироксин (эутирокс) - натриевая соль левовращающего тироксина, выпускается в таблетках по 50 и 100 мкг. Действие L-тироксин после приема внутрь проявляется через 24-48 часов, период полувыведения составляет 6-7 дней.

Трийодтиронин - выпускается в таблетках по 20 и 50 мкг. Действие трийодтиронина начинается спустя 4-8 ч после приема внутрь,

максимум действия приходится на 2-3-й день, полное выведение препарата из организма наступает через 10 дней. При приеме трийодтиронина внутрь всасывается 80-100% препарата, трийодтиронин обладает в 5-10 раз большей биологической активностью, чем тироксин.

Тиреотом - 1 таблетка препарата содержит 40 мкг Т₄ и 10 мкг Т₃.

Тиреотом-форте - 1 таблетка препарата содержит 120 мкг Т₄ и 30 мкг Т₃.

Тиреокомб - 1 таблетка препарата содержит 70 мкг Т₄, 10 мкг Т₃ и 50 мкг калия йодида.

Основными принципами лечения гипотиреоза тиреоидными препаратами являются:

- заместительная терапия тиреоидными препаратами проводится в течение всей жизни, за исключением преходящих форм гипотиреоза (при передозировке тиреостатических средств во время лечения токсического зоба или в раннем послеоперационном периоде после субтотальной резекции щитовидной железы);

- подбор доз тиреоидных препаратов должен производиться постепенно и осторожно с учетом возраста больных, сопутствующих заболеваний, степени тяжести гипотиреоза и длительности его лечения. При лечении больных пожилого возраста с сопутствующей ИБС начальные дозы тиреоидных препаратов должны быть минимальными и повышение их должно производиться медленно, под контролем ЭКГ. Большие дозы препаратов и быстрое увеличение доз могут вызвать обострение ИБС, возможно развитие безболевой ишемии миокарда;

- назначение следующей дозы производится после проявления полного эффекта от предыдущей дозы (для проявления полного эффекта Т₃ требуется 2-2.5 недели, Т₄- 4-6 недель).

Препаратом выбора в лечении гипотиреоза является L-тироксин в силу следующих обстоятельств:

- отрицательное кардиотропное действие L-тироксина значительно менее выражено, чем у трийодтиронина и содержащих его препаратов;

- постоянная конверсия тироксина в трийодтиронин обеспечивает минимальные колебания уровня в крови трийодтиронина – биологически более активного гормона.

Начальная доза L-тироксина в большинстве случаев составляет 1.6 мкг/кг 1 раз в сутки (в среднем 100-125 мкг в сутки). Учитывая возможность безболевой ишемии миокарда, пожилым больным L- ти-

роксин назначают по 25-50 мкг 1 раз в сутки. Суточную дозу препарата следует увеличивать постепенно, на 25-50 мкг каждые 4 недели, до полной компенсации недостаточности щитовидной железы. Лечение проводится под контролем уровня Т₄ и ТТГ в крови и динамики клинических проявлений. Уровень ТТГ при первичном гипотиреозе повышен и в ходе лечения гипотиреоза нормализуется медленно. Обычно доза тироксина, необходимая для достижения эутиреоза, составляет 150-200 мкг в сутки. Однако, эта доза не может быть одинаковой для всех больных. Доза тироксина, обеспечивающая эутиреоидное состояние, индивидуальна и может значительно отличаться от указанной.

Лечение вторичного гипотиреоза

При лечении больных вторичным гипотиреозом препараты тиреотропина почти не используются, так как они обладают аллергизирующими свойствами. К этим препаратам вырабатываются антитела, снижающие их эффективность. Основным методом лечения вторичного гипотиреоза также является заместительная терапия тиреоидными препаратами. Принципы лечения такие же, как и при первичном гипотиреозе, однако, следует учесть, что вторичный гипотиреоз часто сочетается с гипокортицизмом вследствие недостаточной продукции кортикотропина и быстрое увеличение дозы тиреоидных гормонов может вызвать острую надпочечниковую недостаточность. В связи с этим, заместительная терапия тиреоидными препаратами в первые 2-4 недели должна сопровождаться приемом небольших доз преднизолона (5-10 мг в сутки), особенно при тяжелом течении гипотиреоза. В редких случаях вторичного не далеко зашедшего гипотиреоза (опухоль гипоталамо-гипофизарной зоны, инфекционно-воспалительный процесс в этой зоне) этиологическое лечение (лучевая терапия, противовоспалительное лечение) может привести к выздоровлению. При лечении третичного гипотиреоза лечение тиреолиберином широкого распространения не получило и основой терапии является применение тиреоидных препаратов.

Кроме заместительной терапии тиреоидными препаратами больные гипотиреозом должны получать поливитаминные комплексы, необходимо также проводить коррекцию нарушений липидного обмена и принимать средства, улучшающие функциональное состояние головного мозга (пираретам, ноотропил). Лечение гипотиреоза проводится пожизненно. После подбора оптимальной дозы гормонального препарата больной должен обследоваться ежегодно, при этом обяза-

тельным является содержание в крови тиреоидных гормонов и тиреотропина. Оптимальной дозой тироксина считается такая, которая обеспечивает эутиреоидное состояние и нормальный уровень тиреотропина в крови.

В лечении периферической формы гипотиреоза в настоящее время рекомендуется применение плазмафереза и гемосорбции, что позволяет в ряде случаев удалить из крови антитиреоидные антитела и восстановить чувствительность тканей к тиреоидным гормонам.

Лечение гипотиреоидной комы

Лечебная программа при гипотиреоидной коме.

1. Заместительная терапия тиреоидными препаратами.
2. Применение глюкокортикоидов.
3. Борьба с гиповентиляцией и гиперкапнией, оксигенотерапия.
4. Устранение гипогликемии.
5. Нормализация деятельности сердечно-сосудистой системы.
6. Устранение выраженной анемии.
7. Устранение гипотермии.
8. Лечение сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний и устранение других причин, которые привели к развитию комы.

Больные в состоянии гипотиреоидной комы должны быть госпитализированы в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) - одно из наиболее часто встречающихся заболеваний ЩЖ у детей. Частота встречаемости колеблется от 1 случая на 4000-5000 новорожденных в Европе до 1 на 6000-7000 случаев в Японии. У девочек встречается в 2 раза чаще, чем у мальчиков. В подавляющем большинстве случаев (85-90%) имеет место первичный гипотиреоз, в основе которого лежит дисгенезия ЩЖ. Для данной формы характерно повышение ТТГ и формирование зоба. Гораздо реже (5-10%) встречается вторичный врожденный гипотиреоз, проявляющийся изолированным дефицитом ТТГ или в составе пангипопитуитаризма.

Особой формой гипотиреоза является транзиторный гипотиреоз новорожденных. Эта форма встречается в йоддефицитных зонах, или на фоне приема матерью во время беременности препаратов, приводящих к нарушению синтеза тиреоидных гормонов ЩЖ плода.

Дефицит тиреоидных гормонов грубо нарушает процессы роста, дифференцировки всех тканей и систем организма. Более других от

недостатка тиреоидных гормонов страдает ЦНС. Предотвратить умственную отсталость у детей с ВГ возможно лишь назначением адекватной заместительной терапии в первый месяц жизни.

Диагностика ВГ.

Клинические симптомы

1. в раннем постнатальном периоде (до 1 месяца)

- переносная беременность более 40 недель;
- большая масса тела при рождении более 3500г;
- признаки незрелости при доношенной по сроку беременности;
 - отеки в виде плотных подушек в надключичных ямках, на тыльных поверхностях кистей, стоп;
 - отечное лицо, губы, открытый рот с широким распластанным языком;
 - низкий, грубый голос при плаче;
 - позднее отхождение мекония;
 - затянувшаяся желтуха.

2. на 3-4 месяце жизни

- сниженный аппетит, затруднения при глотании;
- плохая прибавка в весе;
- метеоризм, запоры;
- сухость, бледность, шелушение кожных покровов;
- мышечная гипотония.

3. на 5-6 месяце жизни

- задержка психомоторного, физического развития;
- широкая, запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков;
 - запаздывает прорезывание и смена зубов;
 - брадикардия, снижение АД, кардиомегалия.

В настоящее время проводится в качестве рутинного метода скрининг на ВГ. У всех новорожденных на 4-5ый день жизни (у недоношенных на 7-14ый день) берется кровь из пятки и в виде капель наносится на специальную бумагу, которая затем направляется в специальную лабораторию, где определяется уровень ТТГ.

В качестве дополнительных методов у детей более старшего возраста могут быть использованы:

- рентгенологическое исследование конечностей для определения костного возраста. Патогномичным является эпифизарный дисгенез.

- общий анализ крови (анемия, иногда ускорение СОЭ)
- биохимический анализ крови (гиперхолестеринемия)
- ЭКГ(синусовая брадикардия)

После постановке диагноза необходимо сразу же начать заместительную терапию. В большинстве стран лечение начинают не позднее первого месяца жизни, так как считается, что терапия, начатая позднее 2-ой недели жизни, не в состоянии полностью восстановить интеллектуальные потери.

Препарат, применяющийся для терапии - Л-тироксин. Начальная дозировка составляет 12.5-25-50мкг в сутки (новорожденным 150-200мкг/м² поверхности тела, детям старше года 100-150 мкг/м² поверхности тела). Всю суточную дозу необходимо давать утром за 30 мин до завтрака. В качестве контроля за адекватностью дозы ориентируются на клиническое состояние, уровни ТТГ и Т₄ в сыворотке крови. Уровень ТТГ оптимально поддерживать в диапазоне 0.5-2 мкЕд/л.

Критерии адекватности лечения ВГ на первом году жизни;

- уровень Т₄ (нормализуется через 1-2 недели от начала лечения)
- уровень ТТГ (нормализуется через 3-4 недели от начала лечения)

- нормальная прибавка роста и массы тела
- отсутствие запоров
- нормальное нервно-психическое развитие

Критерии адекватности лечения ВГ после года:

- нормальный уровень ТТГ
- нормальный уровень Т₄
- нормальная динамика роста
- показатели дифференцировки скелета
- отсутствие запоров
- частота пульса
- нормальное нервно-психическое развитие

Прогноз тем благоприятнее, чем раньше начато лечение.

ТИРЕОИДИТЫ

АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Аутоиммунный тиреоидит(АИТ) - хронический воспалительный процесс в щитовидной железе аутоиммунного генеза. Распространенность АИТ колеблется от 0,1 до 1,2% у детей и до 6-11% у женщин старше 60 лет. АИТ впервые описан Хашимото в 1912г.

Патогенез

Аутоиммунный тиреоидит - следствие взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. В основе болезни лежат дефицит Т-супрессорной функции лимфоцитов, высвобождение антигенов щитовидной железы, поступление их в кровь и появление антител к ним.

В условиях снижения Т-супрессорной функции лимфоцитов активируются Т-лимфоциты-хелперы, под влиянием которых Т- лимфоциты трансформируются в плазматические клетки и начинается гиперпродукция антител к вышеуказанным тиреоидным антигенам. Наличие HLA-DR3 индуцирует хелперную функцию Т-лимфоцитов. Существует мнение, что в условиях снижения Т-супрессорной функции появляются «запретные» клоны Т-лимфоцитов, органоспецифичные к щитовидной железе. Эти клоны взаимодействуют со щитовидной железой по типу гиперчувствительности замедленного типа, происходит цитотоксическое повреждение щитовидной железы, что способствует поступлению в кровь ее антигенов, которые индуцируют продукцию антител к ним. Известны следующие виды антител при АИТ: антитела к тиреоглобулину; антитела к микросомальной фракции фолликулярного эпителия; цитотоксические антитела, ингибирующие активность пероксидазы, не идентичные антителам к микросомальной фракции; антитела к рецепторам тиреотропина; ростстимулирующие антитела; антитела ко 2 коллоидному антигену. Циркулирующие в крови антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции кооперируются с Т- лимфоцитами-киллерами, при этом высвобождаются лимфокины, которые оказывают цитотоксическое действие, вызывают воспалительный процесс, повреждают тиреоциты. Длительный процесс аутоагрессии приводит к снижению функции железы и по принципу обратной связи к гиперпродукции тиреотропина. Это ведет к увеличению щитовидной железы, чему способствуют также ростстимулирующие антитела. Однако, по мере продолжающегося цитотоксического действия Т-лимфоцитов-киллеров и антител про-

грессирует процесс разрушения тиреоцитов, железа резко уменьшается в размерах, развивается фиброз, наступает гипотиреоз. Антитела к микросомальному антигену фолликулярного эпителия обладают цитотоксическим действием на щитовидную железу, она значительно повреждается, аутоантигенные свойства ее усугубляются; в дальнейшем формируется фиброз и снижается функция щитовидной железы.

Классификация (Н.И. Кустова, Т.П. Киселева, А.П. Калинин, 1986, с дополнениями)

I. По нозологическому признаку:

- АИТ как самостоятельное заболевание;
- АИТ, сочетающийся с другой тиреоидной патологией;
- АИТ как синдром более общего аутоиммунного заболевания;
- послеродовой ("молчащий")"

II По форме:

2. гипертрофический (в том числе узловой);

- атрофический.

III. По функциональной активности щитовидной железы:

- эутиреоидный;
- гипотиреоидный;
- гипертиреоидный.

IV. По клиническому течению:

- клинически выраженный;
- латентный.

V. По распространенности аутоиммунного процесса в щитовидной железе:

- очаговый;
- диффузный.

Клиническая картина

Заболевание встречается у женщин в 4-7 раз чаще, чем у мужчин; может развиваться в любом возрасте, особенно часто после 60 лет.

Гипертрофическая форма

При гипертрофической форме АИТ продуцируются цитостимулирующие антитела, они увеличивают рост, размеры щитовидной железы и часто вызывают ее гиперфункцию. Гипертрофическая форма развивается медленно, может начинаться еще в детстве, а затем проявляется в пубертате или взрослом возрасте.

Основные жалобы больных:

- увеличение щитовидной железы;
- затруднение при глотании;
- возможно наличие слабости;
- чувство сдавления шеи.

При осмотре определяется диффузное увеличение щитовидной железы, она плотна, имеет дольчато-эластичную консистенцию, не спаяна с кожей. В дальнейшем плотность железы увеличивается, возможна бугристость, симптом качания (при пальпации одной доли покачивается другая). Болезненность щитовидной железы бывает при сочетании с подострым тиреоидитом.

У 5% больных гипертрофической формой наблюдается повышение функции щитовидной железы, что дает картину тиреотоксикоза - так называемый "хаси-токсикоз". Больных беспокоят сердцебиение, чувство жара, потливость, похудание, раздражительность.

В дальнейшем гипертрофическая форма постепенно приводит к развитию гипотиреоза, что проявляется увеличением веса, пастозностью, сухостью и шелушением кожи, зябкостью, запорами, брадикардией, снижением памяти, выпадением волос, нарушением половых функций, анемией, повышенным уровнем ТТГ и снижением Т₃, Т₄ в крови.

Гипертрофическая (гиперпластическая) форма часто сочетается с HLAB8 и DR5.

Атрофическая форма

Атрофическая форма имеет следующие особенности: щитовидная железа не прощупывается, при этом определяется клиника гипотиреоза; это та ситуация, которая раньше называлась "идиопатический гипотиреоз". Эта форма обусловлена действием цитотоксических антител и Т-киллеров, под влиянием которых щитовидная железа уменьшается, в ней развивается фиброз и функция ее угнетается.

Атрофическая форма развивается постепенно, в течение десятилетий и распознается обычно тогда, когда развивается гипотиреоз. Для этой формы характерно наличие HLA-DR3, при этом возможна галакторея-аменорея в связи с избытком тиреолиберина.

Фокальная (очаговая) форма

Фокальная (очаговая) форма аутоиммунного тиреоидита характеризуется поражением одной доли (эта доля - маленькая, плотная). Пункционная биопсия выявляет в этой доле признаки аутоиммунного тиреоидита.

Латентная форма

Латентная форма характеризуется наличием лишь иммунологических признаков заболевания без клинических проявлений. Размеры щитовидной железы нормальные. Латентная форма часто сочетается с узловым зобом.

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы при любом варианте (форме) аутоиммунного тиреоидита может быть: эутиреоз, гипертиреоз (редко) или гипотиреоз.

Выделяют следующие варианты клинического течения АИТ:

- типичное первично-хроническое с постепенным малозаметным началом;
- с острым началом и частыми обострениями по типу подострого тиреоидита, в такой ситуации речь идет о сочетании аутоиммунного и подострого тиреоидитов;
- со спонтанной ремиссией;
- сочетание с ДТЗ, раком или лимфомой щитовидной железы.

Лабораторные и инструментальные данные

• УЗИ щитовидной железы: характерна неравномерность ее структуры с наличием гипоехогенных участков или узлов без капсулы. Кардинальным признаком аутоиммунного тиреоидита является диффузное снижение эхогенности ткани. Следует помнить, что метод УЗИ не позволяет дифференцировать АИТ и ДТЗ, т.к. при ДТЗ также имеется диффузное снижение эхогенности. При гипертрофической форме АИТ УЗИ выявляет увеличение размеров (объема) щитовидной железы. При атрофической форме АИТ при УЗИ щитовидной железы выявляется очень незначительный объем гипоехогенной ткани (обычно менее 3 куб.см).

• Чрескожная аспирационная тонкоигольная биопсия щитовидной железы производится под контролем УЗИ. В биоптате определяются плазмноклеточная и лимфоидная инфильтрация; оксифильные клетки Ашкенази-Гюртеля (большие эпителиальные оксифильные клетки).

• Радиоизотопное сканирование щитовидной железы с техницием или радиоактивным йодом обнаруживает увеличение ее размеров (при гипертрофической форме), нечеткость контуров, изменение формы (в норме форма "бабочки", при АИТ - в виде капли), неравномерный захват радиофармпрепарата с участками сниженного накопления, отсутствие интенсивного захвата в центре.

