

Эндокринология

Год издания 2015

Библиография Эндокринология [Электронный ресурс] : учебник / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев - М. : Литтерра, 2015. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501594.html>

Авторы И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев

Издательство Литтерра

Прототип Электронное издание на основе: Эндокринология : учебник. - 3-е изд., перераб. и доп. / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. - М. : Литтерра, 2015. - 416 с. - ISBN 978-5-4235-0159-4.

Оглавление

Эндокринология	1
Аннотация	6
Предисловие ко 2-му изданию	7
Предисловие к 3-му изданию	8
Список сокращений и условных обозначений	9
Глава 1. Общие принципы диагностики и лечения эндокринных заболеваний	12
1.1. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ	12
1.2. ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ	14
1.3. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ	21
1.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ	22
1.5. ГОРМОНОТЕРАПИЯ	23
Глава 2. Гипоталамо-гипофизарные заболевания	24
2.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ	24
2.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ	26
2.2.1. Физикальные методы	26
2.2.2. Лабораторные методы	26
2.2.3. Инструментальные методы	27
2.3. ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ И ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ	29

2.4. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ.....	36
ГИПОГОНАДИЗМ.....	36
2.5. АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ.....	41
2.6. ГИПОПИТУИТАРИЗМ.....	48
2.7. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ	54
2.8. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА	58
Глава 3. Заболевания щитовидной железы	61
3.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	61
3.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	66
3.2.1. Физикальные методы	66
3.2.2. Лабораторные методы	67
3.2.3. Инструментальные методы	69
3.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	73
3.4. БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА.....	75
3.5. ЭНДОКРИННАЯ ОРБИТОПАТИЯ	86
3.6. ГИПОТИРЕОЗ.....	93
3.6.1. Приобретенный гипотиреоз.....	93
3.6.2. Врожденный гипотиреоз.....	100
3.7. ТИРЕОИДИТЫ	104
3.7.1. Аутоиммунный тиреоидит	104
3.7.1.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит	104
3.7.1.2. Послеродовой, безболевого и цитокининдуцированный тиреоидит	108
3.7.2. Подострый тиреоидит	113
3.7.3. Редкие тиреоидиты.....	116
3.8. УЗЛОВОЙ И МНОГОУЗЛОВОЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ.....	117
3.9. ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ	122
3.9.1. Эпидемиология йододефицитных заболеваний	122
3.9.2. Йододефицитные заболевания щитовидной железы	124
3.9.2.1. Диффузный эутиреоидный зоб	124
3.9.2.2. Функциональная автономия щитовидной железы	127

3.9.3. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода	131
3.10. АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ.....	134
3.11. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	137
Глава 4. Заболевания надпочечников	142
4.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ	142
4.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ.....	147
4.2.1. Физикальные методы	147
4.2.2. Лабораторные методы	147
4.2.3. Инструментальные методы	148
4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ	149
4.4. СИНДРОМ КУШИНГА	150
4.5. ГИПОКОРТИЦИЗМ	158
4.6. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ.....	166
4.7. ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ	171
4.8. ФЕОХРОМОЦИТОМА	178
4.9. ИНЦИДЕНТАЛОМА	183
Глава 5. Репродуктивная эндокринология женского пола.....	185
5.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ.....	185
5.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ	188
5.2.1. Физикальные методы	188
5.2.2. Лабораторные методы	188
5.2.3. Инструментальные методы	189
5.3. АМЕНОРЕЯ	189
5.4. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ	194
5.5. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ	197
Глава 6. Репродуктивная эндокринология мужского пола	204
6.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ.....	204
6.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В АНДРОЛОГИИ	206

6.2.1. Физикальные методы	206
6.2.2. Лабораторные методы	206
6.2.3. Инструментальные методы	208
6.3. МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ.....	208
6.4. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ.....	214
6.5. ГИНЕКОМАСТИЯ	216
Глава 7. Сахарный диабет	220
7.1. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	220
7.2. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	222
7.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА	226
7.4. ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА И ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ	228
7.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА	233
7.6. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА	242
7.7. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА.....	253
7.7.1. Диабетический кетоацидоз	253
7.7.2. Гиперосмолярная кома.....	258
7.7.3. Гипогликемия	261
7.8. ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА	266
7.8.1. Диабетическая макроангиопатия	266
7.8.3. Диабетическая нефропатия	274
7.9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ	287
Глава 8. Заболевания околощитовидных желез	291
8.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	291
8.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ	295
8.2.1. Физикальные методы	296
8.2.2. Лабораторные методы	296
8.2.3. Инструментальные методы	296
8.3. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ.....	297
8.4. ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ.....	304

8.5. ГИПОПАРАТИРЕОЗ.....	308
8.6. ОСТЕОПОРОЗ.....	311
Глава 9. Опухоли эндокринной части поджелудочной железы	316
9.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	316
9.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО- АКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	317
9.3. ИНСУЛИНОМА	320
9.4. ГАСТРИНОМА.....	325
9.5. ГЛЮКАГОНОМА.....	327
9.6. ВИПома	329
9.7. КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ.....	330
Глава 10. Полиэндокринопатии	334
10.1. АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ.....	334
10.1.1. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1.....	335
10.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2.....	337
10.2. СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ	338
10.2.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1.....	339
10.2.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2.....	341
Глава 11. Нарушения пищевого поведения	343
11.1. ЖИРОВАЯ ТКАНЬ	343
11.2. ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....	345
11.3. НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ.....	351

[Аннотация](#)

Внимание уделено практическим аспектам диагностики и лечения наиболее распространенных эндокринных заболеваний, представлены схемы и алгоритмы диагностического поиска и лечения. В 3-м издании существенно переработан ряд глав, в частности посвященных сахарному диабету, патологии надпочечников и щитовидной железы.

Алгоритмы диагностики дополнены новыми методами обследования, а описанные принципы лечения - новыми лекарственными препаратами. Предназначен для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, интернов, эндокри-нологов и врачей других специальностей.

Предисловие ко 2-му изданию

Эндокринология - область медицины, изучающая процессы биосинтеза и механизмы действия гормонов, этиологию, патогенез и клинические проявления как собственно эндокринных заболеваний, так и нарушений деятельности эндокринной системы при другой патологии. В более широком общебиологическом понимании эндокринология - наука о гуморальной интегративной системе организма. Это одна из самых интенсивно развивающихся отраслей клинической и теоретической медицины. Достаточно сказать, что каждая пятая Нобелевская премия по медицине присуждалась за работы в области эндокринологии.

Очевидно, что далеко не все положения эндокринологии как фундаментальной общебиологической дисциплины могут быть сегодня осмыслены в клиническом аспекте и тем более использованы в практике. Вместе с тем ни у кого не вызывают сомнений те громадные достижения клинической эндокринологии, которые особенно ярко проявились в последние полвека. Еще недавно развитие у человека эндокринного заболевания воспринималось почти как приговор, тогда как сейчас большинство наших пациентов, будучи формально неизлечимыми (т.е. требующими пожизненной терапии), благодаря современным методам лечения и контроля живут абсолютно полноценной жизнью, выбирают профессию в соответствии со своими интеллектуальными и психологическими особенностями, имеют семью и здоровых детей.

На сегодняшний день уже очевидно, что без знания основ эндокринологии не состоится врач ни одной специальности. Это определяется не только колоссальной, порой эпидемической распространенностью эндокринопатий, но и тем, что обсуждаемые в рамках курса эндокринологии проблемы распространяются далеко за пределы патологии семи классических эндокринных желез. Так, врачи практически всех специальностей используют гормонотерапию, а многие медицинские дисциплины в их современном виде при ближайшем рассмотрении не что иное, как отдельные отрасли эндокринологии.

При написании учебника авторы использовали многолетний опыт преподавания на кафедре эндокринологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова (ныне Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова), а переработка 1-го издания учебника базировалась на пятилетнем опыте его использования в педагогическом процессе. Кроме того, были учтены многочисленные пожелания и замечания наших коллег из большинства вузов России.

Объем 2-го издания учебника стал существенно меньше. Это продиктовано необходимостью интенсификации процесса обучения, поскольку, как показала практика, избыточный материал зачастую не позволяет студенту за отведенное время эффективно овладеть ключевыми позициями разбираемых проблем, поскольку его внимание рассеивается на менее значимые детали. В связи с этим 1-е издание учебника претерпело значительную переработку - можно сказать, что учебник полностью переписан. Основной акцент был сделан на наиболее клинически значимых аспектах практической эндокринологии. Ряд глав, которые дублировали учебники по другим дисциплинам, полностью сокращены. Материал 2-го издания более четко рубрифицирован, алгоритмизирован и зачастую представлен в виде схем и таблиц. За прошедшие пять лет было издано большое число руководств и монографий, посвященных большинству аспектов эндокринологии, создано несколько специализированных периодических изданий, в том числе электронных, представленных в глобальной сети Интернет. В связи с этим мы сочли возможным придать новому изданию учебника четкую утилитарную функцию - быть базовым курсом для преподавания эндокринологии студентам и ординаторам.

Это вовсе не означает, что материал был упрощен, - в учебнике, в том или ином объеме представлены практически все известные на сегодняшний день эндокринные заболевания, поэтому он вполне может претендовать на роль справочного пособия для врачей, которым нужна емкая информационная выжимка по той или иной проблеме.

Создание учебника, подчиненного этой идеологии, оказалось достаточно сложной задачей - куда более сложной и ответственной, чем написание монографий по отдельным проблемам эндокринологии. В связи с этим авторы ждут и с большим вниманием и благодарностью примут все критические замечания от своих коллег - преподавателей эндокринологии, а также практических врачей и самое главное - от наших студентов.

И.И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. Март 2007г.

Предисловие к 3-му изданию

Со времени выхода 2-го издания учебника прошло больше семи лет. Это срок, который примерно соответствует «периоду полураспада» знаний для большинства медицинских дисциплин и для эндокринологии в частности. За эти годы существенные изменения претерпели подходы к диагностике и лечению многих эндокринных заболеваний, сместились многие акценты, появились многие препараты, а многие канули в «лету», изменились показания и подходы к хирургическому лечению, появились новые данные об эффективности лечения и отдаленном прогнозе, не говоря уже о том, что за это время существенно обогатились наши знания о генетике и патогенезе многих эндокринопатий. Все это нашло отражение в 3-м

издании учебника эндокринологии, который по своей методологии в первую очередь ориентирован на студентов медицинских вузов и клинических ординаторов-эндокринологов.

Структура и идеология нового издания не изменились - это краткое, порой конспективное изложение основ эндокринологии, которое строго базируется на принципах доказательной медицины. Существенным изменениям и дополнениям по сравнению с прошлым изданием подверглось большинство глав - особенно посвященных патологии надпочечников, щитовидной и околощитовидным железам, а также сахарному диабету. Приобретенные при изучении представленного материала знания позволят будущему врачу и ординатору ориентироваться в такой сложной и междисциплинарной проблеме, как эндокринная патология, понимание которой необходимо врачу любой специальности. Представленный учебник - базовое пособие по эндокринологии, на основе которого строится сквозная многоуровневая программа обучения по этой специальности начиная со студенческой скамьи.

И.И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев. Январь 2015 г.