• Определение содержания в крови антитиреоидных антител. Диагностически значимыми титрами являются: для антител к тирео-

глобулину 1:100 и выше (выявляются в 70% случаев), к микросомальной фракции фолликулярного эпителия - 1:32 и выше (выявляются у 95% больных). С целью диагностики АИТ рекомендуется одновременно определять антитела к тиреоглобулину и микросомальной фракции.

- Радиоиммунологическое исследование гормонального статуса. В стадии гипертиреоза повышено содержание в крови Т₃, Т₄; при снижении функции щитовидной железы увеличивается содержание тиреотропина (наиболее ранний признак гипотиреоза), снижается уровень Т₃, Т₄. У больных с эутиреоидным состоянием содержание в крови Т₃, Т₄, тиреотропина нормальное.

Лечение аутоиммунного тиреоидита

1. Лечение тиреоидными препаратами.
2. Иммуномодулирующая терапия и лечение гепарином.
3. Эфферентная терапия.
4. Хирургическое лечение.

1. Лечение тиреоидными препаратами

Прием препаратов, содержащих гормоны щитовидной железы, является основным методом лечения аутоиммунного тиреоидита. Механизм положительного терапевтического действия тиреоидных препаратов при аутоиммунном тиреоидите обусловлен следующими факторами:

- повышением концентрации в крови тироксина и трийодтиронина, что тормозит синтез и выброс тиреотропного гормона и прекращает его зобогенное влияние (т.е. тормозится дальнейший рост щитовидной железы);
- снижением продукции антитиреоидных антител, повышением функции Т-лимфоцитов-супрессоров;
- устранением клинических и субклинических признаков гипотиреоза.

Применяются тиреоидные препараты: L-тироксин (в таблетках по 100 мкг), трийодтиронин (в таблетках по 25 и 50 мкг), тиреотом, тиреотом-форте. Лечение трийодтиронином следует начинать с малых доз – с 2,5 мкг (т.е. 1/2 таблетки) 1 раз в день в течение 5-7 дней, далее под контролем частоты пульса, ЭКГ, АД дозу можно повысить до 25 мкг в сутки, в дальнейшем можно постепенно повышать до 50-150 мкг в день. Большие дозы трийодтиронина можно разделить на 2 приема (утром и днем).

Лицам старше 60 лет прием трийодтиронина рекомендуется начинать с дозы 2-5 мкг и постепенно доводить ее до 25 мкг, редко-до

37.5-50 мкг под контролем ЭКГ. Лечение L-тироксина следует начинать с дозы 50 мкг в сутки и в дальнейшем можно постепенно повышать до 150-300 мкг в сутки. Лицам старше 60 лет не назначают более 50 мкг L-тироксина в сутки. Тиреотом и тиреотом-форте целесообразно назначать молодым людям без признаков ИБС, артериальной гипертензии. Лечение тиреоидными препаратами больных аутоиммунным тиреоидитом проводится в течение многих месяцев и лет, а при развитии гипотиреоза - пожизненно.

При развитии побочных действий тиреоидных препаратов (чувство жара, потливость, сердцебиение, аритмии сердца, появление болей в области сердца и ухудшение ЭКГ, особенно у пожилых людей, артериальная гипертензия) необходимо снизить дозы или сделать перерыв.

2. *Иммунотерапевтическая терапия и лечение гепарином, глюкокортикоидами.*

Эти методы лечения в настоящее время считаются неэффективными.

3. *Хирургическое лечение*

Хирургическое лечение аутоиммунного тиреоидита производится по следующим показаниям :

- увеличение щитовидной железы III-IV ст. с неравномерной ее плотностью и при отсутствии возможности исключить наличие узла;

- симптомы сдавления и сужения трахеи и пищевода;
- наличие узлов;
- прогрессирующий рост зоба, несмотря на проводимую в течение 1-1.5 лет консервативную терапию;
- подозрение на злокачественное перерождение, основанное на данных биопсии;

- косметическое обезображивание шеи.

Проводится тотальная струмэктомия.

После операции больным назначается пожизненная терапия тиреоидными препаратами в оптимальных дозах, вызывающих эутиреоидное состояние.

ФИБРОЗНЫЙ ТИРЕОИДИТ РИДЕЛЯ

Фиброзный тиреоидит - заболевание, характеризующееся массивным разрастанием соединительной ткани в щитовидной железе и признаками сдавления близлежащих органов.

Этиология и патогенез заболевания окончательно не известны. Существует мнение о роли вирусной инфекции в развитии фиброзного тиреоидита. Некоторые исследователи считают это заболевание конечной стадией аутоиммунного тиреоидита, но это признается не всеми. Морфологически заболевание характеризуется развитием резко выраженного фиброза в щитовидной железе с участками лимфоидной инфильтрации.

Клиническая картина

Заболевание чаще развивается у женщин, обычно в возрасте старше 50 лет. Фиброзный тиреоидит развивается постепенно, медленно и долгое время общее состояние больного не страдает. Ранними признаками болезни являются затруднение при глотании, ощущение "комка в горле". В фазе развернутой клинической картины характерна следующая симптоматика:

- нарушения дыхания, глотания, поперхивание во время еды, затруднение речи;
- охриплость голоса и даже афония;
- щитовидная железа значительно и неравномерно увеличена, очень плотная, с бугристой поверхностью, безболезненная, малоподвижная, спаяна с окружающими тканями. Плотность железы прогрессивно нарастает, через несколько лет она становится "деревянистой"; регионарные лимфоузлы не увеличены;
- развивается компрессионный синдром (головные боли, шум в ушах, нарушение зрения, выраженные затруднения при глотании, нарушение дыхания, инъекция сосудов конъюнктивы, пульсация сосудов в области шеи и висков);
- в разные сроки от начала заболевания могут появиться симптомы гипотиреоза; фиброзный тиреоидит может сочетаться с легочным, ретроперитонеальным, медиастинальным фиброзом.

Лабораторные и инструментальные данные

- ОАК: в некоторых случаях незначительный нейтрофильный лейкоцитоз, нормохромная анемия, увеличение СОЭ (обычно до 25 мм/ч).

- Содержание в крови T_4 , T_3 , тиреотропина долгое время в норме. При развитии гипотиреоза уровень T_3 , T_4 снижается, тиреотропин - повышается.

- УЗИ щитовидной железы: определяется увеличение щитовидной железы, повышение эхогенности ткани, утолщение капсулы.

- Радиоизотопное сканирование щитовидной железы: увеличение размеров, выявляются "холодные" узлы.

- Биопсия щитовидной железы (под контролем УЗИ): выявляется фиброзная ткань в биоптате.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с раком щитовидной железы, с аутоиммунным тиреоидитом.

Лечение

Лечение тиреоидита Риделя только хирургическое. При диффузном поражении щитовидной железы рекомендуется удаление части обеих долей и экстирпация перешейка, при одностороннем процессе - резекция соответствующей доли. Хирургическое лечение вызывает задержку прогрессирования фиброзного тиреоидита и устраняет компрессионные явления. При развившемся гипотиреозе назначается пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами.

ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Подострый тиреоидит - воспалительное заболевание щитовидной железы вирусной природы, сопровождающееся деструкцией тиреоцитов.

Этиология.

Заболевание вызывается вирусной инфекцией, однако специфический для этого заболевания вирус не установлен. Подострый тиреоидит может вызываться вирусом Коксаки, аденовирусами, вирусом кори, эпидемического паротита, гриппа. Предрасполагающими факторами являются:

- Генетическая предрасположенность, связанная с носительством антигенов HLABW35, DR35 (фактор риска развития подострого тиреоидита при действии вирусной инфекции);

- Наличие очагов хронической инфекции в области носоглотки.

Морфологические изменения в щитовидной железе проходят 3 стадии: раннюю, промежуточную и конечную. Ранняя стадия – щитовидная железа увеличена в объеме, отечна, гиперемирована, сосуды расширены, отмечается десквамация фолликулярного эпителия.

Промежуточная стадия - происходит разрыв фолликулов, гибель фолликулярного эпителия, выход коллоида в перифолликулярное пространство, коллоид инфильтрируется лимфоцитами, образуются гранулемы из гигантских клеток (гигантоклеточный гранулематозный тиреоидит). Деструктивные процессы в щитовидной железе ведут к повышенному поступлению в кровь T_3 и T_4 , с чем связано развитие в ряде случаев симптомов тиреотоксикоза. Вместе с тиреоглобулином в кровь попадают негормональные соединения йода, они блокируют захват I^{131} щитовидной железой. В результате деструкции щитовидной железы и выхода в кровь ее антигенов образуются антитела к тиреоглобулину, микросомальной и коллоидной фракциям. Явления аутоиммунизации наиболее выражены через 2-3 недели от начала болезни, в дальнейшем по мере выздоровления аутоиммунные явления исчезают.

Конечная стадия. Деструктивные явления в щитовидной железе уменьшаются, что сопровождается снижением содержания негормональных соединений йода в крови и восстановлением захвата I^{131} . Поврежденные фолликулы замещаются соединительной тканью, на месте воспаления формируется рубец, постепенно исчезают из крови антитела к антигенам щитовидной железы. У большинства больных наступает выздоровление, однако при выраженном развитии соединительной ткани в железе и ее атрофии возможно развитие гипотиреоза.

Клиника

Болеют чаще женщины (в 5-6 раз чаще, чем мужчины), обычно в возрасте 30-50 лет, через 3-6 недель после перенесенной вирусной инфекции. Заболевание обычно начинается остро. Клиника состоит из местных и общих симптомов.

Местные симптомы:

- Интенсивные боли в области щитовидной железы, иррадиирующие в затылок, уши, нижнюю челюсть, задние отделы шеи, глотку;
- Боль усиливается при поворотах головы, глотании, жевании, наклоне головы; боли держатся 2-3 недели;
- Глотание затруднено;
- Щитовидная железа диффузно или локально увеличена, плотна, иногда вначале увеличена и болезненна правая доля, в последующем в патологический процесс вовлекаются другие отделы железы;
- Кожа над железой горячая, гиперемированная, болезненная;
- Регионарные лимфоузлы обычно не увеличены.

Общие симптомы:

- Значительное повышение температуры тела;
- Озноб;
- Общая слабость, потливость;
- Головная боль;
- Явления тиреотоксикоза в начальном периоде заболевания у большинства больных;

У некоторых больных начало и течение болезни менее острое. В соответствии с функциональным состоянием щитовидной железы Ш. Милку выделяет следующие стадии заболевания:

В начале заболевания могут наблюдаться явления тиреотоксикоза, в этой фазе уровень T_3 и T_4 в крови увеличен, а захват I^{131} железой снижен (он подавлен большим количеством негормонального йода).

Переходная стадия - возможны признаки гипер- или гипofункции. Стадия гипofункции - это поздняя стадия болезни, в связи с деструкцией фолликулярного эпителия и развитием аутоиммунных процессов развивается преходящий явный или скрытый гипотиреоз (прибавка в весе, пастозность, зябкость, сухость кожи, запоры, вялость, сонливость). Восстановительная стадия - функция щитовидной железы постепенно восстанавливается.

Болезнь длится 2-3 месяца, часто бывают рецидивы, обычно наступает выздоровление, реже - исход в гипотиреоз.

Лабораторные и инструментальные данные

- ОАК: лейкоцитоз, увеличение СОЭ.
- ИИ крови: возможно повышение содержания в крови IgM, временное повышение титров антител к тиреоглобулину и микросомальной фракции.
- Определение содержания в крови T_3 , T_4 ; поглощения I^{131} щитовидной железой: изменения показателей приведены выше.
- УЗИ щитовидной железы: незначительное равномерное снижение эхогенности, захватывающее не менее 1/3 доли щитовидной железы,
- Тонкоигольная пункционная биопсия щитовидной железы: в пунктате определяются гигантские многоядерные клетки на фоне оксифильного вещества коллоида (метод используется для дифференциальной диагностики только в затруднительных случаях).

Лечение подострого тиреоидита

1. Лечение глюкокортикоидными препаратами.
2. Применение НПВС.

3. Лечение тиреоидными препаратами
4. Местное лечение.
5. Лечение симптоматического тиреотоксикоза

1. Лечение глюкокортикоидными препаратами

3. Лечение глюкокортикоидами является основным методом лечения подострого тиреоидита. Эти препараты обладают выраженным противовоспалительным действием, быстро купируют боли и явления интоксикации, подавляют процессы аутоантителообразования в щитовидной железе. Наиболее часто применяют преднизолон, его назначают в дозе 30-40 мг в сутки (6-8 таблеток), причем $\frac{2}{3}$ дозы следует назначать в первую половину дня (с учетом суточного ритма деятельности надпочечников). Длительность лечения обусловлена сроками устранения боли в области щитовидной железы и нормализации СОЭ. Через 2-3 недели при ежедневном приеме дозу преднизолона постепенно уменьшают на 2.5-5 мг каждые 5-7 дней до минимальной поддерживающей. При отсутствии преднизолона можно проводить лечение другими глюкокортикоидными препаратами, назначая их в дозе, эквивалентной дозе преднизолона (например, дексаметазон в начальной дозе 2-4 мг). В среднем курс лечения глюкокортикоидами длится около 1.5-2 месяцев, однако подострый тиреоидит склонен к рецидивированию и длительность лечения глюкокортикоидами в этом случае может составить 4-6 месяцев. При такой длительности лечения могут развиваться побочные явления: артериальная гипертензия, увеличение массы тела, появление стрий в области грудной клетки, живота, гипергликемия. Если отказаться от глюкокортикоидной терапии не удастся в течение 6-8 месяцев, показано оперативное вмешательство - резекция соответствующей доли щитовидной железы. Положительные результаты получены также при введении глюкокортикоидных препаратов непосредственно в щитовидную железу методом пунктирования 1 раз в неделю (например, кеналог по 10-30 мг).

2. Применение НПВС

4. НПВС ингибирует синтез провоспалительных простагландинов, уменьшает выраженность воспалительных явлений в щитовидной железе, оказывают «мягкий» иммунодепрессантный эффект, проявляют болеутоляющее действие. Однако НПВС могут оказаться эффективными только при легких формах подострого тиреоидита, который может проявляться иногда очаговой болезненностью и уплотнением в щитовидной железе, умеренным увеличением СОЭ. Таким образом, показаниями к назначению НПВС являются:

- легкие формы подострого тиреоидита;
- выраженные боли в области щитовидной железы (в этом случае назначается 3-4 дневный курс НПВС на фоне комплексной терапии подострого тиреоидита).

Наиболее выраженный противовоспалительный эффект наблюдается у индометацина (метиндола). Он назначается по 0.025г 3-4 раза в день после еды. Удобна для приема форма индометацина пролонгированного действия - ретиндол-ретард по 0.075 г 1-2 раза в день после еды. Наиболее выраженным обезболивающим эффектом среди НПВС обладает вольтарен (диклофенак). Он назначается по 0.025 г 3 раза в день. Возможно увеличение дозы до 0.05г 3 раза в день. При лечении НПВС следует помнить об их побочных действиях, в первую очередь, о влиянии на ЖКТ (диспептические явления, эрозии, язвы).

3. Лечение тиреоидными препаратами

Тиреоидные препараты назначаются приблизительно через 4-5 недель от начала лечения глюкокортикоидами (по мере купирования симптомов гипотиреоза), если сохраняется очаг уплотнения в щитовидной железе и пункционная биопсия не выявляет признаков злокачественного новообразования. Тиреоидные препараты уменьшают аутоиммунные изменения и способствуют нормализации консистенции щитовидной железы. Назначают трийодтиронин по 20-40мкг в сутки или тиреотом по 1 таблетке в день или L-тироксин по 50-100мкг в сутки. Лечение продолжается около 1-1.5 месяцев, после устранения пальпаторных изменений в щитовидной железе тиреоидные препараты отменяют.

В некоторых случаях подострый тиреоидит приводит к развитию гипотиреоза. В этой ситуации назначается пожизненная заместительная терапия тиреоидными гормонами.

4. Местное лечение

При подостром тиреоидите широко применяется местное лечение, способствующее быстрейшему купированию воспалительного процесса в щитовидной железе. С этой целью на область щитовидной железы назначаются аппликации индометациновой, бутадионовой мазей или геля диклофенак-натрия. Указанные мази можно применять одновременно с аппликациями димексида, который обладает противовоспалительным действием и усиливает поступление в ткань щитовидной железы других лекарственных веществ, в данном случае индометацина, диклофенак-натрия.

5. Лечение симптоматического тиреотоксикоза

Лечение анти tireоидными средствами (мерказолил) в гипертиреоидную фазу нецелесообразно, так как тиреотоксикоз обусловлен ускоренным поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов. Истинного же повышения гормонообразовательной функции щитовидной железы обычно нет. Рекомендуется назначение β -адреноблокаторов, которые устраняют тахикардию, способствуют переходу T_4 в неактивную реверсивную форму T_3 . Применяется анаприлин в суточной дозе от 40 до 120 мг на протяжении гипертиреоидной фазы.

При своевременной диагностике и правильном лечении заболевание заканчивается выздоровлением через 2-3 месяца. Однако в некоторых случаях (обычно при запоздалой диагностике, неправильном лечении, нарушении иммунного статуса) возможны частые рецидивы и заболевание длится до 2 лет. Подострый тиреоидит может закончиться развитием латентного или клинически выраженного гипотиреоза.

ЭНДЕМИЧЕСКИЙ ЗОБ

Эндемический зоб - увеличение щитовидной железы, развивающееся вследствие йодной недостаточности у лиц, проживающих в определенных географических районах с недостаточностью йода в окружающей среде.

Зоб, развивающийся у лиц, проживающих вне эндемичных районов по зобу, называется спорадическим. По данным ВОЗ (1993), 655 миллионов населения нашей планеты имеют эндемический зоб.

Этиология

Основная причина развития эндемического зоба - недостаточное поступление йода в организм (йодная недостаточность).

Йод - микроэлемент, необходимый для биосинтеза тиреоидных гормонов - тироксина и трийодтиронина. Йод поступает в организм человека с пищей, водой, воздухом. 90% суточной потребности в йоде

обеспечивается за счет продуктов питания, 4- 5% - воды, около 4-5% поступает с воздухом. Йод содержится в мясе, рыбе, морской капусте, креветках и других продуктах моря, молоке и молочных продуктах, воде, в т. ч. минеральной, йодированной поваренной соли, гречневой и овсяной крупах, фасоли, салате, свекле, винограде, молочном шоколаде, яйцах, картофеле.

При поступлении в организм йода в меньших количествах, чем необходимая суточная потребность, развивается компенсаторное увеличение щитовидной железы, т. е. зоб.

Различают абсолютную йодную недостаточность (т.е. дефицит поступления йода с пищей и водой) и относительную йодную недостаточность, обусловленную не дефицитом йода во внешней среде и продуктах питания, а заболеваниями желудочно- кишечного тракта и нарушением всасывания йода в кишечнике, блокадой захвата йода щитовидной железой некоторыми лекарственными средствами (кордароном, калия перхлоратом, нитратами, лития карбонатом, сульфаниламидами, некоторыми антибиотиками), врожденным дефектом биосинтеза тиреоидных гормонов в щитовидной железе.

Основными патогенетическими факторами эндемического зоба являются следующие:

- Компенсаторная гиперплазия щитовидной железы как ответная реакция на низкое поступление йода в организм и, следовательно, низкую интратиреоидную концентрацию йода, недостаточную для нормальной секреции тиреоидных гормонов. Нередко увеличение щитовидной железы в объеме не обеспечивает оптимальный уровень тиреоидных гормонов и развивается гипотиреоз. В ответ на снижение уровня тиреоидных гормонов в крови наблюдается повышение секреции тиреотропина, что приводит вначале к диффузной гиперплазии железы, а затем и к развитию узловых форм зоба. Увеличением массы ткани щитовидная железа пытается увеличить синтез гормонов в условиях недостаточного поступления йода в организм. Отражением адаптационных механизмов, развивающихся в условиях зубной эндемии, является также повышение образования T_3 из T_4 .

- Большое значение в развитии зоба имеет также недостаточный синтез тиреоглобулина в эндемичной местности, что приводит к недостаточному образованию тироксина.

- Аутоиммунные факторы, по современным представлениям, играют большую роль в развитии эндемического зоба. У больных с эндемическим зобом имеются нарушения клеточного и гуморального

иммунитета. Ферментные дефекты синтеза гормонов сопровождаются выделением в кровь аномальных йодированных белков, что способствует развитию аутоиммунных процессов, аутоиммунной агрессии и дегенеративным процессам в щитовидной железе. В ответ на повреждающее действие аутоиммунных процессов развивается гиперплазия щитовидной железы, поддерживающая состояние эутиреоза. Однако длительно существующий аутоиммунный процесс в щитовидной железе приводит к постепенному снижению функциональной активности железы – гипотиреозу.

Патоморфология

Выделяют три морфологические формы эндемического зоба (макроскопически): диффузную, узловую и диффузно-узловую (смешанную).

По гистологическому строению различают паренхиматозный и коллоидный зоб.

Коллоидный зоб состоит из фолликулов, заполненных коллоидом. Коллоидный зоб подразделяется на макрофолликулярный (фолликулы крупные, кистоподобные, эпителий уплощен); микрофолликулярный (фолликулы мелкие) и макро-микрофолликулярный (смешанный) - сочетание двух указанных выше форм. Возможен также пролиферирующий коллоидный зоб с разрастанием эпителия в виде сосочков.

Паренхиматозный зоб характеризуется пролиферацией эпителия фолликулов в виде солидных структур с формированием мелких фолликулоподобных образований без коллоида или с небольшим его количеством.

Возможно сочетание коллоидного и паренхиматозного зоба.

Клиническая картина

Клиника эндемического зоба определяется формой, величиной зоба, функциональным состоянием щитовидной железы. Даже при эутиреоидном состоянии больные могут жаловаться на общую слабость, утомляемость, головную боль, неприятные ощущения в области сердца. Обычно эти жалобы появляются при больших степенях увеличения железы и отражают функциональные расстройства нервной и сердечно-сосудистой систем.

По мере увеличения зоба и сдавления прилежащих органов появляются жалобы на чувство давления в области шеи, больше выраженное в положении лежа, на затрудненное дыхание, иногда глотание,

при сдавлении трахеи могут наблюдаться приступы удушья, сухой кашель. Увеличенная щитовидная железа умеренно плотна.

Различают диффузную, узловую и смешанную формы зоба.

Диффузный зоб характеризуется равномерным увеличением щитовидной железы при отсутствии в ней локальных уплотнений. Для узлового зоба характерно опухолевидное разрастание ткани щитовидной железы в виде узла, остальные отделы железы обычно не увеличены и не прощупываются. При смешанном зобе имеет место сочетание диффузной гиперплазии и узла.

Кроме обычного расположения зоба на передней поверхности шеи встречается атипичная его локализация: загрудинная, кольцевая (вокруг трахеи), подъязычная, язычная, затрахеальная, из добавочных элементов щитовидной железы.

В зависимости от функционального состояния щитовидной железы различают эутиреоидный и гипотиреоидный зоб. У 70-80% больных имеется эутиреоидное состояние.

Одним из наиболее тяжелых проявлений гипотиреоза при эндемическом зобе является кретинизм, клинические симптомы которого начинаются с детства. Характерные признаки кретинизма резко выраженный гипотиреоз, выраженное отставание в физическом, психическом, умственном, интеллектуальном развитии, малый рост, косноязычие, иногда глухонмота, замедленное созревание костей.

Осложнения эндемического зоба, как правило, развиваются при больших степенях увеличения щитовидной железы:

- сдавление пищевода, трахеи, прилежащих нервов и сосудов;
- развитие «зобного сердца» - т. е. гиперфункция и расширение правых отделов сердца вследствие механического затруднения кровообращения из-за сдавления прилежащих сосудов;
- кровоизлияние в паренхиму щитовидной железы с последующим его обызвествлением;
- струмит (воспаление зобно измененной щитовидной железы, клинически сходное с подострым тиреоидитом);
- злокачественное перерождение зобно измененной щитовидной железы (обычно узловых форм).

В таблице представлена классификация степеней увеличения щитовидной железы (ВОЗ, 1986). В настоящее время эта классификация наиболее распространена среди практических эндокринологов.

Классификация степеней увеличения щитовидной железы

Степень	Описание
---------	----------

0	Нет
Ia	Определяется при пальпации
Ib	Пальпируется и виден при полном разгибании шеи. Эта степень включает также узловый зоб, даже если нет увеличения щитовидной железы
II	Виден при обычном положении шеи
III	Заметен со значительного расстояния

В 1994г. ВОЗ предложила новую классификацию размеров зоба.

Она представлена в таблице.

Степень	Описание
0	Зоба нет
I	Размеры долей больше дистальной фаланги большого пальца исследуемого. Зоб пальпируется, но не виден
II	Зоб пальпируется и виден на глаз

Согласно рекомендациям ВОЗ, «щитовидная железа считается увеличенной, если размеры каждой из долей при пальпации больше дистальной фаланги большого пальца обследуемого пациента».

Лабораторные и инструментальные данные

- ❖ ОА крови и мочи без существенных изменений.
- ❖ Экскреция йода с мочой: показатели снижены, как правило, менее 50 мкг/сут.
- ❖ Определение содержания в крови Т₃; Т₄, тиреотропина. У



клинически эутиреодных больных содержание в крови Т₃ и Т₄ в пределах нормы, либо может отмечаться некоторое возрастание Т₃ при тенденции к снижению уровня Т₄ при нормальном уровне тиреотропина. При развитии гипотиреоза содержание в крови Т₃, Т₄ снижено, повышен уровень тиреотропина.

- ❖ Определение содержания в крови тиреоглобулина,

Концентрация тиреоглобулина в крови во всех возрастных группах изменяется обратно пропорционально поступлению йода, особенно у новорожденных. Чем меньше йода поступает в организм, т.е. чем больше йодный дефицит, тем выше содержание в крови тиреоглобулина.

- УЗИ щитовидной железы. При диффузной форме выявляется диффузное увеличение щитовидной железы различных степеней, возможно обнаружение участков фиброза. Тиреоидная ткань чаще неоднородна, нередко эхогенность ее снижена. Узловые формы эндемического зоба имеют следующие особенности:
 - в большинстве случаев узлы множественные, значительно реже - единичные;
 - узлы визуализируются как образования округлой, овальной или неправильной формы;
 - контуры узлов могут быть как четкими, с хорошо определяемой капсулой в виде тонкого ободка повышенной эхогенности, так и нечеткими и т. д.

Злокачественные узлы имеют следующие характеристики:

- нечеткие контуры;
- солидная структура;
- повышенная эхогенность;
- наличие микрокальцификатов (в 37-40% тиреоидных карцином);
- увеличение регионарных лимфатических узлов.

Верхние границы нормы объема щитовидной железы у взрослых:

- мужчины - 25 мл (см³);
- женщины - 18 мл (см³)

Зоб диагностируется, если объем железы превышает указанные величины.

❖ Радиоизотопное сканирование щитовидной железы выявляет равномерное распределение изотопа и диффузное увеличение размеров железы различных степеней (при диффузной форме) или наличие «холодных» или «теплых» узлов при узловой форме. При развитии гипотиреоза накопление изотопа железой резко снижено.

❖ Пункционная биопсия щитовидной железы под контролем УЗИ выявляет следующие характерные изменения в пунктате:

- при коллоидном зобе - большое количество гомогенных масс коллоида, клеток тиреоидного эпителия мало;
- при паренхиматозном зобе - отсутствие коллоида, много клеток тиреоидного эпителия (кубического, уплощенного), значительная примесь крови из-за обильной васкуляризации железы;

- при узловом зобе (он чаще всего коллоидный) - наличие коллоида, возможен геморрагический характер пунктата с примесью свежих или измененных эритроцитов, макрофагов, дистрофические изменения тиреоцитов, лимфоидных элементов.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз проводят с раком щитовидной железы, с аутоиммунным тиреоидитом.

Профилактика и лечение эндемического зоба

5. Лечение эндемического зоба

Основным методом лечения эндемического зоба является применение тиреоидных препаратов. Они тормозят выброс тиреотропина по принципу обратной связи, уменьшая размеры щитовидной железы. Эти препараты уменьшают также аутоиммунные реакции в щитовидной железе, являются средством профилактики гипотиреоза и малигнизации у больных эутиреоидным зобом и средством заместительной терапии при развитии гипотиреоза. Показания для назначения тиреоидных препаратов при эндемическом зобе:

- диффузный эутиреоидный зоб 1в-2-3 ст. увеличения (по мнению некоторых эндокринологов - 1 а-2-3 ст.);
- гипотиреоз у больного с любой формой и с любой степенью увеличения щитовидной железы

Для лечения эндемического зоба применяют L-тироксин, трийодтиронин, тиреотом, тиреотом-форте.

L-тироксин назначается вначале по 50 мкг в сутки утром до еды (при появлении диспептических явлений - после еды). При отсутствии явлений медикаментозного гипертиреоза (потливость, тахикардия, чувство раздражительности, жара) через 4-5 дней можно постепенно повышать дозу и довести ее до оптимальной - 100-200 мкг в сутки. Препарат следует назначать преимущественно в первой половине дня.

Начальная доза трийодтиронина составляет 20 мкг 1-2 раза в день (в первой половине дня), в последующем через каждые 5-7 дней при хорошей переносимости и отсутствии явлений медикаментозного гипертиреоза дозу можно постепенно повышать и довести ее до 100 мкг в сутки.

- Лечение больных эндемическим зобом тиреоидными препаратами длится долго - в течение 6-12 месяцев в зависимости от динамики размеров щитовидной железы. В последние годы появились сообщения о возможности лечения диффузного эутиреоидного зоба препаратами иода - калия йодидом, йодомарином, иодбалансом. Пре-

параты выпускается в таблетках по 100 и 200мкг. Дозировки препаратов йода следующие:

- новорожденным, детям и подросткам - 1/2-1 таблетка в сутки (т.е. 100-200 мкг йода);
- взрослым молодого возраста - 1/2-2 1/2 таблетки в сутки(т.е. 300-500 мкг йода).

Лечение зоба у новорожденных проводится обычно 2-4 недели. Лечение зоба у детей, подростков и взрослых длится в течение 6- 12 месяцев и дольше.

Хирургическое лечение эндемического зоба проводится по следующим показаниям:

- узловатые формы зоба (во избежание возможной малигнизации);
- большие размеры зоба, в том числе со сдавлением близлежащих органов;
- подозрение на малигнизацию.

6. Профилактика эндемического зоба

Комплекс профилактических противозобных мероприятий складывается из следующих основных компонентов:

1. Массовая популяционная йодная профилактика путем продажи населению йодированной соли (25 г калия йодида на 1т поваренной соли), дополняемая в отдельных очагах продажей богатых йодом или йодированных продуктов питания (хлеб, кондитерские изделия).

2. Групповая и индивидуальная профилактика антиструмином.

Групповая профилактика антиструмином проводится в организованных детских коллективах (садики, школы, интернаты), беременным и кормящим женщинам с учетом повышенной потребности растущего организма в тиреоидных гормонах (1-2 таблетки в неделю) под контролем суточной экскреции йода с мочой. Индивидуальная профилактика антиструмином проводится лицам, перенесшим операцию по поводу эндемического зоба, но находящимся в состоянии эутиреоза, а также лицам, временно проживающим в районах зобной эндемии. В 1 таблетке антиструмина содержится 1 мг калия йодида. С целью профилактики эндемического зоба принимается в следующих дозах:

- дошкольникам - по 1/2 таблетки в неделю;
- школьникам по 7 класс включительно - по 1 таблетке в неделю;

- старшим школьникам, беременным и кормящим матерям — по 2 таблетки в неделю.

В целях профилактики эндемического зоба рекомендуется прием препаратов йода в следующих дозах:

- детям до 12 лет- от 50 до 100 мкг йода в сутки;
- подросткам и взрослым — 100-200мкг йода в сутки;
- в период беременности и кормления грудью — 200-250 мг йода в сутки.

Профилактический прием препаратов йода должен продолжаться в течение нескольких лет, нередко в течение всей жизни. В последнее время для профилактики зоба, особенно в труднодоступных районах, широкое применение получило йодированное масло, вводимое внутримышечно. Одна внутримышечная инъекция (2-4 мл) обеспечивает стабильный синтез тиреоидных гормонов в течение 4-5 лет. Можно также применять йодированное масло в капсулах (йодлипол). 1 капсула, принятая внутрь, обеспечивает организм необходимым количеством йода в течение года.

Тестовая проверка знаний

1.Активным гормоном щитовидной железы является:

- а)общий Т4
- б)свободный Т4
- в)общий Т3
- г)свободный Т3

2.Причиной гипотиреоза не является:

- а)аутоиммунный тиреоидит
- б)терапия радиоактивным йодом
- в)терапия магнитным полем
- г)тиреоидит Риделя

3.Гиперфункция щитовидной железы характерна для :

- 1.Первичной тиреотропиномы
- 2.Субклинического гипотиреоза
- 3.Диффузного токсического зоба

4. Хаситоксикоза

- а)1.3.4
- б)2.3.4

в)1.2.3.4

г)3.4

Правильные ответы:

1.г

2.в

3.а

ГЛАВА 4

НАДПОЧЕЧНИКИ

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, функционирующая как целостный механизм и реализующая адекватную секрецию глюкокортикоидных гормонов в ответ на различные стрессорные реакции. Эта система включает гипофизотропные нейроны гипоталамической области, секретирующие кортикотропин–рилизинг-гормон (КРГ) или кортиколиберин, клетки гипофиза (кортикотрофы) - адrenокортикотропный гормон (АКТГ), клетки коркового слоя надпочечников, вырабатывающие глюкокортикоиды. Надпочечники - это жизненно-важные парные органы внутренней секреции. Надпочечники состоят из наружного- коркового и внутреннего – мозгового, слоев, которые имеют различное происхождение. Корковый слой, в свою очередь, состоит из следующих зон: клубочковая(zona glomerulosa), пучковая (zona fasciculata) и сетчатая(zona reticularis). Мозговой слой надпочечников имеет нервное происхождение и состоит из хромаффинной ткани, клетками которой вырабатывают катехоламины. У взрослого человека надпочечники имеют треугольную форму размером 4x2x0.3 см и массой 5-7г. В клубочковой зоне синтезируются минералокортикоиды, которые в организме регулируют водно-солевой обмен. Биологически активными минералокортикоидами в порядке убывания активности являются: альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон, 18-оксидезоксикортикостерон. Альдостерон способствует задержке в организме натрия и воды, стимулирует выделение калия в почечных канальцах, что приводит к увеличению объема плазмы и повышению артериального давления. Альдостерон оказывает слабое глюкокортикоидное действие. Секреция альдостерона в организме контролируется следующими факторами:

- активностью ренин-ангиотензиновой системы;
- концентрацией ионов натрия и калия в сыворотке крови;
- уровнем АКТГ;
- простагландинами и кинин-калликреиновой системой.

Синтез ренина осуществляется в юктагломерулярных клетках почек, под влиянием его в печени синтезируется ангиотензиноген. Последний под действием ренина преобразуется в ангиотензин I, а

затем в ангиотензин II, который стимулирует секрецию альдостерона. Таким образом, увеличение секреции ренина является необходимым условием для усиления секреции альдостерона. Скорость образования ренина зависит от следующих факторов:

- снижение давления в юкстагломерулярном аппарате почки (барорецепторная гипотеза);
- состояние симпатической нервной системы (адренергическая гипотеза);
- снижение концентрации натрия в области плотного пятна macula densa (гипотеза темного пятна). Плотное ядро (пятно) представлено клетками, расположенными в дистальных канальцах около конца петли Генле, которые чувствительны к количеству дистального тубулярного натрия. Доказано, что простагландин E₂, аденозин, оксид азота и β₁-адренергическая система опосредуют свое влияние на стимуляцию высвобождения ренина первичным воздействием на клетки плотного ядра.