Список сокращений и условных обозначений

® - лекарственное средство, не зарегистрированное в РФ

♣ - торговое название лекарственного средства

17-ОНРg - 17-гидроксипрогестерон

5-ГИУК - 5-гидроксииндолуксусная кислота

25-ОН-D - 25-гидроксиголекальциферол

5-НТ - 5-гидроксиทริปтамин (5-hydroxytryptamine)

11β-HSD - 11β-гидроксистероиддегидрогеназа

12ПК - двенадцатиперстная кишка

E₁ - эстрон

E₂ - эстрадиол

E₃ - эстриол

T - тестостерон

T₃ - трийодтиронин

T₄ - тироксин

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АДГ - антидиуретический гормон (вазопрессин)

АИТ - аутоиммунный тиреоидит

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АЛД - адренолейкодистрофия

АМИТ - амиодарониндуцированный тиреотоксикоз

АМФ - антимюллеров фактор

АПС - аутоиммунный полигландулярный синдром

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АРП - активность ренина плазмы

АРС - альдостерон-рениновое соотношение

АС - аналог соматостатина

АТ-рТТГ - антитела к рецептору тиреотропного гормона

АТ-ТГ - антитела к тиреоглобулину

АТ-ТПО - антитела к тиреоидной пероксидазе

АТФ - аденозинтрифосфорная кислота
БГ - болезнь Грейвса
БК - болезнь Кушинга
ВГ - врожденный гипотиреоз
ВГА - вторичный гиперальдостеронизм
ВГПТ - вторичный гиперпаратиреоз
ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников
ВДРЩЖ - высокодифференцированный рак щитовидной железы
ВИП - вазоактивный интестинальный пептид
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека
ГГ - гиперпролактинемический гипогонадизм
ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид
ГК - глюкокортикоиды
ГМГ-КоА - 3-гидрокси-3-метилглутарил-(ацетил)-кофермент
ГНАГ - гормонально-неактивная аденома гипофиза
ГОК - гиперосмолярная кома
ГПП - глюкагоноподобный пептид
ГР - гормон роста (соматотропин)
ГРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон
ГР-РГ - гормона роста рилизинг-гормон (соматолиберин)
ГСД - гестационный сахарный диабет
ГСПГ - глобулин, связывающий половые гормоны
ДКА - диабетический кетоацидоз
ДН - диабетическая нейропатия
ДНФ - диабетическая нефропатия
ДОФА - 3,4-диоксифенилаланин
ДПП - дипептидилпептидаза
ДР - диабетическая ретинопатия
ДЭА - дегидроэпиандростерон
ДЭА-С - дегидроэпиандростерон-сульфат
ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
ИБС - ишемическая болезнь сердца
иДПП-4 - ингибитор дипептидилпептидазы 4-го типа
ЙДЗ - йододефицитные заболевания
ИМТ - индекс массы тела
ИФР - инсулиноподобный фактор роста
КК - кетоацидотическая кома
КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза
КРГ - кортикотропин-рилизинг-гормон
КТ - компьютерная томография
КФК - креатинфосфокиназа
ЛГ - лютеинизирующий гормон
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПГ - липотропный гормон
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
МАО - моноаминоксидаза
МЙБГ – метайодбензилгуанидина
МРТ - магнитно-резонансная томография
МРЩЖ - медуллярный рак щитовидной железы
МС - метаболический синдром
МСГ - меланоцитостимулирующий гормон
МЭН - множественная эндокринная неоплазия
НА - нервная анорексия
НГНТ - нарушение гликемии натощак

НД - несахарный диабет
НН - надпочечниковая недостаточность
НПХ - нейтральный протамин Хагедорна
НТГ - нарушение толерантности к глюкозе
ОБ - окружность бедер
ОГТТ - оральная глюкозотолерантная проба
ОТ - окружность талии
ОЦК - объем циркулирующей крови
ОЩЖ - околощитовидные железы
ПГА - первичный гиперальдостеронизм
ПППТ - первичный гиперпаратиреоз
ПЖЖ - поджелудочная железа
ПИЯ - преждевременное истощение яичников
ПОМК - проопиомеланокортин
ПСА - простат-специфический антиген
ПСМ - препараты сульфаниламидов
ПТГ - паратиреоидный гормон (паратгормон)
ПТС - (синдром) «пустого» турецкого седла
ПТУ - пропилтиоурацил
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
pT₃ - реверсивный T₃
РФП - радиофармацевтический препарат
РЩЖ - рак щитовидной железы
СД - сахарный диабет
СДС - синдром диабетической стопы
СК - синдром Кушинга
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СПЯ - синдром поликистозных яичников
СШС - синдром Шиена-Симмондса
ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ - тиреоглобулин
ТПО - тиреоидная пероксидаза
ТСП - таблетированные сахароснижающие препараты
ТТГ - тиреотропный гормон
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФНМТ - фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза
ФА - функциональная автономия
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ХБП - хроническая болезнь почек
ХГ - хорионический гонадотропин
ХЕ - хлебная единица
ХНН - хроническая надпочечниковая недостаточность
ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких
ХПН - хроническая почечная недостаточность
цАМФ - циклический аденозинмонофосфат
ЦНС - центральная нервная система
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЩЖ - щитовидная железа
ЭКО - экстракорпоральное оплодотворение
ЭО - эффективная осмолярность
ЭОП - эндокринная орбитопатия
АРЕСЕД - аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия (Autoimmune PolyEndocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy)

СКД-ЕРІ - эпидемиологическая коллаборация хронических почечных болезней (Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration)
DEXA - двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (dual energy X-ray absorptiometry)
DIDMOAD - несахарный, сахарный диабет (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus);
Optic Atrophy - атрофия диска зрительного нерва, Deafness - тугоухость
DSM-IV - руководство по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders)
FRAX - метод определения риска перелома (Fracture Risk Assessment Tool)
GLUT-4 - транспортер (переносчик) глюкозы 4-го типа (Glucose Transporter type 4)
HLA - человеческий лейкоцитарный антиген (Human Leucocyte Antigen)
HSD - гидроксистероиддегидрогеназа (hydroxysteroid dehydrogenase)
IDF - Международная федерация диабета (International Diabetes Federation)
IQ - коэффициент интеллекта (Intelligence Quotient)
LADA - латентный аутоиммунный диабет взрослых (Latent Autoimmune Diabetes of Adults)
LINAC - линейный ускоритель (Linear Accelerator)
LOH - поздновозникший гипогонадизм (Late Onset Hypogonadism)
L-T₄ - L-тироксин, левотироксин
MDRD - модификация диеты при почечной болезни (Modification of Diet in Renal Disease) MEDAC - аутоиммунная полиэндокринная недостаточность, кандидоз (Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis)
NIS - натрий-йодидный симпортер (Na + I + Symporter)
NOSPECS - классификация ЭОП - [N (No signs or symptoms - нет признаков или симптомов); O (Only signs, no symptoms - только признаки, нет симптомов); S (Soft tissue involvement - поражение мягких тканей глазницы); P (Proptosis - экзофтальм); E (Extraocular muscle involvement - поражение мышц глазницы); C (Corneal involvement) - поражение роговицы); S (Sight loss - потеря зрения) (см. табл. 3.8)] PICP - пропептид коллагена I типа (Procollagen-I-C-Propeptide) PP - панкреатический полипептид (Pancreatic Polypeptide)
PPAR - рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors)
RANKL - рецептор активатора ядерного фактора каппа-В (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand)
WDHH - водяная диарея, гипокалиемия, гипохлоридрия (Watery Diarrhea, Hypokalemia, Hypochlorhydria)
MODY - диабет взрослого типа у молодых (Maturity Onset Diabetes of the Young)

Глава 1. Общие принципы диагностики и лечения эндокринных заболеваний

1.1. ОСОБЕННОСТИ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Подходы к обследованию пациентов с эндокринными заболеваниями принципиально не отличаются от принятых в клинике внутренних болезней, при этом необходимо учитывать, что нарушение функции эндокринной железы обычно сопровождается изменениями со стороны нескольких, а иногда большинства органов и систем. Это связано с тем, что гормоны чаще всего регулируют как минимум несколько функций, а некоторые имеют универсальное биологическое значение для организма. Несмотря на то что установление диагноза

большинства эндокринопатий требует верификации лабораторными и/или инструментальными методами, доминирующее значение имеют данные анамнеза и физикального обследования.

Среди общих особенностей анамнеза эндокринопатий следует отметить, что, за исключением сахарного диабета и ряда других заболеваний, эндокринная патология чаще развивается в относительно более молодом возрасте. При нарушении функции большинства эндокринных желез происходит изменение массы тела, внешнего вида, физической активности и половой функции. Так, сам факт беременности и родов на протяжении предполагаемого анамнеза у женщины позволяет с высокой долей вероятности усомниться в тяжелом декомпенсированном эндокринном заболевании. Для большинства наиболее распространенных в клинической практике эндокринных заболеваний семейный анамнез собственно для постановки диагноза имеет ограниченное значение. (Условным исключением можно считать сахарный диабет 2 типа) Это связано с тем, что большинство эндокринопатий не напрямую наследуемые заболевания, а патологии с наследственной предрасположенностью. В детской эндокринологической практике удельный вес наследственных заболеваний существенно больше. Тем не менее ряд наследственных эндокринопатий может впервые проявляться и у взрослых (синдром множественных эндокринных неоплазий). При многих эндокринных заболеваниях диагноз часто может быть установлен уже при осмотре пациента (табл. 1.1).

Таблица 1.1. Заболевания, диагноз которых часто очевиден при осмотре

Синдром Кушинга Акромегалия Болезнь Грейвса (при офтальмопатии) Синдром Тернера Болезнь Аддисона
--

Сочетание ярких клинических проявлений многих эндокринопатий с особенностями психики больных зачастую приводит к тому, что диагностическая концепция у врача зарождается уже при первом взгляде на пациента, и опрос ведется активно, поскольку значимых для диагноза жалоб у больного часто нет. Однако иногда первое впечатление даже опытного эндокринолога не подтверждается при гормональном исследовании (например, при гипотиреозе). В диагностике эндокринных заболеваний можно выделить четыре группы типичных ошибок:

1. Игнорирование очевидных клинических проявлений. Наиболее часто эти ошибки допускаются при синдроме Кушинга и акромегалии, когда медленно развивающиеся клинические проявления воспринимаются как возрастные изменения или отдельные симптомы (артериальная гипертензия, ожирение, анемия) трактуются как самостоятельные заболевания.

2. Переоценка значимости лабораторных методов исследования. Определение уровня гормонов «на всякий случай» ведет к тому, что лабораторным данным придается абсолютная диагностическая значимость. Часто источником ошибок при интерпретации данных

гормонального исследования бывает игнорирование правил забора биологического материала (добавление консерванта, антикоагулянта и пр.), а также несоблюдение самой методики гормонального исследования.

3. Переоценка значимости инструментальных методов исследования. Проведение УЗИ надпочечников или яичников, компьютерной или магнитно-резонансной томографии надпочечников или головы без анализа клинической картины и определения уровня необходимых гормонов часто неверно служит основанием для вывода о патологии соответствующих органов. При этом варианты анатомического строения или несущественные отклонения от нормы также ошибочно расцениваются как прямое указание на патологический процесс и приводят к постановке диагноза несуществующего заболевания.

4. Упорный поиск эндокринной патологии. У лиц с конституциональными особенностями обмена веществ, астеническими изменениями, вегетативными расстройствами, алиментарными нарушениями, а также при злоупотреблении медикаментами, при неврозах и других психических расстройствах нередко ведется настойчивый поиск эндокринных заболеваний. Ситуацию ухудшает то, что при бессистемном проведении большого числа гормональных и инструментальных исследований у многих таких пациентов удается выявить какие-то клинически незначимые сдвиги, которые чаще патогенетически не связаны с основным заболеванием.

1.2. ГОРМОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Только в том случае, если на основании анамнеза и/или при анализе клинической картины заподозрено эндокринное заболевание, пациенту показано проведение конкретного гормонального исследования для подтверждения или исключения этого подозрения. Как уже указывалось, в большинстве случаев гормональное исследование имеет не ключевое, а верифицирующее значение для постановки диагноза. Для ряда эндокринных заболеваний гормональные исследования вообще не используются (несахарный и сахарный диабет); в некоторых случаях гормональное исследование диагностически значимо только в комплексе с биохимическими показателями (уровень кальция в крови при гиперпаратиреозе). При гормональном исследовании могут быть выявлены снижение продукции того или иного гормона (гипофункция железы), повышение уровня гормона (гиперфункция) и его нормальный уровень (табл. 1.2).