Усиление высвобождения ренина наблюдается при следующих физиологических и патологических состояниях:

- переход из горизонтального положения в вертикальное;
- снижение внутрисосудистого давления и объема вследствие дегидратации, кровотечения, приема диуретиков, гипоальбуминемии;
- стрессовые ситуации, повышение активности симпатической нервной системы, прием β-адреностимуляторов (изопреналин, адреналин);
- ограничение приема натрия;
- стимуляция секреции простагландинов, глюкагона, брадикинина;
- сердечная недостаточность и цирроз печени;
- снижение кровотока в почечной артерии.

В противоположность этому вазопрессин, α-адреностимуляторы, β-адреноблокаторы (индерал, обзидан), увеличение потребления натрия с пищей тормозят секрецию ренина. Альдостерон оказывает свое биологическое влияние, взаимодействуя с минералокортикоидным рецептором (стероидный рецептор типа 1), который имеет одинаковую аффинность к альдостерону и кортизолу, тогда как стероидный рецептор типа 2 – высокую аффинность только к кортизолу.

В клетках пучковой зоны, которая занимает около 70% коры надпочечников, продуцируются глюкокортикоиды-кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол и 11-дегидрокортикостерон

(перечислены в порядке убывания активности). Самым активным глюкокортикоидом является кортизол. Холестерин содержится в клетках этой зоны в большем количестве, чем в любой другой ткани организма. При стимуляции АКТГ внутриклеточный холестерин расходуется на образование глюкокортикоидов. Кортизол секретируется надпочечниками в количестве 18-20 мг/24 ч. Поступающий в кровообращение кортизол на 90% связывается с α 2-глобулином (кортикостероид-связывающий глобулин, или транскортин). В период беременности, а также при приеме экзогенных эстрогенов количество транскортина увеличивается и, естественно, возрастает количество связанного кортизола, в связи с чем скорость его метаболизма и деградации уменьшается. При заболеваниях печени (цирроз и различные диспротеинемии) уменьшается фракция кортизола, связанного с транскортином. В клубочках почек фильтруется лишь свободный кортизол, суточная экскреция которого составляет около 330 нмоль (120 мг). Секреция кортизола, как и АКТГ, имеет характерный суточный ритм. Максимум секреции приходится на утренние часы (6-8 ч), и концентрация кортизола в сыворотке крови практически здоровых лиц в 8 ч утра составляет около 13-16 мкг/100мл. Глюкокортикоиды являются важными, необходимыми для жизни гормонами, которые принимают участие в регуляции обмена веществ в организме:

- они повышают концентрацию глюкозы в крови за счет резкого увеличения глюконеогенеза в печени и снижения утилизации глюкозы на периферии (периферический антагонизм действию инсулина)
- являясь катаболическими гормонами, увеличивают распад белка и тормозят их синтез (образовавшиеся в результате катаболизма белка аминокислоты служат основным субстратом для глюконеогенеза).
- действуя на жировой обмен, уменьшают образование жиров, увеличивают липолиз и повышают содержание глицерина, свободных жирных кислот и других липидов в крови (гиперлипидемия и гиперхолестеринемия). Повышение концентрации свободных жирных кислот в крови приводит к склонности к кетозу, а также глюкокортикоиды непосредственно активизируют кетогенез в печени. Глюкокортикоиды принимают участие в поддержании нормального артериального давления, потенцируя в основном влияние катехоламинов (пермиссивное действие глюкокортикоидов). Они повышают диурез,

стимулируя скорость клубочковой фильтрации и уменьшая реабсорбцию воды, что является, вероятнее всего, результатом угнетения образования антидиуретического гормона. Глюкокортикоиды обладают также минералокортикоидной активностью, причем эта активность у кортизола меньше, чем у кортикостерона. Несмотря на это, при избыточном образовании кортизола (болезнь Иценко-Кушинга) усиливается реабсорбция натрия в обмен на ионы калия в дистальных отделах канальцев почек, что приводит к задержке натрия и воды в организме, гипокалиемии. Велика роль глюкокортикоидов в возникновении адаптационных реакций организма в ответ на различные стрессовые факторы. В большом количестве глюкокортикоиды обладают мощным антиаллергическим и противовоспалительным действием. Противовоспалительное влияние глюкокортикоидов проявляется в угнетении всех компонентов воспалительной реакции. При этом уменьшается проницаемость капилляров, происходит торможение экссудации и миграции лейкоцитов, снижение фагоцитоза, уменьшается пролиферация гистиоцитов, фибробластов и образование грануляционной ткани. В высоких дозах глюкокортикоиды вызывают лизис лимфоцитов и плазматических клеток, уровень антител в крови снижается. Изменяется клеточно-опосредованный иммунитет, уменьшаются гиперчувствительность и сенсибилизация организма к различным агентам.

Кортизол стабилизирует мембраны лизосом. Кортизол является основным кортикостероидом, который по принципу обратной связи осуществляет контроль секреции кортиколиберина и АКТГ. В сетчатой зоне коры надпочечников, которая занимает 25% коры, синтезируются андрогены, эстрогены и небольшое количество прогестерона. Надпочечниковые андрогены (андростендион и дегидроэпиандростерон) в печени превращаются в 17-кетостероиды (17-КС), которые выводятся из организма с мочой. Различают α и β фракции 17-кетостероидов: альфа-фракция образуется андрогенами надпочечников и яичек, а бета-фракция только андрогенами надпочечников.

В мозговом слое надпочечников, который занимает всего 10% всей массы надпочечника, синтезируются катехоламины - дофамин, адреналин (эпинефрин), норадреналин (норэпинефрин), также и другие пептиды, в частности адреномедулин. Исходным продуктом для образования катехоламинов является тирозин, который посредством ряда соединений превращается в адреналин. В гранулах клеток мозгового слоя надпочечников содержится 80% адреналина и 20%

норадреналина. Продуктом метаболизма этих гормонов является ванилилминдальная кислота, которая из организма выводится через мочу. Катехоламины участвуют в регуляции секреции гормонов: через β -рецепторный механизм стимулируется синтез и высвобождение глюкагона, ренина, гастрина, паратгормона, кальцитонина, инсулина, а через α -рецепторный - снижается секреция инсулина. Катехоламины стимулируют обмен веществ, что сопровождается повышением образования тепла (термогенез), при этом увеличивается потребление кислорода. Наличие достаточного количества источников энергии обеспечивается стимуляцией гликогенолиза и липолиза: через α -рецепторный механизм в печени активизируется глюконеогенез, причем для синтеза глюкозы используются лактат, глицин и аланин. В основном для расхода энергии мобилизуются запасы жиров и углеводов, а белки используются в том случае, если эти источники энергии израсходованы. Адреналин увеличивает силу и частоту сердечных сокращений, повышает артериальное давление за счет систолического давления, расслабляет гладкую мускулатуру бронхов и кишечника, способствует сокращению матки, участвует в пигментном обмене, играет большую роль в ответной реакции организма на различные стрессовые ситуации, усиливает секрецию АКТГ, а следовательно и кортикостероидов. Норадреналин почти не влияет на углеводный обмен и гладкую мускулатуру, повышение артериального давления происходит за счет диастолического.

Хроническая недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона)

Болезнь Аддисона - это тяжелое хроническое заболевание, обусловленное полной или частичной недостаточностью функции коры надпочечников, вследствие первичного двустороннего поражения надпочечников. Болезнь встречается в основном в возрасте 20-40 лет. Наиболее частой причиной являются аутоиммунное и туберкулезное поражение надпочечников. В настоящее время большая роль отводится и наследственной предрасположенности. Аутоиммунное поражение коры надпочечников часто встречается как компонент аутоиммунного полигландулярного синдрома типов 1 и 2. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 (АПС-1 или APS-1) развивается в детском возрасте (около 10-12 лет) и включает: гипопаратиреоз, недостаточность надпочечников и кандидомикоз. Часто указанная недостаточность перечисленных желез сочетается с гипогонадизмом, пернициозной анемией, алопецией, витилиго и хроническим активным

гепатитом. АПС-2 наблюдается у взрослых (пик заболеваемости-30 лет), в 2 раза чаще у женщин и характеризуется триадой: сахарный диабет типа 1, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и надпочечниковая недостаточность. Сочетание надпочечниковой недостаточности с сахарным диабетом типа 1 носит также название синдрома Карпентера, а в сочетании с аутоиммунным тиреоидитом-синдром Шмидта. Чаще АПС типа 2 манифестирует в виде надпочечниковой недостаточности, а в дальнейшем присоединяются клинические признаки поражения других эндокринных желез. При туберкулезном поражении надпочечников в патологический процесс вовлекается и мозговой слой надпочечника. Как правило, туберкулезная инфекция распространяется в надпочечники гематогенно из очагов, локализованных в легких, костях, мочеполовых и других органов. Около 14-16% первичной надпочечниковой недостаточности обусловлено различными другими причинами: грибковое поражение, кровоизлияние в надпочечники, метастазы, амилоидоз, врожденная надпочечниковая гиперплазия или гипоплазия, врожденное снижение или отсутствие чувствительности к АКТГ, приобретенный иммунодефицитный синдром. Хроническая надпочечниковая недостаточность может быть следствием различных ятрогенных факторов (применение блокаторов стероидогенеза-хлодитан, кетоконазол; терапия антикоагулянтами; адреналэктомия).

Клиника

Клиническая картина заболевания развивается постепенно. Больные жалуются на постоянно прогрессирующую слабость, гиперпигментацию, снижение аппетита, тошноту, диарею, похудание, мышечные боли. Мышечная слабость является результатом нарушения углеводного и электролитного обмена. Похудание происходит как за счет дегидратации, так и вследствие снижения аппетита и последующего присоединения тошноты, диареи и рвоты. Кожа приобретает золотисто-бронзовый оттенок у 90% больных. Отложение меланина в первую очередь увеличивается в местах трения кожи, на участках, подвергающихся воздействию солнечных лучей, сосках молочных желез, а также на слизистых оболочках. В дальнейшем развивается генерализованная гиперпигментация, связанная с избытком секреции АКТГ и β -меланоцитостимулирующего гормона. У некоторых больных на фоне общей гиперпигментации кожи имеются участки депигментации-витилиго, что служит проявлением аутоиммунного процесса. У больных развивается артериальная гипотония: систолическое

артериальное давление 90 или 80 мм.рт.ст., диастолическое-ниже 60 мм.рт.ст. Дегидратация и снижение общего количества натрия в организме ведут к уменьшению внеклеточного объема жидкости и являются одним из факторов гипотонии. Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени и проявляется в виде приступов, сопровождающихся слабостью, раздражительностью, чувством голода, потливостью. Такие приступы обычно развиваются утром (натощак). Отмечается общая гипотермия, гипотензия, уменьшение размеров сердца, глухость тонов. В результате гипокортицизма возникают диспептические явления, желудочно-кишечные аддисоновые кризы, боли в брюшной полости, язвенная болезнь, нарушение половой и менструальной функции, нарушение водно-солевого баланса. Иногда развиваются нервно-психические нарушения, бессонница, депрессия, снижение умственной деятельности и памяти. Грозным осложнением Аддисоновой болезни является возникновение аддисонического криза (острая надпочечниковая недостаточность). Вследствии недостаточности кортизола и альдостерона возникают дегидратация организма, коллапс, нарушение функции почек, тяжелая гипогликемия. Криз часто развивается постепенно, в течение которого усиливаются общая слабость, пигментация, наблюдается стремительное похудание, боли в брюшной полости, тошнота, иногда изо-рта запах ацетона, неукротимая рвота, диарея, падение артериального давления, острая сердечная недостаточность, иногда клонические судороги.

Диагностика

Первичная хроническая недостаточность коры надпочечников приводит к гиперкалиемии и гипонатриемии, что является следствием минералокортикоидной недостаточности. Характерно снижение как базального уровня кортизола, так и его экскреция с мочой уменьшается в промежутке 6-8 часов утра до 170 нмоль/л и ниже (6 мкг/100мл). Также определяется снижение уровня глюкозы, гонадотропинов (особенно ФСГ), 17-ОКС в моче. Для диффдиагностики первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности проводят компьютерную томографию (КТ) и определяют в крови уровни АКТГ и кортизола. В норме уровень АКТГ составляет около 100 пг/мл. При первичной надпочечниковой недостаточности содержание АКТГ в плазме будет высоким, тогда как при вторичной надпочечниковой недостаточности сниженным. Сканирование надпочечников выявляет уменьшение или нормальные их размеры при вторичной надпо-

чечниковой недостаточности, тогда как при первичной их размеры увеличены и иногда выявляется кальцификация. Для диагностики надпочечниковой недостаточности применяются функциональные пробы, самым информативным и простым является проба с АКТГ. После определения уровня кортизола в плазме крови внутримышечно или внутривенно вводят 0,25 мг синтетического АКТГ (синактен). Спустя 30 мин вновь определяют концентрацию кортизола. Если функция коры надпочечников не нарушена, наблюдается не менее чем двукратное повышение кортизола в крови. При подозрении на острую надпочечниковую недостаточность больному одновременно с введением 0,25 мг синактена начинают инфузию раствора преднизолона (30-60 мг) и периодически (1 раз в час) исследуют в крови концентрацию кортизола. Если 4-6 часов спустя она остается низкой, можно говорить о недостаточности надпочечников. Для диагностики используется также инсулинотолерантный тест: внутривенно вводят простой инсулин в дозе 0,1 ЕД/кг. В норме отмечается повышение содержания кортизола в плазме крови выше 20 мкг/100 мл. К сожалению, инсулиновая проба противопоказана лицам с ИБС, эпилепсией, а главное больным, у которых уровень кортизола ниже 170 нмоль/л, что исключает применение пробы у больных с предполагаемой острой недостаточностью надпочечников. Определяя в период проведения инсулинового теста наряду с кортизолом и содержание адреналина, можно установить причину (туберкулезное поражение сопровождается деструкцией мозгового слоя, тогда как при аутоиммунном изменении происходят только в кортикальном слое).

Для диагностики гипоальдостеронизма определяют концентрацию альдостерона и ренина в плазме крови или экскрецию альдостерона с мочой. Специфическим стимулятором секреции альдостерона является ангиотензин: 0,5 мг препарата, растворенные в 50-100 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы, вводят внутривенно путем инфузии в течение 50-60 мин под постоянным контролем артериального давления. Отсутствие повышения концентрации альдостерона в конце инфузии указывает на гипоальдостеронизм. Дифференциальную диагностику первичной хронической недостаточности надпочечников проводят с заболеваниями, протекающими с явлениями пигментации, в частности с гемохроматозом, при котором пигментация отсутствует на слизистой оболочке рта и имеется характерное отложение гемосидерина в потовых железах. Наряду с серо-

коричневой пигментацией кожи выявляются пигментный цирроз печени и сахарный диабет.

Лечение

Больные с первичной хронической недостаточностью надпочечников нуждаются в постоянной заместительной терапии кортикостероидами. У большинства больных для полной компенсации достаточно введения только глюкокортикоидов; в некоторых случаях дополнительно назначают и минералокортикоиды. Гидрокортизон является препаратом выбора; его применяют в среднем 30 мг в день (20мг утром и 10мг вечером). Другие синтетические глюкокортикоиды (преднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.) менее желательны, так как они не оказывают минералокортикоидного действия. При выраженной минералокортикоидной недостаточности дополнительно ДОКСА-дезоксикортикостерон ацетат (по 5 мг 1 раз в сутки в/м 0,5% масляный раствор), таблетки ДОКСА 5 мг в день 2-4 раза сублингвально или фторгидрокортизон (кортинеф) по 0,05-0,1 мг в сутки. По силе минералокортикоидного действия альдостерон и кортинеф эквивалентны. При заместительной терапии кортизолом суточная потребность в кортинефе составляет около 100 мкг, а если терапию проводят синтетическими глюкокортикоидами, которые не обладают минералокортикоидной активностью, доза кортинефа должна быть увеличена в 1,5-2 раза. Показателем адекватности минералокортикоидной терапии является содержание калия в сыворотке крови. Избыток минералокортикоидов вызывает отеки, головные боли, повышение артериального давления, гипокалиемический алкалоз и мышечную слабость. В этих случаях необходимо отменить минералокортикоиды и назначить хлорид калия. Если дозы кортизола недостаточны, то у больного будут сохраняться дефицит массы тела, гиперпигментация и гипонатриемия. Передозировка глюкокортикоидных препаратов приведет к развитию симптомов, характерных для синдрома Кушинга. Кроме того, больным рекомендуется прием повышенного количества поваренной соли и аскорбиновой кислоты. У женщин, страдающих хронической недостаточностью надпочечников, возможны беременность и нормальные роды. Как правило, во время беременности необходимость в минералокортикоидах уменьшается вследствие повышения секреции прогестерона, но повышается потребность в глюкокортикоидах. В период родов глюкокортикоиды вводят внутривенно. При туберкулезном генезе заболевания наряду с заместительной терапией назначается противотуберкулезное лечение.

Острая недостаточность коры надпочечников

Это угрожающее жизни больного, крайне тяжелое состояние организма, развивающееся в результате резкого снижения или полного исключения функции коры надпочечников, что сопровождается резкой адинамией, сосудистым коллапсом и различной степенью нарушения сознания. Острая недостаточность коры надпочечников может быть осложнением первичной или вторичной хронической недостаточности (неадекватная заместительная терапия, снижение дозы или отмена глюкокортикоидов, стрессовые ситуации - инфекция, травма, операция). Первичная острая недостаточность коры надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена) является следствием внутриутробного кровоизлияния в надпочечники во время тяжелых или осложненных родов, при менингококковой, пневмококковой или другой тяжелой септической инфекции, при синдроме острой диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, а также в результате острого тромбоза сосудов надпочечников. При первичной острой недостаточности коры надпочечников возникает острый дефицит глюкокортикоидов, который развивается внезапно без предшествующей стадии хронического дефицита кортикостероидов.

Клиника

Клиническая картина та же, что и при аддисоническом кризе, но в отличие от последнего развивается не постепенно (за 2-3 дня), а внезапно, очень быстро. Наиболее характерными клиническими признаками аддисонического криза являются тошнота, рвота, резкая мышечная слабость, высокая температура, сердечно-сосудистые расстройства, диарея, абдоминальный синдром (сильные боли в брюшной полости, метеоризм, снижение шума перестальтики, симптомы раздражения брюшины) и нарушения психики (заторможенность, галлюцинации, делириум, кома). Ведущим клиническим симптомом является глубокое снижение артериального давления, которое чаще всего носит характер коллапса или кардиоваскулярного шока, резистентного к стандартной противошоковой терапии. Развивается тяжелый коллапс, отек легких и дегидратация, которые приводят к летальному исходу. Различают следующие клинические формы острой надпочечниковой недостаточности:

- сердечно-сосудистая: преобладают коллапс, вплоть до 0-ых цифр гипотензия;
- желудочно-кишечная: тошнота, рвота, анорексия, диарея, боль в брюшной полости;

- нервно-психическая: повышенная раздражительность, зрительные галлюцинации или астения, адинамия, депрессия.

Диагностика

Диагноз ставится на основании анамнеза, клинической картины и подтверждается лабораторными исследованиями. Концентрация кортизола в плазме человека с нормальной функцией коры надпочечников в период различных стрессовых ситуаций или шока составляет 20-120 мкг на 100 мл. Содержание кортизола в крови больных в таких случаях ниже 20мкг/100 мл, что свидетельствует об острой недостаточности надпочечников. На фоне обезвоживания организма уровень натрия и хлоридов в сыворотке крови снижен, а калия повышен, что сопровождается снижением соотношения Na/K (в норме это соотношение составляет 32, а при аддисоническом кризе-20 и даже ниже). При гиперкалиемии отмечаются изменения на ЭКГ (высокий заостренный зубец Q, замедление проводимости, удлинение интервала ST и комплекса QST). Наличие гипогликемии обусловлено снижением глюконеогенеза в печени. В моче понижается экскреция 17-КС и 17-ОКС.

Лечение

Лечение острой надпочечниковой недостаточности, как и аддисонического криза, включает заместительную кортикостероидную терапию, борьбу с дегидратацией, коллапсом и гипогликемией. После установления диагноза начинается массивная кортикостероидная терапия. Предпочтительнее использовать водорастворимые препараты гидрокортизона (кортизола), причем обязательно методом внутривенной инфузии. Нужно немедленно одномоментно ввести в вену 100мг гидрокортизона гемисукцината или сукцината. В дальнейшем постоянную внутривенную инфузию гидрокортизона осуществляют вместе с инфузией изотонического раствора натрия хлорида и 5% раствора глюкозы (для предупреждения гипогликемии) с добавлением 50 мл 5% раствора аскорбиновой кислоты со скоростью 1 л в час за первые 1,5 часа. Одновременно с внутривенной инфузией водорастворимых препаратов гидрокортизона внутримышечно вводят суспензию гидрокортизона по 50-75мг каждые 4-6 часов, в зависимости от состояния больного. Постепенно с улучшением состояния и нормализации артериального давления, больного переводят на пероральные препараты глюкокортикоидов. В дополнение к проводимой терапии при низком артериальном давлении назначается ОКСА 5% масляный раствор 1-2 мл в/м. В случае неукротимой рвоты внутривенно вводят 5-10мл

10% раствора хлорида натрия с целью коррекции электролитного дефицита.

Первичный гиперальдостеронизм (синдром Конна)

Это заболевание, сопровождающееся стойкой артериальной гипертензией, нервно-мышечным симптомокомплексом, снижением уровня калия в сыворотке крови, полиурией и полидипсией, развитие которых связано с аденомой коры надпочечников, секретирующей альдостерон. Болезнь чаще встречается среди женщин 20-50 лет. Причиной является опухоль коры надпочечников: альдостерома, аденокарцинома, которая как правило бывает односторонней, размерами не более 4 см. Основным и постоянным симптомом первичного альдостеронизма является стойкая артериальная гипертензия, иногда сопровождающаяся сильной болью в лобной области. Развитие гипертензии связано с повышением под влиянием альдостерона реабсорбции натрия в почечных канальцах, что приводит к увеличению объёма внеклеточной жидкости, отеку сосудистой стенки, которая становится патологически восприимчивой к прессорным влияниям, и к стойкому повышению артериального давления. Вследствие гиперпродукции альдостерона в почечных канальцах усиливается выведение калия и ионов водорода, что приводит к гипокалиемическому синдрому, обязательными компонентами которого являются полидипсия и полиурия в ночное время наряду с нервно-мышечными проявлениями (слабость, парестезии, приступы миоплегии). При первичном альдостеронизме развиваются следующие группы симптомокомплексов:

1. Симптомы, связанные с гипертензией: головные боли, изменения на глазном дне, гипертрофия сердца;
2. Нервно-мышечные симптомы: мышечная слабость, парестезии, быстрая утомляемость, иногда судороги;
3. Почечные симптомы: полиурия (достигает 4 литров в сутки), полидипсия, никтурия, умеренная протеинурия, щелочная реакция мочи, низкая относительная плотность (удельный вес) мочи. Все перечисленные симптомы являются следствием калиопенической нефропатии. Почти у половины больных выявляется нарушение толерантности глюкозы, сочетающиеся со снижением уровня инсулина в крови, что может быть связано с гипокалиемией. Резкое повышение артериального давления и выраженная гипокалиемия могут привести к развитию криза, вплоть до гипокалиемического паралича сердца. Криз характеризуется резкой головной болью, тошнотой, рвотой, мышеч-

ной слабостью, поверхностным дыханием, снижением и даже потерей зрения. В ряде случаев наблюдается паралич или судорожный припадок. Следствием криза могут быть: нарушение мозгового кровообращения, острая левожелудочковая и острая коронарная недостаточность.

Лабораторные исследования выявляют в крови увеличение уровня альдостерона, гипокалиемию, иногда гипернатриемию и гипокалиемический алкалоз. Количество альдостерона в крови и его экскреция с мочой увеличены, а уровень ренина в плазме крови остается низким. Если уровень альдостерона в крови >14 нг/дл, необходимо определить отношение альдостерона к содержанию ренина в плазме крови. Следует иметь в виду, что однократное определение этого соотношения не всегда свидетельствует о наличии гиперальдостеронизма. Для этого кровь берут каждые 30 мин в течение 6 часов с последующим определением в образцах крови содержания альдостерона и ренина. Отношение альдостерона к ренину более 30 свидетельствует о первичном гиперальдостеронизме. Для дифференциальной диагностики заболевания применяют следующие пробы: с нагрузкой хлоридом натрия, спиронолактоном, фуросемидом, каптоеном (каптоприлом).

Проба с нагрузкой натрием. Больной в течение 3-4 дней принимает ежедневно до 200 ммоль хлорида натрия (9 таблеток по 1 г). У практически здоровых лиц с нормальной регуляцией секреции альдостерона уровень калия в сыворотке крови останется без изменений, тогда как при первичном альдостеронизме содержание калия снизится до 3-3,5 ммоль/л.

Проба с нагрузкой спиронолактоном. Больной в течение 3-х дней получает антагонист альдостерона-альдактон (верошпирон) по 100 мг 4 раза в день. На 4-й день в сыворотке крови определяют содержание калия, и повышение его уровня более чем на 1 ммоль/л подтверждает развитие гипокалиемии вследствие избытка альдостерона.

Проба с фуросемидом. Больной принимает внутрь 80 мг фуросемида и через 3 часа берут кровь для определения уровня ренина и альдостерона. В период пробы больной находится в вертикальном положении (ходит). При первичном альдостеронизме наблюдаются значительное повышение уровня альдостерона и снижение концентрации ренина в плазме крови.

Проба с каптоеном (каптоприлом). Утром у больного берут кровь для определения содержания альдостерона и рениновой ак-

тивности в плазме. Затем больной принимает внутрь 25 мг (или 50 мг) капотена и в течение 2 часов находится в положении сидя, после чего у него повторно берут кровь для определения содержания альдостерона и рениновой активности. У больных с эссенциальной гипертензией, так же как и у здоровых, уровень альдостерона снижается вследствие угнетения конверсии ангиотензина I в ангиотензин II, в то время как у больных с первичным альдостеронизмом концентрация альдостерона и рениновая активность, как правило, выше 15 нг/дл, а отношение альдостерон:рениновая активность более 50. Первичный альдостеронизм диагностируется на основании соответствующей клинической картины, лабораторных данных, радиоизотопного сканирования надпочечников, КТ и МРТ, сонографии, диагностических проб. Для уточнения местонахождения альдостеромы применяются КТ, сонография надпочечников, артерио-и венография, селективная венография: взятие проб венозной крови, оттекающей от обоих надпочечников для определения альдостерона. В отличие от первичного альдостеронизма, при вторичном наблюдаются отеки, отсутствуют повышение артериального давления и гипокалиемия. Для вторичного альдостеронизма характерно повышение уровня ангиотензина и активности ренина плазмы, в результате чего повышается концентрация альдостерона. В тех случаях когда причиной первичного альдостеронизма является альдостерома, производят одностороннюю адреналэктомию или удаляют опухоль. В случае гиперплазии надпочечников – субтотальную или тотальную резекцию надпочечников. При первичном альдостеронизме в сочетании с двусторонней гиперплазией надпочечников показана длительная медикаментозная терапия спиронолактоном (верошпироном), и лишь при ее неэффективности может быть проведена односторонняя тотальная адреналэктомия и резекция 7/8 части второго надпочечника. В предоперационный период ограничивают потребление натрия и воды, назначают хлорид калия 0,5г 2-3 раза в день 7-10 дней, спиронолактон 0,025-0,05г 4 раза в день. Во время операции в/м вводят гидрокортизон с целью предотвращения острой надпочечниковой недостаточности. При консервативной терапии назначаются калийсберегающие диуретики: триамтерен 50-300 мг/сут; амилорид 5-20 мг/сут; спиронолактон 50-100мг/сут в сочетании с ингибиторами АПФ, которые потенцируют гипотензивный эффект спиронолактона. Одновременно с применением указанных препаратов рекомендуется диета со

сниженным содержанием натрия (менее 2 г/сут), что минимизирует экскрецию калия с мочой и способствует снижению показателей АД.

Вторичный гиперальдостеронизм

Под вторичным альдостеронизмом понимают состояния, при которых повышенное образование альдостерона связано с длительной стимуляцией его секреции ангиотензином II. Причиной вторичного гиперальдостеронизма может быть: гипертоническая болезнь, заболевания почек (нефротический синдром, острый диффузный гломеруло-нефрит), застойная сердечная недостаточность, декомпенсированный сахарный и несахарный диабет, длительный прием диуретиков, цирроз печени, синдром Бартера и др. При синдроме Бартера выявляются карликовость, задержка умственного развития, гипокалиемический алкалоз при нормальном артериальном давлении, гиперплазия и гипертрофия юкстагломерулярного аппарата почек, гиперальдостеронизм.

Основным патогенетическим механизмом при гипертензии является почечно-ишемический фактор. Почечная ишемия приводит к активации юкстагломерулярного аппарата почек и повышению синтеза ренина, следовательно и к активации синтеза ангиотензина II, который стимулирует клубочковую зону коры надпочечников, где вырабатывается альдостерон. При заболеваниях, которые сопровождаются отеками, патогенез гиперальдостеронизма обусловлен гиповолемией, понижением онкотического давления и гипонатриемией. Понижение онкотического давления приводит к накоплению натрия и воды в межклеточном пространстве. Гиповолемия и понижение концентрации натрия в просвете сосуда раздражают барорецепторы (в левом желудочке, в аорте, в правом предсердии, в полой вене). Рефлекторно через гипоталамус, в качестве компенсаторного механизма, усиливается секреция альдостерона, что усугубляет задержку натрия и воды в организме и способствует возникновению отеков. Возникновению отеков способствуют также и другие факторы: активация ренин-ангиотензиновой системы, понижение инактивации альдостерона в печени и т.д. Клиническая картина вторичного альдостеронизма зависит от основного заболевания. Часто проявляется отеками. У больного без видимой причины (поражение сердца, почек, печени) возникают отеки, причем артериальное давление в пределах нормы, отсутствуют изменения как в белковом, так и в составе электролитов крови, но выявляется выраженная гипонатриурия и усиление экскреции с мочой альдостерона.

Необходимо лечение основного заболевания. При вторичном альдостеронизме, протекающем с отечным синдромом, назначают антагонисты альдостерона-спиронолактон (альдактон, верошпирон). Диуретическое действие спиронолактона усиливает преднизолон, который обладает натрийуретическим и диуретическим свойством, улучшает функцию печени и нормализует белковый состав крови.

Феохромоцитома (хромоаффинома)

Феохромоцитома - это гормонально-активная опухоль, которая происходит из хромоаффинной ткани мозгового слоя коры надпочечников, параганглиев и симпатических узлов. Заболевание чаще встречается в возрасте 20-50 лет, с одинаковой частотой у обоих полов. Причина заболевания неясна, имеет место наследственная предрасположенность. Клиника обусловлена избыточной секрецией катехоламинов и зависит от того, что превалирует - адреналин или норадреналин, от чего и зависит клиническая картина. По клиническому течению различают три формы:

- адреналосимпатическая (пароксизмальная),
- постоянная (с постоянно высоким артериальным давлением, без кризов)
- бессимптомная.

Адреналосимпатическая форма, при которой гипертонические кризы возникают на фоне нормального или повышенного артериального давления. Приступ часто начинается внезапно. Наряду с повышением артериального давления характерны нервно-психические и обменные нарушения: головная боль, нарушения зрения, потливость (иногда профузный пот, особенно туловища), беспокойство, чувство страха, раздражительность, тремор, чувство внутренней дрожи с выраженной тахикардией или без нее, иногда экстрасистолия, одышка, тошнота, рвота, боль в животе, груди, побледнение кожи туловища, лица, повышение температуры тела до 40 градусов. В ряде случаев развивается состояние “неконтролируемой гемодинамики”, при которой гипертензия заменяется гипотензией. Без срочного хирургического вмешательства (удаление опухоли), состояние “неконтролируемой гемодинамики” приводит к летальному исходу вследствие сердечной недостаточности.

Феохромоцитома с постоянной гипертензией, без кризов, встречается редко. Чаще встречается у детей. Эта форма напоминает злокачественную гипертензию с осложнениями: нефросклероз, склероз ко-

ронарных и мозговых сосудов, инфаркт миокарда и др. У 10% больных развивается сахарный диабет.

Бессимптомная форма также встречается редко. В этом случае гормональная активность опухоли очень низкая, но в стрессовых ситуациях (операции, роды, травма) может развиваться шок или острая недостаточность коры надпочечников. Диагноз ставится на основании характерных адреналосимпатических кризов, лабораторных данных (суточная экскреция с мочой более, чем 50мкг адреналина, 100-150мкг норадреналина и бмг ванилилминдальной кислоты), диагностических проб и данных о локализации. Применяются диагностические пробы с гистамином, тирамином и глюкагоном. Для уточнения локализации применяют УЗИ, КТ, МРТ исследования. Наиболее информативно определение катехоламинов и ванилилминдальной кислоты в 3-х часовой порции мочи, которая собирается произвольно или после стимулированного гипертонического криза.

Лечение хирургическое. При феохромоцитомном кризе рекомендуется придать голове высокое положение, немедленно ввести альфа-адреноблокаторы (2-4мг фентоламина или 1-2 мл 2% тропифена). Инъекцию повторяют каждые 5 минут до купирования криза. Затем переходят на в/м введения в 2-4 часа раз, далее к пероральному применению- 25-30 мг фентоламина каждые 3-6 часов. Если частота пульса превышает 120 ударов в минуту, назначают бета-блокатор-1-2мл 0,1% обзидан в/в медленно в течение 5-10 минут, затем переходят на пероральные препараты 20-40мг-х 4 в сутки. При развитии состояния “неуправляемой гемодинамики” немедленно прибегают к экстренному хирургическому вмешательству - удалению феохромоцитомы.

Врожденная дисфункция коры надпочечников

ВДКН(адреногенитальный синдром) - это группа аутосомно-рецессивных наследственных синдромов, обусловленных генетическими дефектами ферментных систем, ответственных за стероидогенез в коре надпочечников. Недостаточная активность каждого из ферментов стероидогенеза приводит к уникальному комплексу гормональных отклонений, что вызывает значительные отличия клинических проявлений разных ферментативных дефектов. Известно 5 вариантов ВДКН. Признаки, объединяющие все варианты ВДКН:

- 1.дефицит кортизола
- 2.гиперпродукция АКТГ
- 3.накопление гормонов -предшественников

4. двусторонняя гиперплазия коры надпочечников

Наиболее часто встречающимся ферментативным дефектом стероидогенеза, является недостаточность 21-гидроксилазы, обусловливающим до 95% всех случаев ВДКН. Ген, кодирующий дефект этого фермента (CYP21B), локализован на коротком плече 6-ой хромосомы. Частота клинически выраженных форм среди лиц европеоидной расы составляет 1:11900, частота гетерозиготного носительства 1:55, стертой формы- 0,01%. Выделяют 3 клинические формы ВДКН вследствие недостаточности 21-гидроксилазы: сольтеряющая, простая (вирильная) и стертая (поздно проявляющаяся, неклассическая).

Для описания гениталий детей с интерсексуальным строением наружных половых органов используют шкалу Прадера:

1 степень-небольшая гипертрофия клитора без вирилизации с нормальным входом во влагалище, хорошим развитием малых и больших половых губ.

2 степень-намечаются признаки вирилизации клитора (головка, кавернозные тела), большие половые губы увеличены, малые недоразвиты, вход во влагалище сужен.

3 степень-формируется крупный клитор с головкой и крайней плотью, напоминающий половой член, большие половые губы мошонкообразные, имеется общее отверстие уретры и влагалища - урогенитальный синус, который открывается у корня клитора по типу мошоночной гипоспадии.

4 степень-клитор пенисообразный, с пениальной уретрой, открывающийся на нижней поверхности или под головкой клитора; большие половые губы не отличаются от мошонки, они сращены по средней линии.

5 степень- пенисообразный клитор ничем не отличается от полового члена мальчика соответствующего возраста с отверстием уретры на конце головки, а в старшем возрасте определяется предстательная железа.