Таблица 1.2. Патогенез эндокринных заболеваний

Патогенез	Заболевание
Недостаточное выделение гормона (гипофункция эндокринных желез)	Гипотиреоз, сахарный диабет I типа, гипокортицизм
Избыточное выделение гормона (гиперфункция эндокринных желез)	Болезнь Грейвса, инсулинома, синдром Кушинга
Дисфункция эндокринной железы (избыточная продукция одного гормона и недостаточная другого)	Врожденная дисфункция коры надпочечников при дефиците 21-гидроксилазы
Множественные аномалии (сочетание нескольких перечисленных нарушений)	Снижение продукции гонадотропинов при макросоматотропноме
Морфологические изменения эндокринных желез без нарушения их функции	Гормонально-неактивная опухоль надпочечника (инциденталом), эутиреоидный зоб
Секреция аномального гормона*	Сахарный диабет вследствие продукции аномального инсулина
Резистентность к действию гормона*	Псевдогипопаратиреоз, резистентность к тиреоидным гормонам
Аномалии транспорта и метаболизма гормонов**	Семейная дисальбуминемическая гипотироксинемия

* Весьма редкие, порой казуистические эндокринные заболевания.

** Как правило, лабораторный феномен, не имеющий клинического значения.

Наиболее используемы в клинической практике различные иммуно-метрические методы определения гормонов, основанные на связывании гормонов сыворотки *in vitro* со специфическими антителами. Они практически вытеснили из рутинной клинической практики радиоиммунные методы, которые более громоздки и подразумевают работу с радиоактивными веществами. До конца не потеряли значения и химические методы определения ряда веществ (обычно это метаболиты гормонов и их предшественников).

При изучении функционального состояния эндокринных желез используются следующие основные методические подходы:

- определение исходного (базального) уровня того или иного гормона;
- определение уровня гормона в динамике с учетом циркадианного ритма его секреции;
- определение уровня гормона в условиях функциональных проб;
- определение уровня метаболита гормона.

Обычно в клинической практике используется определение базального уровня гормонов. Кровь берется утром (в 8-9 ч) натощак, хотя прием пищи не отражается на продукции многих гормонов. Для оценки деятельности многих эндокринных желез (щитовидной, паращитовидных) базального уровня гормона вполне достаточно. Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоидных гормонов незначительно варьирует на протяжении суток и в меньшей степени, чем многие другие гормоны, зависит от внешних и внутренних факторов.

При определении исходного уровня гормона сложности могут возникать в связи с циркуляцией в крови его нескольких молекулярных форм (паратгормон, см. гл. 8).

Большинство гормонов циркулируют в крови связанными с белками-переносчиками. Как правило, уровень свободного биологически активного гормона в крови в десятки или сотни раз ниже, чем общий (свободный + связанный) уровень. В большинстве случаев существенно большее диагностическое значение имеет определение уровня свободного гормона, так как на общем уровне может отразиться любая динамика продукции его белка-переносчика. Кроме того, при ряде состояний и при назначении ряда препаратов происходит изменение степени связывания гормона с его переносчиками, что может сказываться на результатах определения его общего уровня. Следует заметить, что определение свободных фракций гормонов методически значительно сложнее и его результаты также могут меняться под воздействием многих эндогенных и экзогенных факторов.

Уровень многих гормонов имеет характерную суточную динамику (циркадианный ритм секреции), при этом часто эта динамика клинически значима. Наиболее иллюстративна в этом плане динамика продукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола (рис. 1.1). Другими примерами служат пролактин и гормон роста, ритм секреции которых также определяются циклом сон-бодрствование. В развитии ряда эндокринных заболеваний может лежать нарушение суточного ритма продукции гормонов. Так, при болезни Кушинга базальный уровень кортизола в утренние часы может не отличаться от нормы, однако в дальнейшем на протяжении дня не происходит его физиологического снижения, в результате чего суммарная суточная продукция кортизола существенно возрастает, обуславливая развитие тяжелой патологии.

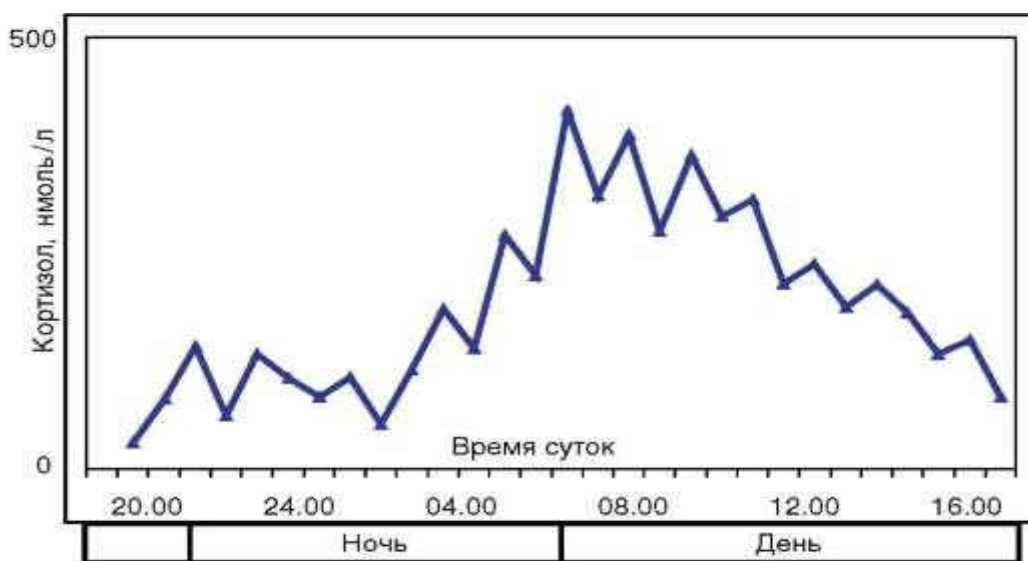


Рис. 1.1. Циркадианный ритм продукции кортизола

Помимо циркадианного ритма на уровне гормона в крови могут отражаться большинство биологических параметров. Для многих гормонов референсные показатели сильно

зависят от возраста (рис. 1.2). Так, продукция гормона роста максимальна в детстве и постепенно снижается с возрастом. Уровень большинства половых гормонов, помимо собственно пола, определяется возрастом: по мере его увеличения происходит снижение уровня тестостерона у мужчин, а в постменопаузе значительно снижается продукция эстрадиола у женщин. Циклический характер функционирования половой системы у женщин определяет существенные отличия в уровне половых гормонов в различные фазы менструального цикла. По этой причине у женщин репродуктивного возраста уровень половых гормонов измеряют в определенный день менструального цикла. Существенное изменение уровня гормонов происходит во время беременности, при этом на разных ее сроках интерпретация результатов гормонального исследования может значительно отличаться. Так, уровень ТТГ в первой половине беременности снижен примерно у 30% всех женщин, в то время как уровень хорионического гонадотропина (ХГ) очень высок.

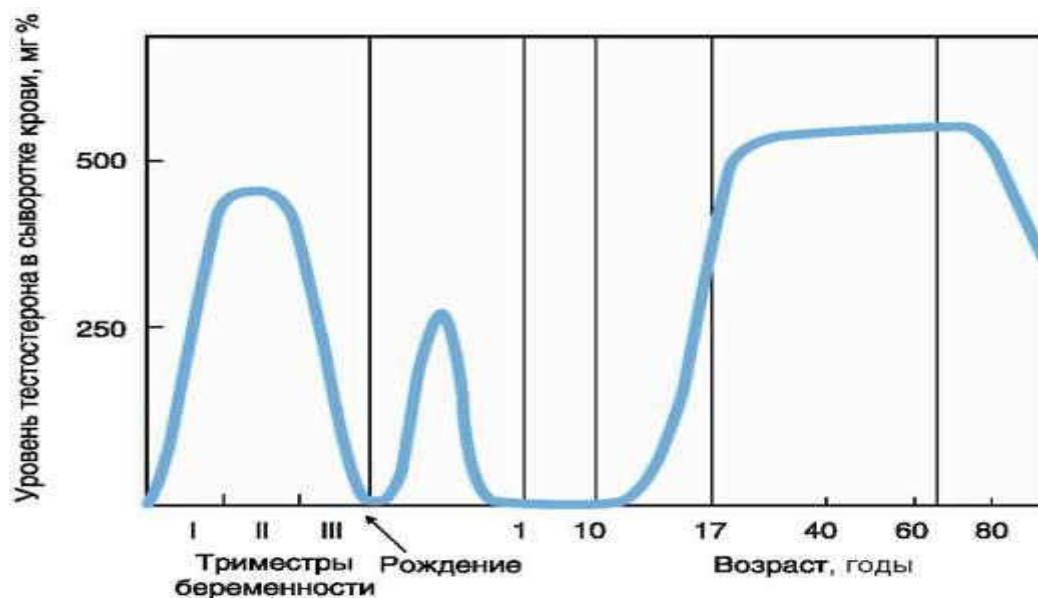


Рис. 1.2. Возрастная динамика продукции тестостерона

На уровень ряда гормонов могут влиять не только сопутствующие соматические заболевания и принимаемые по их поводу лекарственные препараты, но и такие факторы, как стресс (кортизол, адреналин), особенности экологии (уровень тироксина в регионах с разным потреблением йода), состав принимаемой накануне пищи (С-пептид), и многие другие. Кроме учета указанных факторов, проведение гормональных исследований по строгим клиническим показаниям позволяет избежать ошибок в их интерпретации.

Основополагающий принцип оценки деятельности гипофиззависимых (щитовидная железа, кора надпочечников, гонады) и ряда других эндокринных желез - определение так называемых диагностических пар гормонов. В большинстве случаев продукция гормона регулируется механизмом отрицательной обратной связи (рис. 1.3). Обратная связь может быть между гормонами, принадлежащими к одной системе (кортизол и АКТГ), или между гормоном

и его биологическим эффектором (паратгормон и кальций). Кроме того, между гормонами, составляющими пару, не обязательно есть прямое взаимодействие. Иногда оно опосредовано другими гуморальными факторами, электролитами и физиологическими параметрами (объем почечного кровотока, уровень калия и ангиотензина для пары ренин-альдостерон). Изолированная оценка показателей, составляющих пару, может стать причиной ошибочного заключения.

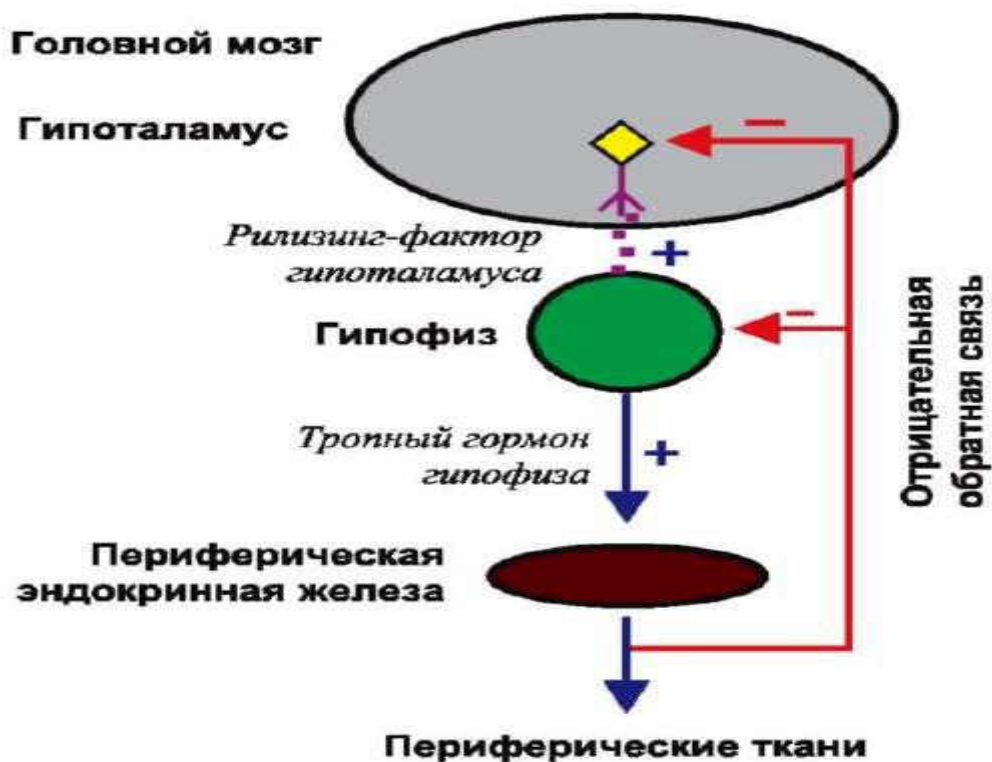


Рис. 1.3. Принцип регуляции функционирования эндокринных желез по типу отрицательной обратной связи

Тропный гормон гипофиза стимулирует продукцию гормонов периферической эндокринной железой. Эти гормоны не только действуют на свои рецепторы в периферических тканях, но и подавляют продукцию тропного гормона и рилизинг-гормона гипоталамуса. Функция последнего - стимуляция продукции тропного гормона (иногда нескольких гормонов) гипофиза. В результате между продукцией гормонов гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндокринных желез устанавливается динамическое равновесие.

Оценка функции гипофиззависимых эндокринных желез по диагностическим парам производится стандартно (рис. 1.4, 1.5). Нарушение функции периферических эндокринных желез бывает первичным, т.е. связанным с патологией самой этой железы, и вторичным, т.е. обусловленным патологией гипофиза. При первичной гипофункции периферической эндокринной железы (первичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм) в крови снижен уровень ее гормона (тироксина, кортизола, эстрадиола) и повышен уровень соответствующего тропного гормона гипофиза (ТТГ, АКТГ, ФСГ). Первичный гипогонадизм поэтому еще

называют гипернадотропным. При вторичной гипофункции гипофиз-зависимой эндокринной железы снижение ее гормона обусловлено снижением продукции соответствующего тропного гормона (вторичный гипотиреоз, гипокортицизм, гипогонадизм). В случае гиперфункции периферической эндокринной железы (болезнь Грейвса, кортикостерома надпочечника) уровень тропных гормонов (ТТГ, АКТГ) понижен за счет их подавления повышенным уровнем соответствующих периферических гормонов (тироксин, кортизол).

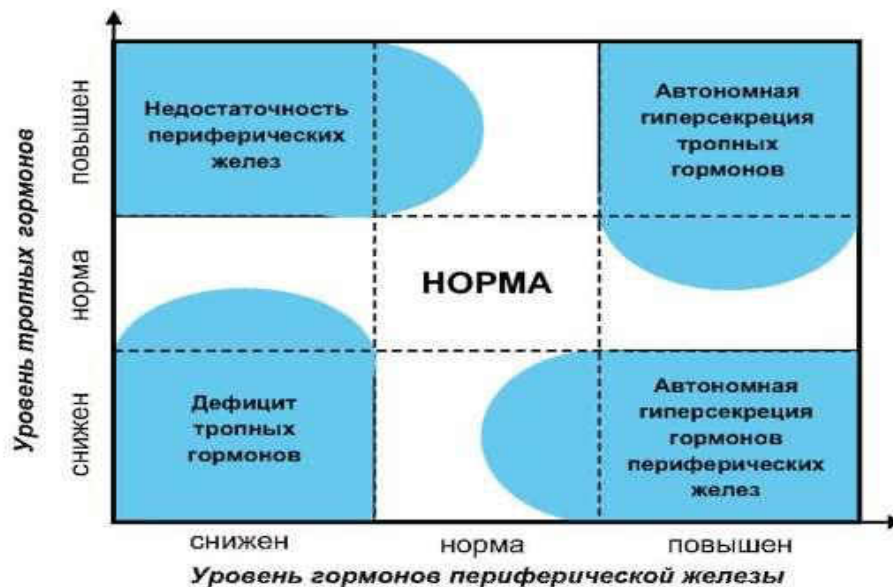


Рис. 1.4. Определение уровня поражения эндокринных желез по диагностическим парам

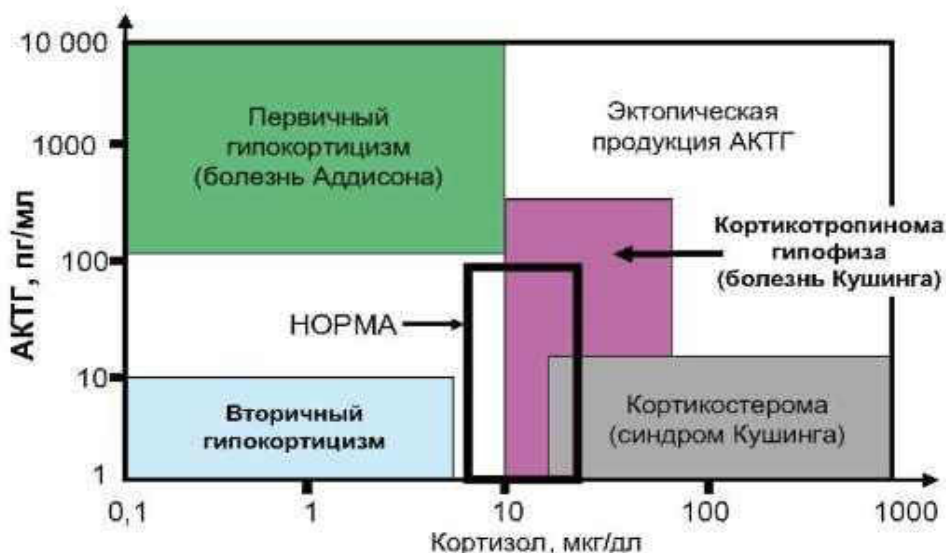


Рис. 1.5. Интерпретация результатов исследования уровня АКТГ и кортизола при нарушении функции надпочечников

Несмотря на улучшение методов гормонального анализа, функциональные пробы по сей день значимы в диагностике эндокринопатий. Функциональные пробы подразделяются на стимуляционные и супрессивные (подавляющие). Общий принцип проведения проб заключается в том, что стимуляционные пробы назначаются при подозрении на недостаточность эндокринной железы, а супрессивные - при подозрении на ее гиперфункцию.

При стимуляционных пробах в организм вводится стимулятор продукции того или иного гормона, после чего, при отсутствии недостаточности эндокринной железы, уровень этого гормона должен превысить некие критические значения. Примерами стимуляционных проб служат проба с хорионическим гонадотропином (при подозрении на первичный гипогонадизм), проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (при подозрении на вторичный гипогонадизм), проба с $^{1-24}$ АКТГ и инсулиновой гипогликемией (при подозрении на надпочечниковую недостаточность).

К супрессивным пробам относятся дексаметазоновые пробы (диагностика и дифференциальная диагностика синдрома Кушинга), проба с глюкозой (диагностика акромегалии). В данном случае уровень того или иного гормона оценивается после введения в организм блокатора его продукции. В случае отсутствия автономной (или полуавтономной) гиперфункции железы уровень гормона снизится ниже пограничного экспериментально определенного.

Кроме оценки уровня гормонов в крови диагностическое значение может иметь определение их экскреции с мочой. Диагностическая ценность этих исследований (например, определение экскреции свободного кортизола), как правило, меньше, чем современных функциональных тестов. Аналогично сейчас практически полностью не используется определение экскреции метаболитов гормонов; пожалуй, единственным исключением служит определение уровня метаболитов катехоламинов для диагностики феохромоцитомы.

Определенное значение в диагностике эндокринных заболеваний приобретает определение уровня ряда гормонов в слюне. Так, стали использовать определение уровня кортизола в слюне с целью диагностики синдрома Кушинга. Кроме того, в слюне можно определять большинство стероидных (тестостерон, эстрадиол, 17-гидроксипрогестерон) и ряд пептидных гормонов. Плюсы определения уровня гормонов в слюне - неинвазивность, возможность сбора слюны в домашних условиях (например, в вечернее время), определение несвязанной фракции гормонов и возможность использования для этого обычных тест-систем для определения уровня гормонов в сыворотке. Минусы - необходимость соблюдения правил сбора слюны и валидации отдельных тест-систем для этого исследования. Проблемы гормональных исследований не заканчиваются взятием крови даже с соблюдением всех правил и с учетом всех внешних и внутренних факторов, влияющих на результаты. Большое значение имеет соблюдение правил хранения и доставки биологических жидкостей (для ряда исследований отделение плазмы с использованием антикоагулянтов, замораживание образца, добавление консерванта и пр.), а также соблюдение методики проведения самого гормонального исследования. В настоящее время используются полностью автоматизированные методы гормонального анализа, которые, помимо высокой производительности, минимизируют возможность ошибки, связанной с человеческим фактором.

1.3. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ

Инструментальные методы исследования завершают диагностический поиск при заболеваниях эндокринных желез. Обычно используют ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгенографию, компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Кроме того, в эндокринологии применяются специальные методы: ангиография с селективным забором крови, оттекающей от эндокринной железы, для определения в ней уровня гормонов, радиоизотопное исследование (сцинтиграфия щитовидной железы), денситометрия костей. Основные инструментальные методы диагностики эндокринных заболеваний и их диагностическое значение представлены в табл. 1.3.

Таблица 1.3. Основные инструментальные методы исследования при эндокринных заболеваниях

Эндокринная железа	Метод исследования	Цель исследования (комментарии)
Гипофиз, гипоталамус	МРТ	Визуализация (метод выбора — МРТ)
	КТ	
	Рентгенография	Структура и контуры турецкого седла (информативность ограничена, целесообразна только при макроаденомах)
Щитовидная железа	УЗИ	Оценка размеров железы и узловых образований
	Сцинтиграфия	Оценка общего захвата и функциональной активности узловых образований, обнаружение эктопированной тиреоидной ткани и метастазов дифференцированного рака
	Пункционная биопсия	Цитологическая характеристика узловых образований
	МРТ	Оценка размеров загрудинного зоба, диагностика эндокринной офтальмопатии
Околощитовидные железы	УЗИ	Визуализация (доступны не всегда)
	Сцинтиграфия	Топическая диагностика гиперфункционирующей железы
Поджелудочная железа	МРТ, КТ, УЗИ, интраоперационное УЗИ, селективная катетеризация вен	Топическая диагностика гормонально-активных опухолей
Надпочечники	КТ, МРТ	Визуализация (имеют примерно одинаковую диагностическую ценность)
	Селективная катетеризация вен	Оценка гормональной активности объемных образований
	Сцинтиграфия	Топическая диагностика хромаффинных опухолей
Яичники	УЗИ	Визуализация
Яички	УЗИ	Визуализация

Ввиду внедрения в клиническую практику визуализирующих методов (КТ, МРТ) диагностические и терапевтические проблемы часто возникают при случайном обнаружении морфологических изменений эндокринных желез при отсутствии клинических симптомов. Наибольшие проблемы в этом плане возникают при случайно выявленных объемных образованиях (инциденталомы) надпочечников, гипофиза и щитовидной железы.

1.4. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Наряду с тем что при помощи молекулярно-генетических методов происходит интенсивное изучение этиологии и патогенеза эндокринных заболеваний, эти методы внедряются в клиническую практику для диагностики. Подавляющее большинство эндокринопатий относится к заболеваниям с наследственной предрасположенностью. Их развитие определяется взаимодействием наследственных и средовых факторов. Диагностика эндокринных заболеваний базируется на данных клинических, гормональных и инструментальных методов.

Для диагностики заболеваний, которые связаны с хромосомными и геномными мутациями (синдромы Дауна, Шерешевского-Тернера, Клайнфелтера), достаточно информативно кариотипирование. В качестве скринингового теста может использоваться исследование полового хроматина.

Ряд заболеваний связан с моногенными мутациями: аутосомно-доминантными (синдромы множественных эндокринных неоплазий), аутосомно-рецессивными (дефицит P450c21, т.е. 21-гидроксилазы), сцепленными с половыми хромосомами (адренолейкодистрофия, синдром Каллмана). Для их диагностики в качестве дополнительных методов может применяться прямой генетический анализ, т.е. поиск типичной мутации. В табл. 1.4 приведены основные данные о некоторых наследственных синдромах в эндокринологии.