Клинические особенности различных форм ВДКН вследствие недостаточность 21-гидроксилазы

	Сольтертяющая форма	Простая (вирильная) форма	Стертая
Сроки появления симптомов	С первых дней жизни	У девочек с рождения, у мальчиков-с 2-5 лет	Препубертатный возраст
Строение наружных гениталий	Девочки-интерсексуальное, мальчики-правильное		Правильное
Основные клинические симптомы	Нарастающие явления острой надпочечниковой недостаточности (ОНН): срыгивания, рвота, диарея, прогрессирующая потеря массы тела, симптомы экзикоза (сухость кожи, снижение тургора тканей, западение родничка), снижение АД, тахикардия (редко брадикардия), глухость сердечных тонов, признаки нарушения микроциркуляции (“мраморность”, цианоз), адинамия, гиперпигментация.	Клиника ложного преждевременного полового созревания: ускорение роста, диспропорциональность и маскулинизация телосложения, увеличение размеров полового члена (клитора), преждевременное появление полового оволосения, снижение тембра голоса, гиперпигментация, при тяжелом стрессе может развиться ОНН.	У девочек-вирильный синдром: умеренное ускорение роста, гирсутизм, преждевременное адренархе, позднее менархе. У мальчиков клинических проявлений нет, но иногда может быть гинекомастия.

Диагностика различных форм ВДКН вследствие недостаточность 21-гидроксилазы

План обследования	Сольтертяющая форма	Простая форма	Стертая форма
1-ый этап			
• Электролиты крови	К повышен Na снижен	Норма	Норма
• Гипогликемия	Как правило	Редко	Нет
• “Костный” возраст	Неинформативен	Значительно ускорен	Умеренно ускорен
2-й этап			
Базальный 17-ОН-Прогестерон	Значительно повышен	Значительно повышен	Норма или умеренно повышен
ДНК-диагностика	Проводят	Проводят	Проводят

Лечение- заместительная терапия: при сольтеряющей форме- глюкокортикоиды и препараты минералокортикоидов; при вирильной форме- глюкокортикоиды.

Препараты, дозы	Схема назначения	Контроль адекватности доз	Возможные осложнения
СОЛТЕРЯЮЩАЯ ФОРМА			
Глюкокортикоиды			
Гидрокортизон 15-25мг/м2 Преднизолон 4-7мг/м2	Энтерально. Суточную дозу распределяют в соответствии с суточным ритмом секреции кортизола: 50% суточной дозы рано утром, 25% - в обед, 25% - в ранние вечерние часы	Нормализация уровня 17-ОН-П плазмы	При избыточной дозе - признаки экзогенного гиперкортицизма
Минералокортикоиды			
Кортинеф-суточная доза определяется степенью выраженности минералокортикоидной недостаточности и возрастом ребенка (чем моложе ребенок, тем выше потребность). Максимально-1.5таб. от 50 до 300 мкг/м2	Делится в 2 приема	Нормализация электролитного обмена	При избыточной дозе-артериальная гипертензия, гипокалиемия
ПРОСТАЯ ФОРМА			
Гидрокортизон 15-25мг/м2 Преднизолон 4-7мг/м2+кортинеф 25-50мкг/м2	Такая же, как при сольтеряющей форме	То же	То же
СТЕРТАЯ ФОРМА			
Дексаметазон 0.25мг(0.1-0.15мг/м2)	Однократно на ночь	По клиническим данным, нормализация экскреции 17-ОН-П и ДЭА-с	То же

ГЛАВА 5

ПАРАЩИТОВИДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

Околощитовидные или паращитовидные железы находятся на переднебоковой поверхности шеи, позади щитовидной железы и тесно прилегают к задней поверхности щитовидной железы, к нижним полюсам ее обеих долей. Обычно у человека имеется четыре паращитовидных железы по две с каждой стороны, но достаточно часто встречаются различные варианты количества околощитовидных желез. Ткань околощитовидных желез состоит из двух видов клеток. Одни из них вырабатывают паратгормон, функция других пока неизвестна.

Гормон паращитовидных желез – паратгормон или паратириин -- представляет собой сложное белковое вещество. Эффекты паратгормона (ПТГ) направлены в основном на повышение концентрации кальция и снижение концентрации фосфатов в крови.

Кальций в организме человека играет исключительно важную роль. Ионы кальция принимают участие во многих процессах обмена веществ внутри клеток всех тканей человеческого организма. Кальций участвует в передаче нервного импульса из нервной системы к мышцам и в процессе сокращения мышечной ткани. Он же является одним из необходимых компонентов свертывающей системы крови. Более чем 99% от общего запаса кальция в организме находится в костной ткани. У взрослого человека количество кальция составляет около одного килограмма. Благодаря кальцию костная ткань становится твердой и прочной. Содержание кальция в сыворотке крови составляет 2,25-2,55 ммоль/л (9-10 мг/100мл), а ионизированного – 1,2 ммоль/л (4,8 мг/100мл).

Около 99% находящегося в костях кальция находится в форме кристаллов гидроксиапатита. Это труднорастворимое соединение и из него состоит основа (матрикс) костной ткани. Оставшийся 1% кальция находится в костной ткани в форме солей фосфора, которые легко растворяются и служат источником поступления кальция в кровь при внезапно возникшем его дефиците. В крови всегда находится определенное количество кальция. Половина его связана с белками или образует соли, а другая половина – это свободный ионизированный кальций. Эти формы могут переходить друг в друга, но между их количествами поддерживается равновесие. В организме постоянно

происходит потеря кальция с ногтями, волосами, кровью, отшелушившимися клетками кожи, через желудочно-кишечный тракт и почки.

Уровень кальция регулируют:

- паратгормон, который повышает уровень кальция в крови, одновременно снижая уровень фосфатов
- производные витамина Д (холекальциферол) – приводят к повышению уровня кальция в крови
- кальцитонин, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы, который снижает концентрацию кальция в плазме крови.

Паратгормон повышает уровень кальция в крови путем воздействия на костную ткань, почки и желудочно-кишечный тракт.

Костная основа (матрикс) под воздействием паратгормона подвергается резорбции (рассасыванию) и ионы кальция высвобождаются в кровь.

В почках паратгормон вызывает усиление выведения фосфатов с мочой и усиливают обратное всасывание кальция, уменьшая его выведение с мочой. Кроме этого, паратгормон усиливает выведение из организма натрия и калия и уменьшает выведение магния.

Еще один эффект действия паратгормона в почках – это преобразование витамина Д из неактивной формы в активную. В желудочно-кишечном тракте паратгормон увеличивает всасывание кальция в тонком кишечнике при помощи того же витамина Д. Необходимое звено в регуляции обмена кальция – это витамин Д и его производные. Он всасывается через тонкий кишечник вместе с другими жирорастворимыми веществами или производится в коже под воздействием ультрафиолетового света. Далее витамин Д подвергается химическим превращениям в печени и почках и превращается в активный метаболит, который является истинным гормоном (кальцитриол).

Еще одним компонентом, регулирующим обмен кальция в организме, является кальцитонин – гормон, вырабатываемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. В конечном итоге, кальцитонин вызывает снижение концентрации кальция в крови, когда она превышает 2,5 ммоль/л. В костной системе кальцитонин препятствует рассасыванию костной ткани и выведению из нее кальция. В почках под воздействием кальцитонина усиливается выведение из организма натрия, хлоридов, кальция и фосфатов. Кроме того, в регуляции обмен

на кальция участвуют и другие гормоны: гормоны коры надпочечников, половые гормоны.

Заболевания паращитовидных желез

Наиболее распространенными заболеваниями паращитовидных желез являются:

гиперпаратиреоз - патология, при которой наблюдается повышенная выработка гормонов паращитовидных желез. Редким и тяжелым осложнением гиперпаратиреоза является гиперкальцемический криз, сопровождающийся резким ухудшением общего состояния организма.

псевдогипопаратиреоз - синдром, проявляющийся в малой чувствительности организма к гормонам, вырабатываемым паращитовидными железами, что обусловлено генетическими аномалиями.

гипопаратиреоз - синдром пониженной секреции гормонов паращитовидных желез.

семейная гипокальциурическая гиперкальциемия – наследственное заболевание, выражающееся в повышенном содержании кальция в сыворотке крови на фоне его патологически интенсивного обратного всасывания в почках.

гипокальциемия вследствие недостатка витамина D – пониженное содержание кальция в сыворотке крови на фоне витаминного дефицита.

острая гипокальциемия - резкий недостаток кальция в крови, может сопровождаться эпилептическими припадками и нарушением ритма сердца.

латентно протекающая гипокальциемия - отсутствие выраженных симптомов заболевания при наличии в плазме крови пониженной концентрации кальция.

Гиперпаратиреоз (генерализованная фиброзная остеодистрофия, болезнь Реклингхаузена) – заболевание, обусловленное гиперфункцией околощитовидных желез. Гиперпаратиреоз подразделяют на два типа: первичный и вторичный.

Первичный развивается в результате патологических изменений в самих паращитовидных железах, в роли которых могут выступать доброкачественные опухолевые новообразования - аденомы, гиперплазия ткани, приводящая к увеличению размеров железы, а также злокачественное перерождение клеток или рак. Причиной первичного гиперпаратиреоза часто становятся и наследственные генетические аномалии, сочетающиеся с другими патологиями эндокринной системы.

Характерны избыточная секреция ПТГ, гиперкальциемия. У женщин встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин.

При вторичном гиперпаратиреозе организм пытается восстановить нормальное содержание кальция за счет повышенной выработки паратгормона. Причиной такого состояния становится недостаток в организме витамина D, а также различные заболевания пищеварительной системы, сопровождающиеся нарушением процесса всасывания кальция в кишечнике. Заболевание чаще отмечается у женщин в возрасте от 20 до 50 лет.

Различают также третичный гиперпаратиреоз на фоне длительно существующего вторичного гиперпаратиреоза или прогрессирующей почечной недостаточности.

Клинические проявления

Гиперпаратиреоз (ГПТ) проявляется в генерализованном поражении костей, фиброкистозном остейте, поражении почек (нефролитиаз, нефрокальциноз, хроническая почечная недостаточность), гиперкальциемии и её последствиях (нарушение психического статуса), нарушениях со стороны пищеварительной и нейромышечной систем.

Поражение костей:

Встречается у 10% больных гиперпаратиреозом. Из-за уменьшения минерализации кости могут быть мягкими, легко сгибаться. Болезнь проявляется болями в костях, их переломами. В сыворотке крови повышается уровень щелочной фосфатазы, в кости увеличено количество остеокластов, определяются участки фиброза, деминерализация, кисты, содержащие бурую жидкость и фиброзную ткань – «бурые опухоли». Еще одним проявлением болезни является остеопороз. В отличие от других причин возникновения остеопороза, при ГПТ поражаются длинные, трубчатые кости и меньше – трабекулярные (кости позвоночника). Поэтому масса и механическая сила позвонков не изменяется.

Поражение почек:

Наиболее характерным признаком поражения почек при ГПТ является образование камней в почках. Клинически это проявляется почечной коликой, нередко тяжелой, требующей оперативного вмешательства. Вследствие отложения кальция в паренхиме почек может развиваться нефрокальциноз, хроническая почечная недостаточность, уремия. Характерны полиурия и полидипсия.

Признаки гиперкальциемии:

1. Нарушение психического статуса вследствие токсического воздействия на нервные клетки. Больные жалуются на слабость, быструю утомляемость, сонливость, снижение памяти. Возможны психозы, депрессия. При высокой гиперкальциемии может развиваться сопор и кома.

2. Нейромышечные нарушения. Мышечная слабость, «утиная походка». Больным тяжело долго стоять, поднимать тяжести.

3. Пищеварительная система. Снижен аппетит, тошнота, может быть рвота. Боли в животе, запоры. Может развиваться пептическая язва желудка. В редких случаях – панкреатит.

4. Кератиты и конъюнктивиты.

Диагностика. Уровень общего кальция в сыворотке крови $>2,6$ ммоль/л ($>10,5$ мг%), ионизированного (свободного кальция) $>1,3$ ммоль/л ($>5,2$ мг%). Концентрация фосфата нормальная или ниже нормы – $<2,5$ ммоль/л ($<3,5$ мг%). Уровень кальция в крови может колебаться, поэтому при его нормальном уровне анализ нужно повторить не менее 3 раз. Уровень ПТГ в сыворотке крови превышает норму (>70 пг/мл или $>6,5 - 7,0$ пмоль/л при норме $11 - 54$ пг/мл или $1,2 - 5,6$ пмоль/л). При поражении костей повышен уровень щелочной фосфатазы. Гиперфосфатурия и гиперкальциурия.

После подтверждения диагноза гиперпаратиреоза необходимо установить локализацию опухоли. Для этого используют ультрасонографию паращитовидных желёз, сканирование, МРТ. В тех случаях, когда ГПТ выявляется случайно, по наличию гиперкальциемии, необходимо исключить гиперкальциемию другого генеза, в частности, при злокачественных опухолях, при передозировке витамина D или витамина A, лечении литием.

Лечение

Хирургическое удаление паращитовидной железы, в которой находится аденома. Показания к операции: уровень кальция в сыворотке крови повышен (выше $11,4 - 12,0$ мг% или $>2,8 - 3,0$ ммоль/л); имеются проявления со стороны костей; нефролитиаз; значительная гиперкальциурия (>400 мг/сут); молодой возраст.

Женщинам с постменопаузой назначают заместительную терапию эстрогенами.

В последние годы гиперпаратиреоз имеет тенденцию протекать асимптоматично и выявляется случайно.

Гипопаратиреоз – синдром недостатка паратиреоидного гормона (ПТГ). Характерна гипокальциемия.

Причинами гипопаратиреоза являются:

- удаление или повреждение паращитовидных желёз при операциях на шее;
- радиационный гипопаратиреоз вследствие облучения шеи;
- идиопатический или аутоиммунный гипопаратиреоз;
- семейный (генетический) гипопаратиреоз;
- функциональный (вызванный недостатком магния);
- врождённая гипоплазия паращитовидных желёз.

Клиника

1. Симптомы повышенной нервно-мышечной возбудимости: парестезии вокруг рта, в пальцах; спазм отдельных групп мышц; судороги. Судороги имеют две формы – простую или генерализованную тетанию, при которой имеет место продолжительный тонический спазм мышц, и эпилептиформный судорожный синдром, подобный эпилепсии, но сознание сохранено. Приступу судорог обычно предшествуют чувство онемения, ползания мурашек в области верхней губы, пальцев рук и ног, похолодание конечностей, чувство скованности. Затем развиваются болезненные тонические и клонические судороги отдельных групп мышц: конечностей, лица, туловища. Судороги наблюдаются преимущественно в сгибательных мышцах, поэтому кисть руки принимает характерное положение “руки акушера”. При тетании сгибательных мышц нижних конечностей стопа сгибается внутрь, пальцы подгибаются к подошве (“конская стопа”). Судороги лицевой мускулатуры сопровождаются тризмом, образованием “рыбьего рта”. Распространение судорог на мышцы шеи может вызвать ларингоспазм, сопровождающийся одышкой, цианозом, иногда асфиксией. Могут развиваться пилороспазм с рвотой, тошнотой, ацидозом, спазмы мускулатуры кишечника, мочевого пузыря. Спазм венечных сосудов сердца сопровождается резкими болями в области сердца. Приступы тетании провоцируются различными раздражителями: болевыми, механическими, термическими, гипервентиляцией. Постукивание по стволу лицевого нерва около наружного слухового прохода вызывает сокращение мышц лба, верхнего века, рта (симптом Хвостека), постукивание вдоль верхней веточки лицевого нерва у наружного края глазницы приводит к сокращению круговой мышцы века, перетягивание плеча жгутом – к характерному положению кисти – “рука акушера” (симптом Труссо).

2. Повышение активности симпатoadреналовой системы – тахикардия, потливость, бледность кожи.

3. Проявления со стороны сердца. Может развиваться кардио-мегалия.

4. Проявления со стороны ЦНС. Неврологическая симптоматика и отёк зрительного нерва могут симулировать опухоль мозга.

5. Проявления со стороны кожи и зубов. Кожа сухая, шелушится. Ломкие ногти, у детей плохой рост зубов.

6. Проявления со стороны глаз. Лентикулярная катаракта.

Диагностика

Уровень общего кальция в сыворотке крови <8 мг%, ионизированного кальция <4 мг%, уровень фосфата в сыворотке крови повышен, >5 мг%. В моче гипофосфатурия, гипокальциурия. Уровень ПТГ в сыворотке крови низкий.

Лечение

Лечение гипопаратиреоза заключается в приеме продуктов, в которых содержится кальций. Поступление фосфора необходимо уменьшить. Кальций также вводится при помощи лекарств.

Псевдогипопаратиреоз - причиной возникновения псевдо-

гипопаратиреоза является врождённый дефект – нечувствительность периферических тканей к действию ПТГ.

Клинические проявления такие же, как и при гипопаратиреозе, но уровень ПТГ в сыворотке крови нормальный или слегка повышен. Характерны низкий рост, короткая шея, короткие IV и V пальцы, нарушение половой функции: у женщин – аменорея или олигоменорея, у мужчин – импотенция. Клинические проявления гипокальциемии.



Диагностика

Гипокальциемия, гиперфосфатемия. Уровень ПТГ в пределах нормы, чаще повышен.

Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия - болезнь является следствием уменьшения экскреции кальция с мочой (менее 50 мг/сут.). Причиной является нарушение внутрипочечного механизма, отвечающего за экскрецию кальция. Заболевание имеет семейный характер. Гиперкальциемия обычно умеренно выражена, общий каль-

ций – 2,7–3,0 ммоль/л (10,5–12,0 мг/дл). Паратиреоидный гормон в сыворотке крови нормальный или умеренно повышен.

Заболевание протекает доброкачественно, асимптоматично. Важно, чтобы при случайном исследовании гиперкальциемия не была принята за первичный гиперпаратиреоз.