Таблица 1.4. Некоторые наследственные синдромы в эндокринологии

Синдром	Клинические проявления	Частота	Наследование	Генетический дефект
<i>Хромосомные aberrации</i>				
Синдром Клайнфелтера	Гипергонадотропный гипогонадизм	1:5000	Спонтанное нарушение мейоза родительских гамет	Полисомия по X-хромосоме (46X,Y)
Синдром Шерешевского-Тернера (46XO)	Гипергонадотропный гипогонадизм, аменорея, атрофия яичников, низкорослость	1:5000 (девочки)	Спонтанное нарушение мейоза родительских гамет	Моносомия X
<i>Дефект генов пептидных гормонов</i>				
Дефицит антимюллерового фактора (АМФ)	Мужской постгонадотропизм	Редко	Аутосомно-рецессивное	Точечная мутация гена АМФ на хромосоме 19
<i>Дефект синтеза гормонов</i>				
Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН): дефицит P450c21	Гиперандрогения с дисгенезом наружных половых органов у девочек, солярионный синдром, гирсутизм	1:10 000	Аутосомно-рецессивное	Мутация, делеция или конверсия гена и псевдогена на хромосоме 6
<i>Нарушение периферического метаболизма гормонов</i>				
Дефицит 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -HSD)	Синдром кажущегося избытка минералокортикоидов	Редко	Аутосомно-рецессивное	Ген фермента расположен на хромосоме 1
<i>Нарушение рецепции гормонов и пострецепторных механизмов передачи гормонального сигнала</i>				
Инсулинорезистентность, лепрезунизм, синдром Рабсона-Менделхелла	Гиперинсулинемия, нарушение фертильности и психического развития	Редко	Аутосомно-рецессивное	Точечные мутации гена на хромосоме 19. Дефекты α - и β -цепей рецептора инсулина

Окончание табл. 1.5

Синдром	Клинические проявления	Частота	Наследование	Генетический дефект
<i>Дефект ядерных рецепторов гормонов</i>				
Резистентность к тиреоидным гормонам	Гипо- или эутиреоидное состояние при высоком уровне тироксина в крови, в ряде случаев симптомы тиреотоксикоза	Редко	Аутосомно-доминантное	Точечные мутации, делеции гена-рецептора к тиреоидным гормонам на хромосоме 5
<i>Дефект внутриклеточных мессенджеров</i>				
Синдром Олбрайта	Псевдогипопаратиреоз	Редко	Аутосомно-доминантное	Активируемая миссенс-мутация гена <i>Csfr3</i> -субъединицы на хромосоме 20
<i>Множественные эндокринопатии</i>				
Синдром МЭН-1 (синдром Вермера)	Гиперпаратиреоз, островкочелюстные опухоли, аденома гипофиза	1:50 000	Аутосомно-доминантное	Инактивация гена, кодирующего рецептор, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13)
Синдром МЭН-2 (синдром Сиппла)	Медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитомы, гиперпаратиреоз	1:25 000	То же	Точечные мутации <i>Ret</i> -протоонкогена на хромосоме 10 (регион 10p11.2)

1.5. ГОРМОНОТЕРАПИЯ

В настоящее время нет такой области медицины, где не используется гормонотерапия. Для нее применяют истинные гормоны, их аналоги, а также вещества с гормоноподобным действием и вещества - антагонисты гормонов. Есть как минимум четыре варианта гормонотерапии:

1. Заместительная терапия проводится препаратами гормонов при недостаточности эндокринной железы (тироксином при гипотиреозе, тестостероном при гипогонадизме). Она зачастую жизненно необходима (гипотиреоз, гипокортицизм, сахарный диабет 1 типа). Основная цель - назначение гормона в физиологической, индивидуально адаптированной дозе и максимальная имитация физиологической продукции замещаемого гормона с учетом его циркадианного ритма и ряда других факторов. При неадекватно низкой дозе сохраняются клинические проявления заболевания, а передозировка ведет к последствиям, сходным с эндогенной гиперпродукцией гормона.
2. Фармакодинамическая терапия: использование эффектов действия гормонов на отдельные системы (терапия глюкокортикоидами при некоторых аутоиммунных заболеваниях, паратгормон применяют для лечения остеопороза).
3. Супрессивная терапия: один гормон назначается с целью подавления продукции другого. Обычно гормоны периферических желез назначаются с целью супрессии продукции тропных гормонов гипофиза (терапия препаратами тиреоидных гормонов при некоторых формах зоба, эстрогены применяют с целью контрацепции и пр.).
4. Стимулирующая терапия применяется для активации деятельности периферических эндокринных желез, для чего используются препараты тропных гормонов (гонадотропины для стимуляции овуляции, ТТГ для стимуляции захвата щитовидной железой йода).

Глава 2. Гипоталамо-гипофизарные заболевания

2.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

Гипофиз - железа внутренней секреции, расположенная в гипофизарной ямке турецкого седла клиновидной кости (рис. 2.1). Масса гипофиза - 0,5-0,7 г, размер - 13х6х10 мм, но они могут меняться в зависимости от возраста и пола (у женщин гипофиз крупнее). В гипофизе различают две доли: переднюю (аденогипофиз) и заднюю (нейрогипофиз). Аденогипофиз состоит из трех типов клеток: ацидофильных, базофильных, составляющих группу хромофилов, и хромофобов. Ацидофильные (эозинофильные) клетки вырабатывают гормон роста (ГР; соматотрофы) и пролактин (лактотрофы), базофильные клетки - тиреотропный гормон (ТТГ; тиреотрофы), адренкортикотропный гормон (АКТГ; кортикотрофы), а также гонадотропины (гонадотрофы): фолликулостимулирующий (ФСГ) и лютеинизирующий (ЛГ) гормоны. Хромофобные клетки рассматривают как источник дифференциации хромофилов.

В *нейрогипофизе* оканчиваются волокна гипоталамо-гипофизарного тракта, идущие от супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Аксоны нейросекреторных клеток заканчиваются аксовазальными синапсами, по которым поступают секретируемые в ядрах гипоталамуса вазопрессин (антидиуретический гормон) и окситоцин.

Аденогипофиз - ключевой регулятор эндокринной системы. Секретируемые им гормоны (ЛГ, ФСГ, ТТГ, АКТГ) регулируют функцию периферических эндокринных желез: щитовидной, коры надпочечников и гонад. Другие гормоны (ГР, пролактин) действуют непосредственно на органы и ткани-мишени.

Гипоталамус расположен на основании мозга и ограничен спереди перекрестом зрительных нервов, сзади - мамиллярными телами, по бокам - зрительными нервами. Сверху в гипоталамическую область внедряется III желудочек мозга. Масса гипоталамуса взрослого человека около 4 г. Проводящие пути тесно связывают гипоталамус с соседними структурами головного мозга. Гипофиз и гипоталамус связаны через портальную систему.

Портальная система гипофиза включает первичную капиллярную сеть, контактирующую с терминалями аксонов аркуатного, вентромедиального и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Капилляры первичного сплетения собираются в портальные вены, идущие вдоль гипофизарной ножки в переднюю долю гипофиза, где они распадаются на вторичную капиллярную сеть. Синусоиды вторичной капиллярной сети собираются в выносящие вены, по которым кровь, обогащенная гормонами передней доли гипофиза, поступает в системный

кровоток. Известные в настоящее время гормоны гипоталамуса подразделяют на гормоны, усиливающие (релизинг-гормоны, либерины) и тормозящие (статины) выделение соответствующих тропных гормонов, при этом их роль не сводится к схеме один либерин (статин) - один гормон гипофиза. Так, тиролиберин может стимулировать продукцию ТТГ и пролактина, гонадолиберин - общий релизинг-гормон для ЛГ и ФСГ, соматостатин подавляет секрецию ГР и АКТГ.

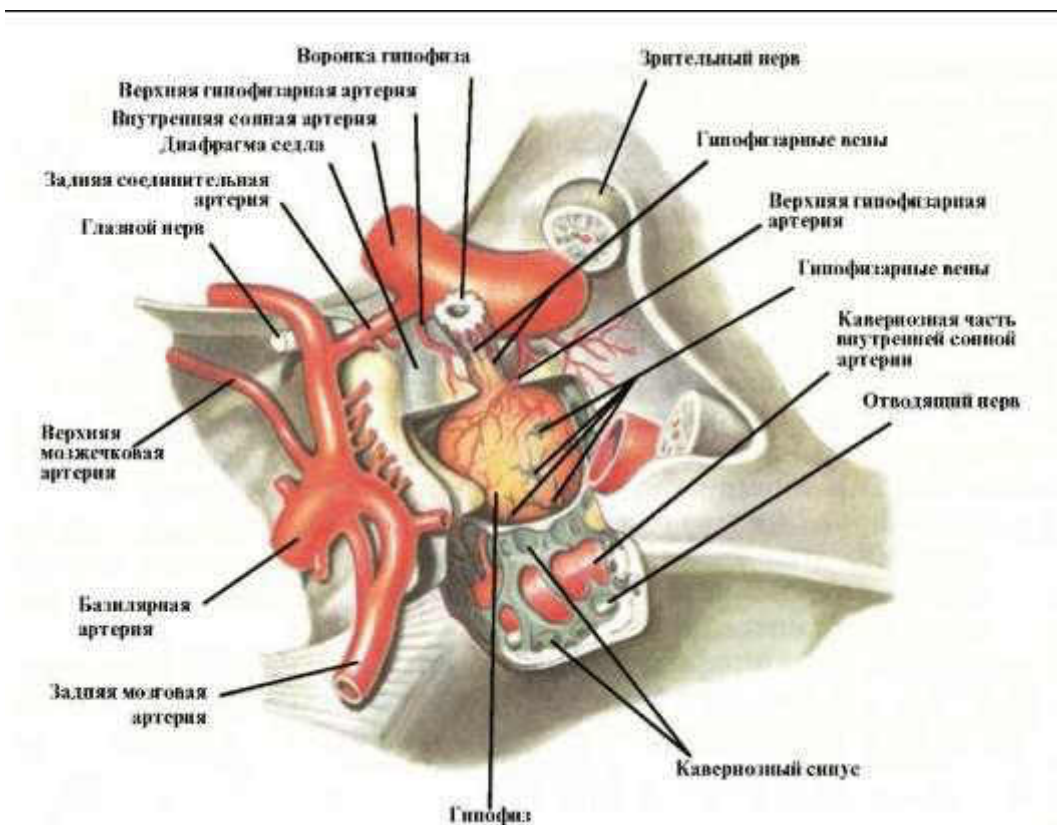


Рис. 2.1. Гипофиз (вид сверху)

Пролактин - белковый гормон, обеспечивающий лактацию. Процесс кормления грудью стимулирует секрецию пролактина. Основной ингибитор секреции пролактина - дофамин, синтезирующийся в гипоталамусе. ГР (соматотропин) - полипептидный гормон, действие которого на органы и ткани реализуется инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1), синтезирующимся в печени под влиянием ГР. Основной эффект ГР у детей и подростков - стимуляция продольного роста костей (преимущественно длинных трубчатых и в меньшей степени губчатых). Кроме того, ГР стимулирует синтез белка и задержку азота, обладает липолитическим и антинатрийуретическим действием. Введение физиологических доз ГР дает кратковременный инсулиноподобный (снижение гликемии), а затем контринсулярный эффект. Синтез и секреция ГР контролируются двумя гипоталамическими нейропептидами - релизинг-гормоном ГР (ГР-РГ; соматолиберин) и соматостатином. В течение дня уровень ГР в плазме крови сохраняется низким; пик содержания ГР отмечается после приема пищи, и его уровень прогрессивно увеличивается во время сна. У растущих детей интегральная суточная продукция ГР существенно выше, чем у взрослых.

ЛГ в яичниках стимулирует синтез андрогенов клетками теки, а в яичках регулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига. ФСГ в яичниках стимулирует рост клеток гранулезы и секрецию эстрогенов в яичках, вместе с тестостероном стимулирует сперматогенез (см. разделы 5.1, 6.1). АКТГ (кортикотропин) - стимулятор продукции кортизола и андрогенов в коре надпочечников (см. гл. 4.1). Основной функцией ТТГ является стимуляция синтеза и секреции гормонов щитовидной железы, а также трофическое воздействие на тиреоциты (см. раздел 3.1). ЛГ, ФСГ, ТТГ и хорионический гонадотропин (ХГ) состоят из одинаковой α -субъединицы и уникальной для каждого из них β -субъединицы.

Нейрогипофиз, состоящий из аксонов супраоптического и паравентрикулярного ядра гипоталамуса, - самостоятельная и во многом автономная система. На него приходится около 25% массы всего гипофиза. Вазопрессин [аргинин-вазопрессин, антидиуретический гормон (АДГ)] - белок, состоящий из девяти аминокислот. Он образуется из крупного белкового предшественника, состоящего из АДГ, нейрофизина и сигнального белка. Рецепторы АДГ находятся в дистальных извитых канальцах нефрона; их активация приводит к усилению реабсорбции воды. В физиологических условиях секреция АДГ регулируется осморцепторами гипоталамуса: гиперосмолярность плазмы крови приводит к стимуляции секреции АДГ. Другими непрямыми стимуляторами секреции АДГ служат гиповолемия и артериальная гипотензия. Помимо основной функции АДГ стимулирующе влияет на продукцию АКТГ синергично с эффектами КРГ (кортикотропин-рилизинг-гормона).

Окситоцин, как и вазопрессин, состоит из девяти аминокислот, но отличается от него двумя аминокислотными остатками. Окситоцин, воздействуя на мускулатуру матки, увеличивает силу ее сокращений, обеспечивая родовую деятельность и послеродовое сокращение матки. Стимулируя сокращение миоэпителиальных клеток альвеол молочных желез, окситоцин способствует поступлению молока в млечные протоки. Физиологические стимуляторы секреции окситоцина - растяжение половых путей женщины и кормление грудью. Физиологическое значение окситоцина у мужчин неизвестно.

2.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

2.2.1. Физикальные методы

Клиническая картина гипоталамо-гипофизарной патологии очень разнообразна, поэтому какие-либо специфические физикальные методы для обследования пациентов отсутствуют. Тем не менее, вопреки бытующим представлениям, именно данные клинической картины имеют наибольший удельный вес при постановке диагноза.

2.2.2. Лабораторные методы

Для диагностики нарушения продукции гипофизарных гормонов чаще всего используется определение базального уровня гормонов, реже различные функциональные пробы (табл. 2.1). Исследование уровня гипоталамических гормонов клинического значения в настоящее время не имеет.

2.2.3. Инструментальные методы

Таблица 2.1. Лабораторная диагностика гипоталамо-гипофизарных заболеваний

Гормон	Оценка продукции	
	Дефицит	Избыток
ГР	Тест с инсулиновой гипогликемией Исходно утром натощак оценивается базальный уровень глюкозы, ГР и кортизола. Внутривенно вводится инсулин короткого действия (по 0,1–0,2 Ед/кг). На фоне развития гипогликемии (<2,2 ммоль/л) уровень ГР в норме превышает 20 мЕд/л, кортизола — 500 нмоль/л	Уровень ИФР-1* значительно более информативен, чем базальный уровень ГР. Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ): утром натощак принимается 75 г глюкозы, уровень ГР оценивается с интервалом 30 мин на протяжении 150 мин, в норме он подавляется до уровня менее 0,5 мкГ/л
ТТГ	Сочетание сниженных базальных уровней ТТГ и свободного Т ₄ . Иногда при вторичном гипотиреозе при сниженном Т ₄ определяется нормальный ТТГ	Казуистически редкая патология (ТТГ↑, Т ₄ ↑)
ЛГ, ФСГ	Базальный уровень ЛГ, ФСГ и половых гормонов снижен	Казуистически редкая патология
АКТГ	Тест с инсулиновой гипогликемией (см. выше и гл. 4)	Пробы с дексаметазоном (см. гл. 4)
Прولاктин	В подавляющем большинстве случаев не имеет патологического значения	Базальный уровень пролактина повышен

* ИФР-1 - инсулиноподобный ростовой фактор 1.

Инструментальные методы для визуализации гипоталамо-гипофизарной области: рентгенокраниография, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Важный дополнительный метод - определение полей зрения (периметрия). Оно показано при макроаденомах гипофиза, а также после перенесенных нейрохирургических вмешательств, осложненных спаечным процессом с нарушением зрительной функции. Рентгенодиагностика интраселлярных опухолей гипофиза основана на определении размера турецкого седла. В норме его размеры таковы: сагиттальный - 12-15 мм, вертикальный - 8-9 мм (рис. 2.2).

Большие аденомы гипофиза вызывают значительное увеличение турецкого седла, расширение входа в него, истончение и укорочение клиновидных отростков, углубление дна, выпрямление, разрушение спинки седла, двуконтурность (нечеткое очертание одного или двух контуров) седла и, как правило, не вызывают диагностических трудностей (рис. 2.3). При микроаденомах

гипофиза (размер менее 10 мм), не выходящих за пределы турецкого седла, изменения на рентгенограмме чаще всего отсутствуют.

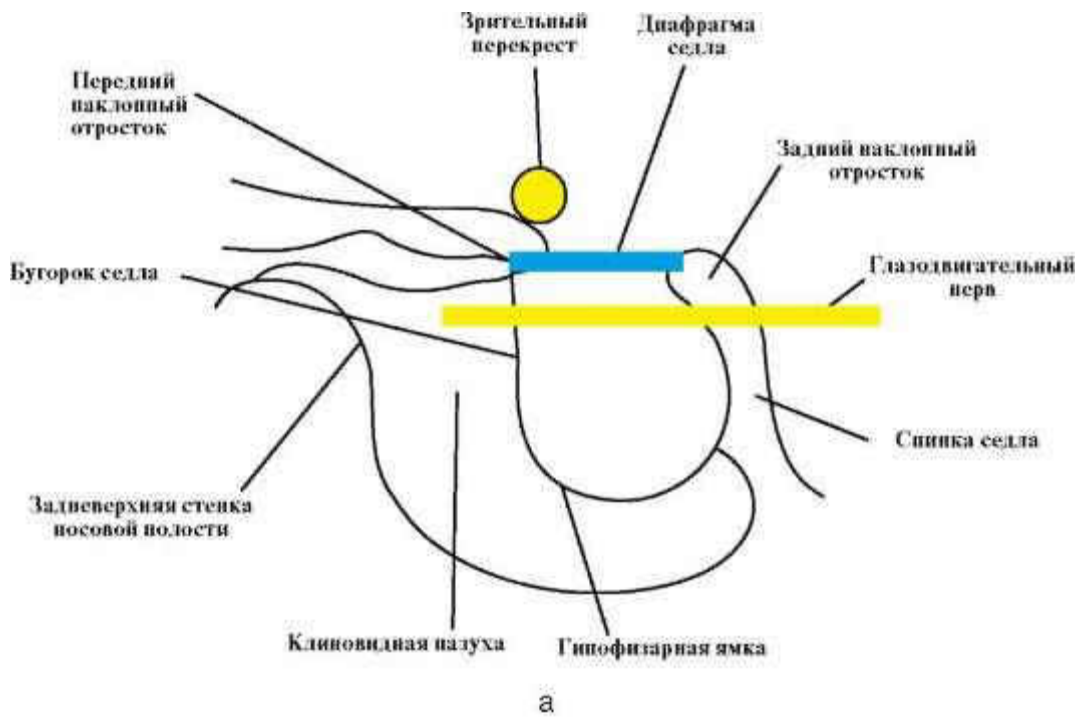


Рис. 2.2. Рентгенокраниография: а - рентгенографические ориентиры турецкого седла; б - рентгенограмма турецкого седла в норме



Рис. 2.3. Рентгенограмма черепа при макроаденоме гипофиза

Более информативный и относительно дешевый метод визуализации гипофиза - КТ. Существенно ограничивают его использование плоскостной характер изображения, помехи от костных структур, невозможность дифференцировать небольшие патологические образования, рентгенологическая плотность которых близка к плотности цереброспинальной жидкости или нормальной мозговой ткани. *Метод выбора* визуализации гипофиза и гипоталамуса, а также топической диагностики новообразований гипоталамо-гипофизарной области - МРТ. Она позволяет различить малейшие изменения структуры гипофиза, кистозный компонент опухоли, кисты, кровоизлияния и пр. Костная ткань и различные обызвествления на МРТ не определяются. Использование контрастных веществ значительно увеличивает диагностические возможности МРТ (рис. 2.4). Важное преимущество МРТ - отсутствие лучевой нагрузки и, следовательно, возможность многократного динамического обследования пациента.

2.3. ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ И ИНФИЛЬТРАТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ ОБЛАСТИ

К этой группе патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области помимо гормонально-активных опухолей относятся гормонально-неактивные аденомы, краниофарингиома, редко встречающиеся инфильтративные заболевания, такие как гистиоцитоз Х, саркоидоз, а также такие объемные образования, как кисты, гемангиомы,

ганглионевриномы, гамартомы и др. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (ГНАГ) протекают без клинических проявлений гиперсекреции гипофизарных гормонов. Объединение этих отличающихся по этиологии процессов продиктовано тем, что они вызывают сходные клинические проявления и синдромы (табл. 2.2).

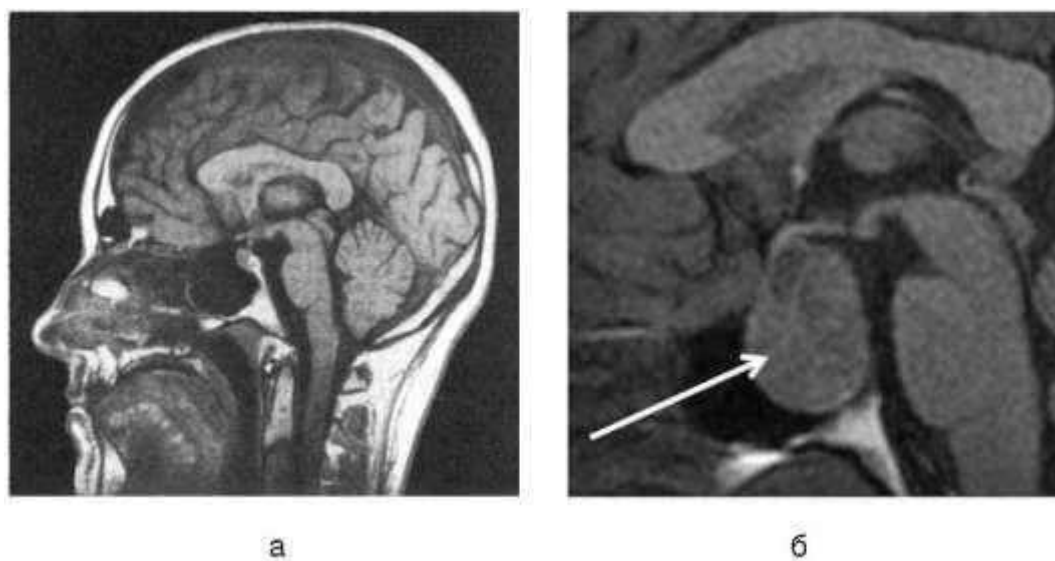


Рис. 2.4. Магнитно-резонансная томография гипоталамо-гипофизарной области: а - норма (фронтальная проекция); б - макроаденома гипофиза (сагиттальная проекция указана стрелкой)

Этиология

В настоящее время развитие как ГНАГ, так и других аденом гипофиза связывают с моноклональными соматическими мутациями. В качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмиттеров. Многие ГНАГ клинически не проявляются гиперпродукцией какого-либо гормона, но на самом деле могут продуцировать гликопротеидные гормоны (гонадотропины, α -субъединицу гликопротеидных гормонов), выявляемые при иммуногистохимическом исследовании удаленной опухоли. На ГНАГ приходится 85% опухолей, продуцирующих гонадотропины, нуль-клеточные аденомы и онкоцитомы. Характер роста ГНАГ варьирует от весьма медленного, замершего на стадии микроаденомы, до бурного, с быстрым прогрессированием гипофизарной недостаточности и неврологических симптомов.