Гипокальциемия вследствие недостатка витамина D- при этом виде гипокальциемии секреция ПТГ повышена. Причины:

- недостаток ультрафиолетовых лучей;
- недостаток в пище витамина D;
- синдром мальабсорбции;
- лекарства, увеличивающие метаболизм витамина D и вызывающие его дефицит (фенобарбитал, фенитион).

При недостатке витамина D уменьшается всасывание кальция и фосфата в кишечнике. В ответ на снижение уровня кальция в сыворотке крови увеличивается синтез ПТГ, который, в свою очередь, активирует резорбцию кости, выход кальция в кровь.

Выделяют три стадии недостатка витамина D:

Первая стадия характеризуется гипокальциемией, гипофосфатемией и умеренным повышением уровня паратиреоидного гормона. ПТГ стимулирует остеокласты, увеличивает резорбцию кости, уменьшается минеральная плотность кости.

Вторая стадия характеризуется выравниванием уровня кальция за счёт избыточной секреции ПТГ и деминерализации кости. Появляются проявления рахита у детей, у взрослых – остеомаляция.

Третья стадия. Недостаточность витамина D не компенсируется избыточным ПТГ. Развивается гипокальциемия. Имеются все клинические проявления рахита, вплоть до спазмофилии.

Лечение

Препараты кальция в сочетании с витамином D. Не рекомендуется повышать концентрацию кальция до верхней границы нормы, так как это может способствовать образованию камней в почках, развитию нефрокальциноза и хронической почечной недостаточности. Концентрация общего кальция в сыворотке крови должна быть в пределах 2,15 – 2,25 ммоль/л (8,5 – 9,0 мг/дл).

Острая гипокальциемия - причинами острой гипокальциемии являются:

- удаление аденомы одной из паращитовидных желёз по поводу гиперпаратиреоза, если не учтено, что функция остальных паращитовидных желёз подавлена избытком ПТГ;
- повреждение паращитовидных желёз при операции на шее;
- тяжёлый гипопаратиреоз аутоиммунной природы, недостаточно леченый или нелеченый.
- псевдогипопаратиреоз, при выраженной нечувствительности рецепторов к действию ПТГ;
- тяжёлый рахит;
- синдром мальабсорбции (плохое всасывание кальция в кишечнике).

Клинические проявления

Судорожный синдром, спазм гортани, вплоть до асфиксии, при отсутствии лечения может закончиться смертью.

Лечение

Начинают с медленного внутривенного струйного введения 10% раствора глюконата кальция, затем внутривенное капельное введение 10% раствора глюконата кальция в 5% растворе глюкозы. Необходимо достигнуть уровня общего кальция в крови 7,5 мг/дл и выше, но не более 10 – 11 мг/дл (>2 ммоль/л и <2.7 ммоль/л). Затем назначают глюконат кальция внутрь. Терапию витамином D начинают с переходом на приём кальция внутрь. При наличии судорог назначают противосудорожные препараты: фенобарбитал, фенитоин и др.

Латентно протекающая гипокальциемия - при латентно протекающей гипокальциемии уровень кальция в сыворотке крови – 7 – 8 мг/дл.

Диагностические тесты латентно протекающей гипокальциемии:

1. Положительный симптом Хвостека: поколачивание по области выхода лицевого нерва – на 1 см кпереди и несколько ниже бугорка ушной раковины. Положительный симптом – от слабого подёргивания уголка рта на стороне поколачивания до выраженного сокращения всех лицевых мышц.

2. Положительный симптом Труссо: на руку пациента надевают манжетку тонометра и нагнетается воздух до отметки на 20 мм рт. ст. выше уровня систолического давления. Положительный симптом – появление карпального спазма («рука акушера»).

3. Экстрапирамидальные симптомы.

4. Сердечная недостаточность, резистентная к лечению.

5.Нарушение образования зубной эмали, плохой рост зубов у детей.

6.Синдром мальабсорбции.

7.Наличие лентиккулярной катаракты.

При латентно протекающей гипокальциемии не всегда проявляются все перечисленные симптомы. Обычно имеют место один или несколько.

Выделяют 5 степеней тяжести гипопаратиреоза в зависимости от содержания кальция в сыворотке крови:

лёгкий гипопаратиреоз (I и II степень) – уровень общего кальция в крови $<2,1$ ммоль/л ($<8,5$ мг/дл).

тяжёлый гипопаратиреоз (III – V степень) – уровень общего кальция в крови $1,8 - 1,6$ ммоль/л ($7,5 - 6,0$ мг%).

Тестовая проверка знаний

1.Уровень кальция в крови регулируют.

а)Паратгормон, Вит. ДЗ, альдостерон

б)паратгормон, Вит. ДЗ, кальцитонин

в)вит. ДЗ, натрийуретический гормон, кальцитонин

г)кальцитонин, паратгормон, глюкокортикоиды

2.Заболеваниями паращитовидных желез являются все нижеперечисленные, кроме

а)гиперпаратиреоз

б)гипопаратиреоз

в)псевдогипотиреоз

г)псевдогипопаратиреоз

Правильные ответы:

1.б

2.в

ГЛАВА 6

ПОЛОВАЯ СИСТЕМА

Многоступенчатый процесс гонадной и генитальной дифференцировки реализуется в период раннего эмбриогенеза и регулируется многочисленными генетическими, гормональными, биохимическими и молекулярными механизмами. **Генетический пол** детерминирован набором половых хромосом-XX и XY, которые содержат необходимые гены, инициирующие процесс трансформации первичной биопотенциальной гонады в тестикул или яичник. Наличие этих ключевых генов приводит к активации генетического каскада, завершающего формирование **гонадного пола** - развитие полноценного тестикула или яичника. Процессы формирования **фенотипического пола**, отражающего строение внутренних и наружных гениталий, в мужском и женском организме различны. У человека, как и у всех млекопитающих, существует “автономная тенденция к феминизации”, т.е. женский тип формирования внутренних и наружных гениталий является базовым и не требует активного гормонального влияния. Формирование и дифференцировка внутренних и наружных гениталий по мужскому типу - активный процесс, требующий достаточной продукции как андрогенов, так и их взаимодействия с клетками-мишенями. Полное формирование фенотипического пола завершается к периоду полового созревания и уже обусловлено активным влиянием половых гормонов как в женском, так и в мужском организме. Совокупность гормональных воздействий в пре- и постнатальном периоде, особенности гормонального влияния в период пубертата, воздействие окружающей среды и социума формируют **психологический пол**, который в физиологических условиях должен соответствовать его генетическому полу.

Процесс дифференцировки пола в период эмбриогенеза разграничен на 3 основных этапа: **1-ый этап** - общий для эмбрионов обоего пола, ограничен 1-7 неделями эмбриогенеза. В этот период формируются недифференцированные первичные гонады и предшественники внутренних и наружных гениталий, общие для плода любого пола - мюллеровы и вольфовы протоки. Вольфовы протоки являются предшественниками внутренних гениталий мальчика, а мюллеровы - девочки.

2-ой этап-формирование из первичной гонады тестикула или яичника (7-10 неделя). Этот процесс обусловлен влиянием генов, экспрессирующихся на половых хромосомах. К 7-8-й неделе начинает экспрессироваться ген **SRY**, локализованный на коротком плече Y-хромосомы. Экспрессия данного гена служит сигналом для дифференцировки клеток Сертоли. Клетки Лейдига дифференцируются чуть позже (8-10-ая неделя). Отсутствие экспрессии гена **SRY** является сигналом для дифференцировки первичной гонады в яичник. Однако этого недостаточно, необходимо участие других генетических структур, наиболее важным из которых является ген, экспрессирующийся на X-хромосоме. Удвоение этого гена (кариотип XX) является необходимым условием для овариальной дифференцировки.

3-ий этап – формирование внутренних и наружных гениталий плода (9-14-неделя). Этот этап у плода мужского пола полностью зависит от функциональной активности эмбриональных тестикул. Клетки Сертоли секретируют белок-антимюллеровый фактор (АМФ), который приводит к регрессу мюллеровых протоков. Клетки Лейдига секретируют тестостерон, концентрация которого у плода к 14-й неделе развития достигает пубертатных значений. Под влиянием тестостерона вольфовы протоки дифференцируются в семенные пузырьки, семявыносящие протоки и придаток тестикула. Активный метаболит тестостерона - дигидротестостерон активно трансформирует предшественники наружных гениталий: половой бугорок - в половой член, половые складки- в мошонку. У плода женского пола отсутствие АМФ приводит к персистенции мюллеровых протоков, из которых формируются матка, верхняя часть влагалища и фаллопиевы трубы. Отсутствие тестостерона приводит к регрессу вольфовых протоков. Отсутствие дигидротестостерона - к формированию женских наружных гениталий: половой бугорок сохраняется как клитор, половые складки - как половые губы.

Половые гормоны: все половые гормоны являются стероидами, биосинтез их осуществляется из холестерина при посредстве 6 ферментных систем. Наибольшей биологической активностью обладает тестостерон, активность его повышается при наличии кетогруппы в 17-ом положении-дигидротестостерон (ДГТ). Превращение андрогенов в эстрогены обеспечивается ферментом ароматазой. Основным биологически активным эстрогеном является эстрадиол. Метаболизм половых стероидов осуществляется в основном в печени. Транспорт половых стероидов осуществляется специфическим бел-

ком-сексстероидсвязывающим глобулином (ССГ), который синтезируется в основном в печени.

Физиологическая роль половых гормонов

Андрогены: тестостерон (Т) и другие андрогеновые стероиды оказывают свое биологическое действие практически на все ткани. И в мужском, и в женском организме существуют одни и те же рецепторы к андрогенам. Различие в фенотипе обусловлено только качеством и количеством андрогенов, секретируемых гонадами. Основной функцией андрогенов является дифференцировка и развитие мужских половых органов. В период пубертата Т активно регулирует сперматогенез. Кроме того, андрогены оказывают влияние на дифференцированное половое поведение. Андрогены способствуют процессу роста тканей, повышая метаболизм и белковый синтез. Андрогены даже в малых количествах активизируют анаболические процессы в скелетной и сердечной мускулатуре. Эти эффекты активизируются и потенцируются СТГ. Т и ДГТ усиливают активность апокриновых (потовых и сальных) желез, потенцируют активность волосяных фолликулов тела. Андрогены увеличивают костную массу. Андрогены оказывают выраженный липолитический эффект, повышая концентрацию липопротеинов низкой плотности и понижая концентрацию липопротеинов высокой плотности. Андрогены влияют на минеральный обмен, вызывая задержку натрия, способствуя фиксации кальция на костной белковой матрице.

Эстрогены: процессы половой дифференцировки у девочек не зависят от уровня эстрогенов, однако к пубертатному возрасту формирование вторичных половых признаков и развитие гениталий полностью опосредовано эстрогенами. Кроме того, имеют значение следующие эффекты эстрогенов:

- анаболический;
- холестатический;
- задержка натрия и воды в организме;
- феминный тип распределения жира;
- повышение минерализации костной матрицы и увеличение костной массы;
- дифференцировка костного скелета в пубертате;
- обеспечение цикличности гонадотропной регуляции овариальной функции;
- повышение пролиферативных процессов и васкуляризация эндометрия;

В настоящее время доказано, что основные эффекты андрогенов на костную ткань опосредованы их периферической конверсией в эстрогены.

Задержка полового созревания

Задержка пубертата - отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата. В европейской популяции 95% мальчиков вступают в пубертат к 14 годам и 95% девочек – к 13 годам. Реальным критерием оценки наступления полового созревания у мальчиков является увеличения объема тестикул > 4 мл, а у девочек первым проявлением пубертата является увеличение молочных желез. Следует отметить, что появление вторичного оволосения (лобкового и аксилярного) не следует считать маркером половосозревания. Половое оволосение может быть результатом андрогенной активности надпочечников (адренархе) и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма. Большинство подростков, не вступивших в пубертат до 14-летнего возраста, имеют лишь функциональную задержку полового созревания, однако у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипоталамо-гипофизарной системы (вторичный или гипогонадотропный гипогонадизм) или патологией гонад (первичный или гипергонадотропный гипогонадизм).

Классификация задержки полового развития и гипогонадизма

1. Функциональная задержка пубертата

- Конституциональная задержка роста и пубертата
- Задержка роста при хронических системных заболеваниях
- Задержка роста при недостаточном питании и неадекватных энергозатратах

2. Гипогонадотропный гипогонадизм

Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма

- Синдром Кальмана
- Множественный врожденный дефицит тропных гормонов гипофиза

- Дефект рецептора ЛГ-РГ

• Врожденные множественные сочетанные дефекты развития (синдром Прадера-Вилли, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля)

Приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма

- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы)
- Инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит)
- Облучение ЦНС

3. Гипергонадотропный гипогонадизм

Врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма

- Хромосомные аномалии (синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера)
- Аноризм
- Дефект рецептора ЛГ/ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и гермафродитизм/гипогонадизм у мальчиков)

- Нарушение стероидогенеза в гонадах (дефект ферментов)

Приобретенные формы гипергонадотропного гипогонадизма

- Инфекции (эпидемический паротит, краснуха)
- Травма, перекрут яичка и яичника
- Облучение, противоопухолевая терапия
- Аутоиммунный процесс

Преждевременное половое развитие

Это симптомокомплекс, характеризующийся появлением вторичных половых признаков до 9 лет у мальчиков и до 8 лет у девочек.



Выделяют истинные или центральные формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активностью центральной части гонадостата гипоталамо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых стероидов - следствие стимуляции гонадотропинами. Ложные или периферические формы ППР обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолями половых желез или надпочечниками, независимой от секреции гонадотропинов. В отдельную группу выделяют так называемые гонадотропиннезависимые формы ППР, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями.

обусловлена генетическими нарушениями.

При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: кроме появления вторичных половых признаков, увели-

чивается объем гонад, ускоряется скорость роста и костного созревания, которые отражают системное половых стероидов на организм ребенка. Такие клинические варианты называются полными формами ППР. Выделяют также парциальные (неполные) формы ППР, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (преждевременное телархе).

Классификация преждевременного полового развития

1. Истинное преждевременное половое развитие

Идиопатическое

Церебральное

- Опухоли ЦНС (гамартомы гипоталамуса, глиомы зрительного тракта и дна 3-го желудочка, пинеаломы)

- Поражение ЦНС неопухолевого генеза (арахноидальные кисты 3-го желудочка, гидроцефалия, родовая травма, энцефалит, менингит, токсоплазмоз, облучение ЦНС, хирургическое вмешательство)

- Синдром Рассела-Сильвера

- Синдром Ван Вика-Грумбах (при некомпенсированном первичном гипотиреозе)

Истинное ППР при длительном воздействии половых стероидов (позднее лечение ВДКН, после удаления стероидных опухолей)

2. Ложное преждевременное половое развитие

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

- Опухоли надпочечников (кортикоэстромы)

3. Гонадотропиннезависимые формы

- Синдром Мак Кьюна-Олбрайта-Брайцева

- Тестотоксикоз

4. Неполные формы преждевременного полового развития

- Ускоренное пубархе

- Ускоренное телархе

Созревание костной системы. Костный возраст.

Появление и развитие центров оссификации скелета происходит у здоровых детей в строго определенной последовательности. Считается, что скелетное созревание наиболее точно отражает биологический возраст ребенка и коррелирует со стадией полового развития в отличие от хронологического или паспортного. С использованием костного возраста с определенной долей надежности можно предсказать конечный рост. Определение костного возраста основано на оценке рентгенограммы кисти с лучезапястным суставом. Оцениваются число и размеры эпифизарных зон роста; последовательность их появления; размер, плотность и форма костей; степень закрытия эпифизарных зон роста. Оценка скелетного созревания проводится методом Greulich и Pyle. Метод основан на сравнительной оценке левой кисти ребенка со стандартами атласа, полученной при обследовании детей обоего пола.

Синдром Шерешевского –Тернера



Частота синдрома Шерешевского-Тернера (СШТ) составляет 1:2000-1:5000 новорожденных девочек. Классическое описание синдрома у 7 женщин, имевших низкий рост, половой инфантилизм, крыловидные складки шеи и вальгусную деформацию локтевых суставов, было впервые опубликовано Тернером в 1938г. Стандартные методы исследования хромосомного набора позволяют выявить только чистую моносомию 45XO и некоторые мозаичные варианты хромосомных аномалий (45XO/46XX, 45XO/46XY). Чистая 45XO моносомия встречается только у 50-60% больных. Вторым по частоте встречаемости является мозаицизм 45XO/46XX, выявляемый у 13% пациенток с СШТ. В 5-6% случаев встречаются структурные аномалии X хромосомы.

Клиника.

Клинические проявления СШТ чрезвычайно разнообразны и степень их выраженности крайне вариабельна. Ведущими симптомами заболевания, имеющимися у большинства детей с СШТ, являются нарушения роста и гипергонадотропный гипогонадизм. Отставание роста происходит уже в период внутриутробного развития и к моменту рождения дети с СШТ имеют снижение весоростовых показателей по отношению к норме. Конечный рост девочек с СШТ, не

получавших какой-либо терапии, колеблется в пределах 140-147 см. Низкий рост у пациентов с СШТ сочетается с общими нарушениями формирования скелета- костной дисплазией. К типичным костным аномалиям относятся укорочение 4 метакарпальных и метатарзальных костей с компенсаторным удлинением проксимальных фаланг, искривление ульнарной и дорзальное удлинение радиальной костей предплечья (деформация Меделунга). Одним из ведущих симптомов СШТ является лимфостаз.

Лимфоидные нарушения приводят к развитию такого типичного для СШТ симптома как крыловидные складки шеи (шея сфинкса). Врожденные пороки развития внутренних органов часто сопровождают СШТ. Пороки мочевыделительной системы –подковообразная почка, эктопия почек, удвоение мочеточников- могут приводить к инфекциям мочевыводящих путей и артериальной гипертензии. Сердечно-сосудистые нарушения в виде коарктации аорты также ведут к выраженной артериальной гипертензии. У 30-40% больных отмечаются поражения слухового аппарата.

Половой инфантилизм (гипогонадизм) - одно из наиболее характерных проявлений. При лапоротомии обычно не находят яичников. Они заменены рудиментарными тяжами из соединительной ткани, овариально-подобной стромы и интерстециальных клеток. У редких больных с СШТ увеличивались молочные железы, эпизодически появлялись менструальноподобные кровотечения и даже наступала беременность.