Таблица 2.2. Гормонально-неактивные объемные образования и инфильтративные процессы гипоталамо-гипофизарной области

Этиология	Соматическая мутация — для ГНАГ. Для краниофарингиомы — нарушение эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке
Патогенез	Деструктивный процесс в гипоталамо-гипофизарной области с формированием той или иной выраженности дефицита продукции гормонов гипофиза в сочетании с неврологическими симптомами
Эпидемиология	На долю ГНАГ приходится 25% всех аденом гипофиза (70% всех супраселлярных аденом гипофиза). По данным аутопсий, распространенность микроинциденталом гипофиза достигает 10–25%. ГНАГ с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин, чаще в возрасте старше 50 лет. Распространенность краниофарингиом — 0,065 на 1 тыс. населения. В 50% случаев выявляются до 16 лет
Основные клинические проявления	При инциденталом гипофиза отсутствуют. Аденогипофизарная недостаточность, несахарный диабет, гиперпролактинемия, неврологические симптомы (хиазмальный синдром, паралич черепных нервов)
Диагностика	МРТ головного мозга, гормональное подтверждение дефицита тропных гормонов гипофиза
Дифференциальная диагностика	ГНАГ необходимо дифференцировать от гормонально-активных аденом гипофиза, прежде всего пролактином
Лечение	Хирургическое + заместительная терапия гипофизарной недостаточности. При случайно выявленных ГНАГ небольшого размера, при отсутствии гипофизарной недостаточности и неврологических симптомах — МРТ в динамике
Прогноз	Подавляющее большинство случайно выявленных ГНАГ (инциденталом гипофиза) не приобретают клинического значения. После операций по поводу крупных ГНАГ и краниофарингиом в большинстве случаев удается ликвидировать неврологические симптомы, но той или иной выраженности гипофизарная недостаточность, как правило, сохраняется. При отсутствии лечения объем ГНАГ удваивается в среднем за 5 лет. При краниофарингиоме прогноз неблагоприятный: часто рецидивирует, смертность превышает популяционную в 5 раз

Краниофарингиома - гипоталамическая опухоль, происходящая из остатков кармана Ратке (эпителиальное выпячивание задней стенки глотки зародыша, служащее зачатком аденогипофиза). Развитие опухоли вызвано нарушением эмбриональной дифференцировки клеток кармана Ратке. Опухоль может локализоваться в гипоталамусе, III желудочке, турецком седле и чаще имеет кистозное строение. Краниофарингиомы гормонально неактивны, в основе клинических проявлений опухоли лежит механическое сдавление окружающих структур головного мозга. Для краниофарингиом характерны образование кист и кальцификация. В 50% случаев краниофарингиомы выявляются в детском возрасте (до 16 лет).

Среди опухолей гипоталамической области, помимо краниофарингиомы, встречаются глиомы, гемангиомы, дисгерминомы, гамартомы, ганглионевриномы, эпендимомы, медуллобластомы, липомы, нейробластомы, лимфомы, плазмоцитомы, коллоидные и дермоидные кисты, саркомы. Вовлечение в патологический процесс гипоталамуса возможно при диссеминированном

специфическом или неспецифическом инфекционном процессе, а также при диссеминации системных заболеваний.

Патогенез

Патогенез ГНАГ и инфильтративной патологии гипоталамо-гипофизарной области определяется скоростью и распространенностью деструктивного процесса, а также возрастом, в котором развивается то или иное заболевание. При этом в результате роста опухоли и деструкции гипоталамо-гипофизарных структур могут развиваться несколько типичных синдромов, выраженность и набор которых у отдельных пациентов значительно варьирует.

- *Аденогипофизарная недостаточность* (см. раздел 2.6). Выраженность может варьировать, начиная от выпадения одной функции (дефицит гормона роста или гонадотропинов) до пангипопитуитаризма.
- *Несахарный диабет* (см. раздел 2.7). При низком повреждении ножки гипофиза сохраняется секреция вазопрессина аксонами срединного возвышения и несахарный диабет не развивается. При деструктивном процессе в области гипоталамуса или при высоком повреждении ножки гипофиза продукция вазопрессина снижается.
- *Гиперпролактинемия* (см. раздел 2.4). Наиболее частый гормональный феномен при ГНАГ - различной выраженности гиперпролактинемия. Ее причина при сдавлении ножки гипофиза опухолью или при инфильтративном процессе - прекращение поступления дофамина, подавляющего продукцию пролактина. Повышение уровня пролактина при ГНАГ обозначается термином псевдо-пролактинома. Наряду с гиперпролактинемией полное сдавление или деструкция ножки гипофиза сопровождается дефицитом всех остальных гормонов аденогипофиза (ЛГ, ФСГ, ГР, ТТГ, АКТГ). Указанный феномен известен под названием синдром изолированного гипофиза.
- *Хиазмальный синдром* (битемпоральная гемианопсия) обусловлен сдавлением крупной аденомой гипофиза перекреста зрительных нервов (рис. 2.5).

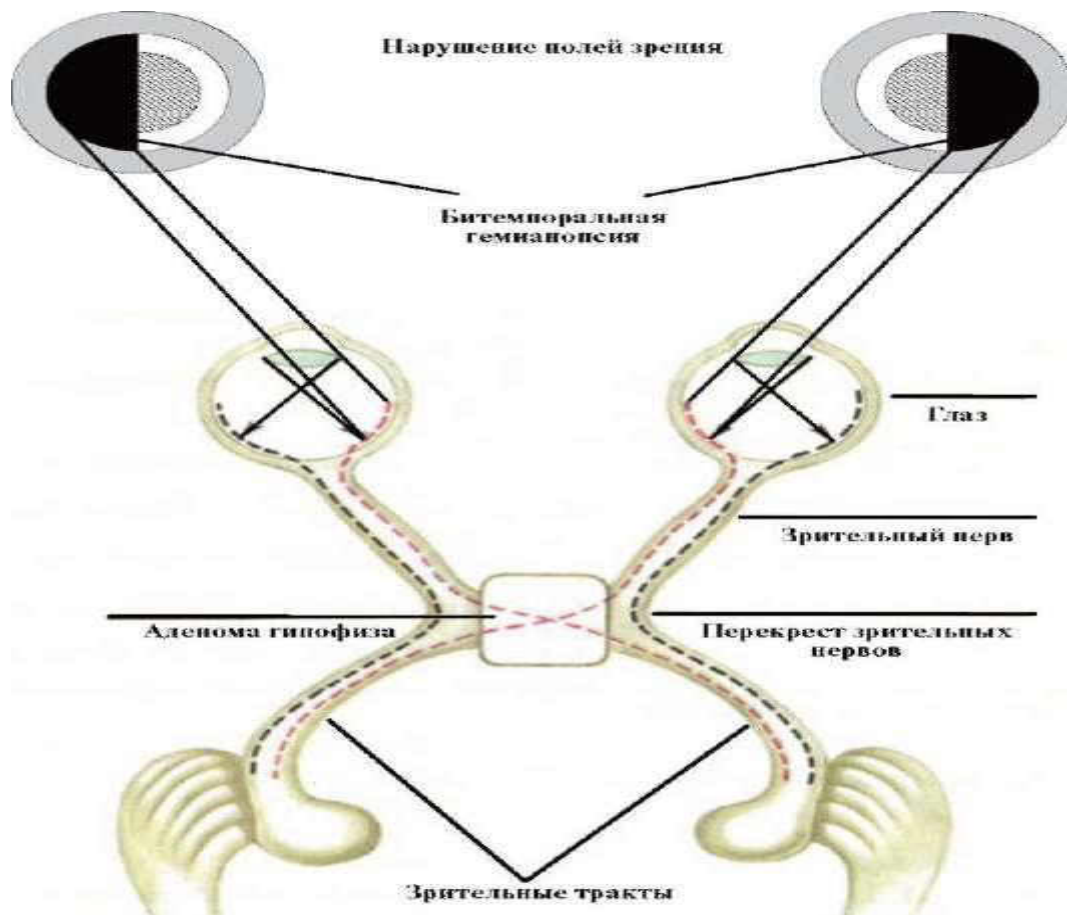


Рис. 2.5. Формирование хиазмального синдрома (битемпоральная гемианопсия) при экстраселлярном росте аденомы гипофиза

Эпидемиология

На долю ГНАГ приходится 25% всех аденом гипофиза (самая частая аденома гипофиза); среди опухолей с супраселлярной локализацией 70% всех аденом - ГНАГ. По аутопсийным данным, распространенность микроинсиденталом гипофиза достигает 10-25%. Частота новых случаев клинически значимых ГНАГ ориентировочно составляет 6 случаев на 1 млн населения в год.

Краниофарингиома - редкое заболевание, но самая частая супраселлярная опухоль у детей (5-10% опухолей головного мозга у детей).

Гемангиомы с поражением гипоталамуса выявляются в перинатальном периоде и до 2 лет.

Дисгерминома и гамартома обычно диагностируются в возрасте от 2 до 25 лет. В возрасте от 10 до 25 лет могут появиться дермоидные опухоли, липомы, нейробластомы. Время манифестации глиомы достаточно длительное - от периода новорожденности до 50 лет.

Клинические проявления

Определяются набором и выраженностью упомянутых выше синдромов.

- Аденогипофизарная недостаточность. Наиболее частый и ранний симптом у женщин - нарушение менструального цикла вплоть до аменореи. Это заставляет женщин обращаться к

гинекологу, что позволяет устанавливать диагноз на относительно более ранних стадиях опухолевого процесса, чем у мужчин, которые не склонны обращаться за медицинской помощью при появлении эректильной дисфункции. Реже на первый план выступают другие проявления гипофизарной недостаточности: прогрессирующая общая слабость и артериальная гипотония как проявления вторичного гипокортицизма и гипотиреоза. В ряде случаев наблюдается развернутая клиническая картина пангипопитуитаризма (см. раздел 2.6). При развитии ГНАГ, краниофарингиомы или другого деструктивного процесса гипоталамо-гипофизарной области в детском возрасте, как правило, происходит задержка полового и физического развития (задержка роста, отсутствие пубертата).

- Несахарный диабет. Клинически проявляется выраженной полиурией (без глюкозурии) и полидипсией (см. раздел 2.7). Нарушение водного обмена может иметь трехфазный характер: вначале остро развивается полиурия, затем примерно на 7-10-й день у молодых пациентов следует фаза нормального водного обмена и, наконец, развивается стойкий несахарный диабет. Эта триада объясняется тем, что вначале остро утрачивается поступление АДГ в заднюю долю гипофиза, затем происходит ее аутолиз с выделением гормонов в кровотоки и, наконец, наступает полное прекращение поступления в кровь АДГ. Степень полиурии тем ниже, чем ниже уровень кортизола. По мере снижения продукции АКТГ (в рамках прогрессирующего гипопитуитаризма) уменьшается и выраженность полиурии (*синдром Ханна*). Это связано с антагонистическим взаимодействием кортизола и АДГ.

- Гиперпролактинемия. Обычно протекает бессимптомно, но ряд проявлений (аменорея) может быть обусловлен как повышением продукции пролактина, так и гипогонадотропным гипогонадизмом.

- Неврологические симптомы: хиазмальный синдром (при ГНАГ в 75% случаев - битемпоральная гемианопсия, в 15% случаев - квадрианопсия), паралич черепных нервов, головная боль, тошнота, рвота.

Диагностика

МРТ гипофиза у пациентов с соответствующими клиническими проявлениями при отсутствии данных о гиперпродукции гипофизарных гормонов. При ГНАГ, продуцирующих гонадотропины, их уровень в крови повышен лишь в 35% случаев. У мужчин диагноз подтверждается обнаружением повышенного ФСГ в сочетании с аденомой гипофиза, у женщин, особенно в постменопаузе, диагностика затруднена и так повышенным уровнем ФСГ, но характерно повышение уровня ФСГ в сочетании со сниженным ЛГ. Для ГНАГ характерно повышение в крови уровня свободной α-субъединицы гликопротеидных гормонов.