Диагностика.

В типичных случаях при всех характерных симптомах не представляет затруднений. Цитогенетическое обследование (определение кариотипа) показано всем девочкам с клиническими проявлениями задержки пубертата для выявления мозаичных вариантов СШТ. Ультразвуковое исследование органов малого таза следует проводить всем девочкам с клиникой задержанного пубертата. Гормональное обследование выявляет гипергонадотропный гипогонадизм.

Лечение.

Дети с СШТ требуют не только коррекции гонадной недостаточности, но и коррекции роста в допубертатном возрасте. Заместительная гормональная терапия у девочек проводится препаратами эстрогенов. Начинать лечение девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста следует в 13-14 лет при достижении пубертатного кост-

ного возраста (11-11.5лет). Начинают терапию с назначения этинилэстрадиола (микрофоллин, прогинова).

Синдром Клайнфельтера

Заболевание обусловлено аномалией половых хромосом. Характеризуется гипергонадотропным гипогонадизмом у мужчин и нарушением сперматогенеза.

Частота данного синдрома соответствует 1:300 – 1:1000 новорожденных мальчиков. Заболевание обусловлено хромосомной патологией. Чаще встречается вариант 47XXY, реже – мозаичные формы - 46XY/47XXY. Описаны формы 48XXXУ, 47XXY/46XX, 47XXY/45XO. В эмбриональном периоде формирование яичек и мужских половых органов происходит нормально, что обусловлено наличием в кариотипе Y- хромосомы. Причиной нарушения жизнедеятельности герминативных клеток и отсутствие сперматогенеза является наличие дополнительной X-хромосомы. Таким образом, тестикулы больных с синдромом Клайнфельтера неспособны вырабатывать достаточного количества биологически активных андрогенов и сперматозоидов. Классическими клиническими симптомами являются гинекомастия, уменьшение тестикул и бесплодие. Мозаичные формы с нормальным мужским клоном 46XY/47XXY имеют менее тяжелые нарушения. До пубертатного возраста у мальчиков могут выявляться крипторхизм (чаще двусторонний) и маленькие размеры полового члена. У 50% мальчиков отмечается умеренная задержка умственного развития, сопровождающаяся нарушениями поведения, трудностями контакта со сверстниками. Умственная отсталость нарастает с увеличением числа X-хромосом. В пубертатном возрасте вторичное оволощение появляется в обычные сроки, отмечается также увеличение полового члена. Однако объем тестикул увеличивается незначительно, не превышая, как правило, 8 мл, яички имеют плотную консистенцию. Костное созревание обычно соответствует возрасту к началу пубертата, однако позже дифференцировка костей скелета задерживается в связи с недостаточностью секреции тестостерона. Линейный рост конечностей продолжается до 18-20 лет, что приводит к формированию евнухоидных пропорций тела. Постпубертатная инволюция тестикул приводит к гипогонадизму и потере фертильности. При гистологическом исследовании выявляется гиалиноз семенных канальцев и отсутствие сперматогенеза. Для больных характерна половая слабость: эрекции слабые, количество эякулята небольшое, оргазм редкий и неяркий. Помимо симптомов нарушения полового развития

ГЛАВА 7

ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз является одним из наиболее распространенных метаболических заболеваний скелета человека, частота которого повышается с возрастом. Увеличение продолжительности жизни в развитых странах и связанный с ней быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к повышению частоты остеопороза, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. Эпидемиологические исследования показывают, что нет ни одной национальности или этнической группы, в которой не встречался бы остеопороз.

Остеопороз является второй ведущей проблемой здравоохранения после сердечно-сосудистых заболеваний.

В возрасте старше 50 лет 1/3 женщин и 1/8 мужчин имеют остеопороз. Ожидается, что встречаемость его умножится в следующие 50 лет.

Остеопороз - заболевание, характеризующееся низкой массой кости и микроструктурной перестройкой костной ткани, приводящей к повышенной ломкости кости и повышению риска перелома – это определение было принято в 1990 году на конференции по остеопорозу в Копенгагене.

Пик костной массы взрослого человека достигается к 25-30 годам.

Костная ткань в своем развитии проходит последовательно 3 стадии:

- постепенное нарастание массы
- период стабилизации
- физиологическое уменьшение плотности кости.

Костное ремоделирование является механизмом, который направлен на сохранение гомеостаза и включает разрушение старой кости и замещение ее новой. Процессы резорбции и костеобразования кости происходят в организме человека постоянно и регулируются различными системными и местными факторами.

Продолжительность полного цикла процесса ремоделирования составляет приблизительно 5 месяцев, из них 3 недели занимает процесс резорбции.

Костная масса остается стабильной, пока одинаковы как средняя скорость резорбции, так и костного новообразования. Скорость потери костного вещества зависит от многих факторов: генетических, гормональных, алиментарных и физических.

Наиболее характерными переломами при остеопорозе являются переломы бедра, позвоночника, дистального отдела предплечья, хотя могут встречаться переломы любой локализации.

Факторы риска

Возраст и пол.

В среднем, мужчины имеют более высокую МПК, чем женщины. Подсчитано, что на 28-32,000,000 женщин с остеопорозом и остеопенией приходится 10-12,000,000 мужчин.

Возраст является наиболее важной детерминантой массы кости. Снижение массы кортикальной кости начинается медленно в 35-40 лет, тогда как уменьшение трабекулярной кости начинается значительно раньше, возможно даже в 25 лет. Снижение массы кости продолжается в течение всей оставшейся жизни и достигает у женщин до 45% в позвоночнике и до 55% в проксимальном отделе бедра.

Гормональные факторы.

Эстрогенная недостаточность, наступающая после естественной или хирургической менопаузы, связана с ускорением потери костной массы и повышением частоты переломов бедра у многих, но не у всех женщин. Было отмечено, что у женщин в пременопаузе с сохраненным менструальным циклом не наблюдается заметного снижения костной массы, но уже в первые три года после менопаузы 22% женщин имеют очень большое (до 14% в год) снижение плотности костной массы.

Точный механизм влияния недостаточности эстрогенов на снижение костной массы еще не выяснен, однако доказано наличие эстрогенных рецепторов на остеобластах. Дефицит эстрогенов способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего активность остеокластов и их дифференцировку, что обуславливает повышенную резорбцию кости.

Предполагается, что эстрогенная недостаточность может быть связана с повышенной чувствительностью кости к резорбтивному действию паратиреоидного гормона и снижением уровня циркулирующего кальцитонина. Кроме того, имеются данные, что недостаточность эстрогенов вызывает снижение абсорбции кальция в кишечнике.

Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу. Примером высокооборотного остеопороза с резким преобладанием костной резорбции могут быть нарушения метаболизма костной ткани при костной форме гиперпаратиреоза и тиреотоксикозе. Избыток глюкокортикоидов при синдроме Кушинга подавляет костеобразование, при этом за счет снижения всасывания кальция в кишечнике и повышенной экскреции его почками создается отрицательный кальциевый баланс, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции.

Механизмы развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде схожи с таковыми при постменопаузальном остеопорозе.

Сахарный диабет сопровождается медленным ремоделированием костей (и формированием, и резорбцией). Показано, что у больных СДТ1 риск переломов повышается в 8-10 раз по сравнению с обычным населением. Риск переломов выше у лиц с СДТ1, чем у лиц с СДТ2.

С увеличением продолжительности диабета риск переломов повышается.

У лиц с длительностью диабета более 12 лет риск переломов увеличивается более, чем в 2 раза.

Строение тела

Худые женщины имеют выше риск переломов и меньшую массу кортикальной кости, чем женщины с ожирением. Протективный эффект ожирения на снижение массы кости у женщин после менопаузы, возможно, связан с повышенным количеством биологически активного эстрогена. Избыточный вес может быть связан с большим пиком костной массы в юношеском возрасте. Возможно также, что бедренные кости, заполненные жировой тканью, более устойчивы к переломам при падении.

Физическая активность

Давно установлен факт, что длительная иммобилизация приводит к остеопорозу.

Больные, прикованные к постели, и космонавты в состоянии невесомости снижают массу трабекулярной кости, как минимум, на 1% в неделю. Кортикальная кость снижается в меньшей степени. Возобновление нормальной весовой нагрузки постепенно восстанавливает оба типа кости.

Наследственность.

В настоящее время установлено, что имеется определенное влияние семейных и генетических факторов на плотность кости у взрослых, а вклад наследственных факторов в изменчивость этого показателя составляет до 80%.

Факторы питания.

Кость состоит, в основном, из кальция и фосфора, которые откладываются в белковом матриксе, называемом остеоид. Так как около 99% кальция в теле человека содержится в костях скелета, поэтому необходим нулевой кальциевый баланс для достижения пика костной массы скелета.

Баланс кальция зависит от приема пищевого кальция, абсорбции кальция в кишечнике и степени его выведения с мочой, потом и фекалиями. С увеличением возраста снижается способность кишечника абсорбировать пищевой кальций. Эти изменения скорее всего связаны с возрастным снижением 1,25-дигидроксивитамина Д₃ или кальцитриола, гормона, который в норме стимулирует всасывание кальция в кишечнике.

Рекомендованный прием кальция для женщин старше 50 лет с диетой и/или добавками - 1200 мг в день. Рекомендованный прием витамина Д

- 400 МЕ/д - женщины в возрасте 51 - 70 лет
- 600 МЕ/д - женщины в возрасте >71 года
- 800 МЕ/д - для женщин с риском дефицита из-за неадекватного воздействия солнца

Курение и алкоголь

В большинстве исследований было отмечено, что курящие женщины имеют более низкую массу кортикальной кости и, соответственно, больший риск переломов бедра, позвоночника и предплечья, чем женщины, которые не курят. Кроме того отмечено, что курение было фактором риска переломов позвоночника у мужчин даже после стандартизации различий в весе. У курящих женщин снижена концентрация сывороточных эстрогенов в период гормональной терапии по сравнению с некурящими. Менопауза у курящих женщин наступает раньше.

Отмечено, что алкоголизм в анамнезе существенно повышает риск перелома бедра у женщин.

Ассоциация между алкоголем и остеопорозом может быть результатом прямого токсического эффекта или следствием лохого питания, снижения веса тела, курения, уменьшения физической активно-

сти, болезней печени и других хронических заболеваний. Регулярное употребление алкоголя может также увеличивать риск переломов из-за предрасположенности к падениям.

Падение и остеопоротические переломы.

Снижение массы кости и повышение частоты травм, обусловленных падениями, в комбинации определяют повышенный риск возрастных остеопоротических переломов. Для большинства пожилых людей профилактика падений может быть наилучшим способом профилактики переломов.

В большинстве случаев падение является следствием взаимодействия различных факторов.

В 85% случаев встречается первичный остеопороз, основной причиной которого является постменопаузальный остеопороз.

Остеопороз в постменопаузе представляет серьезный риск для здоровья пожилых женщин, что обусловлено ускоренной резорбцией костной ткани вследствие недостатка эстрогенов, выброса цитокинов и вызванного этим дисбаланса между активностью остеокластов и остеобластов, что приводит к повышенному риску переломов.

Вторичный остеопороз встречается при различных заболеваниях эндокринной системы, ревматических заболеваниях, заболеваниях органов пищеварения, заболеваниях почек, заболеваниях крови, различных генетических нарушениях, приеме некоторых медикаментов (глюкокортикоидов, антиконвульсантов, иммунодепрессантов и тд).

Граница между первичным и вторичным остеопорозом не является абсолютной. Заболевания, вызывающие вторичный остеопороз, способствуют и первичному остеопорозу. И наоборот, при наличии ранней стадии первичного остеопороза при появлении провоцирующих вторичный остеопороз болезней он развивается быстрее и течет тяжелее.

Клиническая картина

Остеопороз называют “безмолвной” (молчаливой) эпидемией современности, так как в значительном проценте случаев он протекает малосимптомно и выявляется уже при наличии переломов костей. Однако у большинства пациентов имеются жалобы на боли в спине (между лопатками или пояснично-крестцовой области), усиливающиеся после физической нагрузки, длительном пребывании в одном положении (стоя или сидя). Эти боли облегчаются или исчезают после отдыха лежа, который требуется больным многократно в течение дня. В анамнезе могут быть указания на эпизоды острых болей в

спине, которые расценивали как пояснично-крестцовый радикулит вследствие остеохондроза и деформирующего спондилеза, по поводу которого больные неоднократно лечились у терапевта, невропатолога или хирурга-ортопеда.

При распросе больного необходимо оценить наличие перечисленных факторов риска, заболеваний или лекарственных средств, ведущих к развитию остеопороза.

При осмотре больного необходимо измерить рост, так как снижение роста является патогномичным симптомом остеопороза. Необходимо также обращать внимание на изменение осанки, деформации грудной клетки по типу кифосколиоза, так называемый “вдовий” горб. За счет укорочения позвоночника при компрессионных переломах тел позвонков могут появиться кожные складки на боковой поверхности грудной клетки, выступающий живот.

Топическая диагностика

Наиболее распространенным и общепринятым методом диагностики остеопении является визуальная оценка рентгенограмм скелета. Стандартная рентгенография позволяет хорошо распознавать остеопороз в диафизах трубчатых костей на основе такого объективного симптома, как истончение кортикального слоя, что приводит к изменению костного индекса – соотношения между диаметром кости и толщиной кортикальной ее части. При выраженных формах остеопороза выявляется снижение высоты тел позвонков, их деформации по типу клиновидных или “рыбьих”. Несмотря на универсальность рентгенологического исследования для диагностики остеопении, этот метод имеет ряд недостатков: он в значительной степени субъективен, диагноз зависит от квалификации рентгенолога, невозможна ранняя диагностика, так как рентгенологические признаки остеопороза выявляются тогда, когда уже 20-30% массы кости потеряно.

В последние два-три десятилетия разработаны высокоэффективные приборы для костно-денситометрических исследований, позволяющие количественно определить костные потери и диагностировать их на ранних стадиях остеопороза с точностью до 2-5% в различных участках скелета. Различают изотопные и рентгеновские методы (моно- и двухфотонная абсорбциометрия и количественная компьютерная томография) и ультразвуковые.

Наилучшим методом определения (предсказания) риска переломов является оценка плотности кости. При тестировании плотность кости сравнивают сподходящим по возрасту контролем (60-летняя

женщина сравнивается с нормальной 60-летней женщиной)- Z-индекс или с молодым здоровым контролем, достигшим пика костной массы (60 -летняя женщина сравнивается с нормальной 25-30-летней женщиной)- T-индекс.

Диагностическим критерием при определении массы кости является T-индекс. Этот показатель является основополагающим для оценки выраженности остеопении и остеопороза по критериям ВОЗ.

Термином остеопения обозначается доклиническая стадия остеопороза. Величина SD по T-критерию от -1 до -2,5 трактуется как остеопения или асимптоматический остеопороз и требует профилактического лечения и мониторинга. При отклонении SD более -2,5 диагностируется так называемый “установленный остеопороз” или остеопороз средней тяжести. При снижении минеральной плотности кости ниже, чем 2,5 SD и наличии остеопоротического перелома можно говорить о тяжелой форме остеопороза.

Если у постменопаузальной женщины случается перелом, она имеет остеопороз, даже если T-индекс костной плотности не находится в остеопоротических пределах.

Определение МПК должно проводиться:

- Всем женщинам ≥ 65 лет (независимо от факторов риска)
- Постменопаузальным женщинам моложе 65 лет с наличием 1 или более факторов риска
- Женщинам в постменопаузе с наличием переломов (для подтверждения диагноза и определения тяжести заболевания)

Лечение остеопороза представляет собой сложную проблему, так как заболевание имеет многокомпонентный патогенез и гетерогенную природу. Задачами лечения остеопороза являются:

- Замедление или прекращение потери массы кости, желателен ее прирост на фоне лечения
- Предотвращение развития переломов костей
- Нормализация показателей костного метаболизма
- Уменьшение или исчезновение болевого синдрома, улучшение общего состояния пациента
- Расширение двигательной активности, максимально возможное восстановление трудоспособности и улучшение качества жизни больного

Основным принципом лечения остеопороза является патогенетическая фармакотерапия, влияющая на различные составляющие процесса костного ремоделирования. Тем не менее нельзя забывать о

симптоматической терапии, существенно облегчающей жизнь пациентов. Симптоматическое лечение остеопороза включает в себя:

- Применение диеты, сбалансированной по солям кальция и фосфора, белку
- Обезболивающие средства в период обострения (НПВП, анальгетики), миорелаксанты
- Дозированные физические нагрузки и лечебная физкультура, ношение корсетов, массаж через 3-6 месяцев от начала фармакотерапии.

В настоящее время существует большой спектр препаратов для **лечения остеопороза**, в большей или меньшей степени удовлетворяющих критериям эффективности терапии. Для **лечения и профилактики остеопороза** в зависимости от его тяжести и выраженности назначают бисфосфонаты, кальцитонин, стронция ранелат, фториды, активные метаболиты витамина D.

Литература

1. Балаболкин М.И. Эндокринология, Москва “Универсум паблишинг”, 1998.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. МИА, 2008.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная клиническая тиреодология, Москва «Медицина» 2007
4. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская Эндокринология. Москва, УП-Принт, 2006
5. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным диабетом. – 2011.- Вып.5
6. Никитина И.Л. Детская Эндокринология, Ростов-на-Дону, Феникс, 2006
7. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии – 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: Питер, 2002. 576 с. (Спутник врача)
8. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 2. Болезни эндокринной системы. – Медицинская литература, 2014
9. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Том 2. Лечение эндокринных заболеваний. – Медицинская литература, 2014
10. Под редакцией Дедова И.И. и Петерковой В.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. Москва: Практика, 2014.
11. Bailey CJ, et al. Lancet. 2010;375:2223-33. Diabetes Association, Chicago, Illions, 2013. therapy for treating type 2 diabetes(www.nice.org.uk).
12. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetologia. DOI 10.1007/s00125- 012-2534-0