Обычно к моменту установления диагноза ГНАГ имеют значительные размеры и выраженные нейроофтальмологические проявления. При краниофарингиоме в 80% случаев рентгенография выявляет кальцинаты. При гормональном исследовании определяется дефицит тропных гормонов гипофиза (см. табл. 2.1.), гиперпролактинемия (как правило, легкая или умеренная).

Дифференциальная диагностика

При гиперпролактинемии необходима дифференциальная диагностика ГНАГ с пролактиномой, что имеет принципиальное клиническое значение, поскольку в последнем случае пациенту показано лишь консервативное лечение дофаминомиметиками. Быстрый рост опухоли и небольшое (до 200 мкг/л) увеличение уровня пролактина более характерны для гормонально-неактивной аденомы. В качестве маркера ГНАГ предлагается исследование уровней хромогранинов и секретогранина, а также р-ХГЧ и свободной α -субъединицы гликопротеидных гормонов. Краниофарингиому необходимо дифференцировать от других заболеваний, протекающих с задержкой полового и физического развития и гипопитуитаризмом, а также от других опухолей гипофиза и головного мозга. Опухолевые процессы гипоталамо-гипофизарной области нередко приходится дифференцировать от системных и генетических поражений.

Лечение

Хирургическое лечение (удаление опухоли) при ГНАГ показано при макроаденомах супраселлярной локализации, а также при неврологических симптомах (хиазмальный синдром) и гипофизарной недостаточности, при этом в большинстве случаев возможен трансфеноидальный доступ. Кроме того, хирургическое лечение показано в большинстве случаев краниофарингиом. Большинство ГНАГ и краниофарингиом радиорезистентны, но адьювантная радиотерапия снижает риск рецидива при краниофарингиомах. Медикаментозная терапия при ГНАГ, как правило, не эффективна, хотя описаны случаи замедления роста опухоли при назначении агонистов дофамина и аналогов соматостатина.

При парциальном и тотальном гипопитуитаризме показана заместительная гормонотерапия (см. раздел 2.6). При *случайно выявленных ГНАГ* (инциденталомы) и отсутствии данных о гормональной активности показано динамическое наблюдение: при образованиях менее 10 мм МРТ через 1, 2 и 5 лет, при образованиях более 10 мм - через 6 мес, а далее через 1, 2 и 5 лет.

Прогноз

Зрительная функция восстанавливается в большинстве случаев после операций по поводу крупных ГНАГ и краниофарингиом. Полное восстановление функции аденогипофиза после операций по поводу гормонально-неактивных макроаденом и крупных краниофарингиом наблюдается только в 10% случаев, поэтому большая часть пациентов после операции продолжает получать заместительную терапию. Для краниофарингиомы характерны рецидивы

после удаления первичной опухоли. Большинство случайно выявленных гормонально-неактивных микроаденом (инциденталом) характеризуются постоянством размеров или очень медленным ростом; они весьма редко приобретают клиническое значение с развитием гипофизарной недостаточности, гиперпролактинемии или неврологических симптомов. Прогностически неблагоприятны при ГНАГ молодой возраст манифестации, инвазия опухоли в кавернозные синусы, послеоперационный супраселлярный рост, а также атипичное гистологическое сравнение (повышенный митотический индекс, макронуклеолы).

2.4. ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЧЕСКИЙ

ГИПОГОНАДИЗМ

Гиперпролактинемический гипогонадизм (ГГ) - клинический синдром, обусловленный избытком продукции пролактина, проявляющийся гипогонадизмом в сочетании с патологическим отделяемым из молочных желез (необязательный признак; табл. 2.3). Понятия (гиперпролактинемия) и «ГГ» - не синонимы. Гиперпролактинемия (повышение сывороточного уровня пролактина) подразделяется на физиологическую (при беременности, лактации, у новорожденных), бессимптомную (биохимическую) и патологическую.

Таблица 2.3. Гиперпролактинемический гипогонадизм

Этиология	<i>Самостоятельное заболевание:</i> микропролактинома, макропролактинома, идиопатический ГГ <i>В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями</i> гормонально-неактивные аденомы, синдром «пустого» турецкого седла и пр. <i>Симптоматический ГГ:</i> медикаментозный, первичный гипотиреоз, почечная недостаточность
Патогенез	Блокада пролактином циклического выделения гонадолиберина, ЛГ, ФСГ, гиполютениновая дисфункция яичников, ановуляция, гипостроения
Эпидемиология	Пролактинома — самая частая гормонально-активная аденома гипофиза. Микропролактиномы чаще встречаются у женщин; макропролактиномы — с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8% женщин с олигоменореей
Основные клинические проявления	Нарушения менструального цикла, бесплодие, патологическая галакторея, снижение либидо, эректильная дисфункция, при макроаденомах, хиазмальный синдром, легкий гирсутизм, депрессивные расстройства
Диагностика	Подтверждение гиперпролактинемии Исключение симптоматических форм ГГ МРТ головного мозга
Дифференциальная диагностика	Другие аденомы гипофиза, макропролактинемия, соматическая патология (почечная недостаточность и пр.), физиологическая галакторея, нервно-рефлекторная галакторея
Лечение	Агонисты дофамина (бромкриптин, каберголин); в относительно редких случаях резистентности — хирургическое
Прогноз	Благоприятный; агонисты дофамина весьма эффективны даже при макропролактиномах с хиазмальным синдромом

Этиология

Этиологическая классификация ГГ представлена в табл. 2.4. Он может быть самостоятельным заболеванием, а также результатом другой гипоталамо-гипофизарной патологии или носить симптоматический характер.

Таблица 2.4. Этиология гиперпролактинемического гипогонадизма

Самостоятельное заболевание	Микропролактинома Макропролактинома Идиопатический ГГ
В сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями	Соматотропиномы, соматотропиномы, кортикотропиномы Синдром «пустого» турецкого седла Гормонально-неактивные аденомы гипофиза Объемные образования супраселлярной области (краниофарингиомы, глиомы, эктопические пинеаломы, менингиомы и т.д.) Инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области (гистиоцитоз X, саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит)
Симптоматический ГГ	Патология периферических эндокринных желез: – первичный гипотиреоз – поликистоз яичников – врожденная дисфункция коры надпочечников Прием медикаментов с антидофаминомиметической активностью (метоклопрамид, нейролептики, антидепрессанты, метилдофа, оменпрозол, зидовудин и др.), наркотических веществ Печеночная и почечная недостаточность Внегипофизарная продукция пролактина

Ранее преобладала концепция, рассматривавшая *идиопатические формы ГГ* (аденома отсутствует), *микропролактиномы* и *макропролактиномы* как стадии единого процесса, при котором снижение или отсутствие ингибирующего влияния гипоталамуса на секрецию пролактина приводит сначала к гиперплазии лактотрофов, а затем к формированию микро- и макроаденом гипофиза. В настоящее время доминирует гипотеза первично-гипофизарного поражения (аденомы), которое возникает вследствие соматической мутации; конкретная мутация до настоящего времени не идентифицирована. Пролактиномы встречаются у 20% пациентов с синдромом МЭН-1 (см. раздел 10.2.1).

Этиология идиопатического ГГ, при котором отсутствует аденома гипофиза и/или другие видимые причины повышения уровня пролактина, неизвестна.

Причиной развития гиперпролактинемии и ГГ *в сочетании с другими гипоталамо-гипофизарными заболеваниями* обычно бывает нарушение анатомических взаимоотношений гипофиза и гипоталамуса со сдавливанием ножки гипофиза, что приводит к нарушению поступления в него дофамина, ингибирующего продукцию пролактина. Снижение продукции дофамина по любым причинам, начиная от приема ряда медикаментов и заканчивая многими

соматическими и эндокринными заболеваниями, может обусловить развитие *симптоматического ГГ* и *гиперпролактинемии*.

Пролактин циркулирует в различных молекулярных формах, при этом пролактин с большей, чем в норме (23 кДа), молекулярной массой (макропролактин, или big-пролактин) не обладает биологической активностью. Это либо комплекс пролактин-антитело к пролактину, либо димер/тетрамер пролактина. *Макропролактинемия*, с которой связано 10% случаев повышения уровня пролактина (псевдогиперпролактинемия, бессимптомная, или биохимическая, гиперпролактинемия), не сопровождается клиническими проявлениями, не требует лечения и обычно выявляется случайно.

Патогенез

В основе патогенеза ГГ лежит гиперсекреция пролактина; он блокирует циклическое выделение гонадолиберина, что приводит к снижению цикличности выделения ЛГ, ФСГ, гиполютеиновой дисфункции яичников, ановуляции, гипоэстрогении. Ряд симптомов обусловлен экстрагенитальным действием пролактина: увеличение конверсии углеводов в жиры способствует ожирению; стимуляция продукции дегидроэпиандростерона надпочечниками ведет к развитию «мягкой» гиперандрогении, и, наконец, гиперпролактинемия способствует формированию синдрома остеопении, влияя на обмен витамина D, усугубляемый дефицитом эстрогенов. Пролактин вызывает лактацию и понижает либидо. Развивающийся на фоне гиперпролактинемии дефицит эстрогенов приводит к диспареунии и способствует ожирению.

Эпидемиология

Пролактинома - наиболее частая (40%) гормонально-активная аденома гипофиза. Аутопсийные исследования обнаружили микропролактиномы у 10% умерших. Пролактиномы в 90% случаев - микроаденомы и значительно чаще встречаются у женщин. Макропролактиномы встречаются с одинаковой частотой у лиц обоего пола. Суммарно патологическая и биохимическая гиперпролактинемия встречается не реже чем в 1 случае на 500 человек взрослого населения. Гиперпролактинемия обнаруживается примерно у 8% женщин с олигоменореей. Средний возраст женщин при дебюте заболевания - 25-30 лет, мужчин - 45-50 лет.

Клинические проявления

Клиническая картина значительно варьирует от бессимптомного течения, даже в случае значительного повышения уровня пролактина, до развернутой картины (аменорея, галакторея, бесплодие). Наиболее частые симптомы ГГ следующие.

- Нарушения менструального цикла варьируют от опсоолигоменореи до аменореи, чаще вторичной.

- Бесплодие (как первичное, так и вторичное) - одна из основных жалоб при ГГ, а устранение бесплодия для многих женщин бывает основной целью лечения. У заболевших в допубертатном периоде могут отмечаться гипоплазия клитора, малых половых губ и матки.
- Патологическая галакторея редко бывает первым симптомом ГГ (не более чем в 20% случаев). Ее выраженность варьирует от обильной и спонтанной до единичных капель при сильном надавливании. Фиброзно-кистозная мастопатия и рак молочной железы у пациенток с ГГ встречаются не чаще, чем в общей популяции. Типична жировая инволюция молочной железы, не соответствующая возрасту.
- Снижение либидо, аноргазмия, фригидность, сухость во влагалище есть у большинства пациенток, но эти жалобы редкие.
- Эректильная дисфункция - основная жалоба у мужчин; может выявляться олигоспермия; гинекомастия и галакторея встречаются крайне редко.
- Неврологические симптомы при макроаденомах: хиазмальный синдром, головные боли, паралич черепных нервов.
- Прочие возможные симптомы: избыток массы тела или ожирение (около 80% пациенток), избыточный рост волос на лице, вокруг сосков и по белой линии живота (25% пациенток), депрессивные расстройства.

Диагностика

- Подтверждение гиперпролактинемии при гормональном исследовании у пациента с соответствующими клиническими проявлениями. Однократное обнаружение в крови повышенного уровня пролактина еще не позволяет установить диагноз ГГ. Сам по себе уровень пролактина может косвенно свидетельствовать о генезе ГГ.
- При уровне пролактина менее 2000 мЕд/л речь, как правило, идет об идиопатическом или медикаментозном ГГ, о ГНАГ, макропролактинемии, либо о микропролактинеме.
- При уровне пролактина более 4000 мЕд/л чаще всего выявляется макропролактинома.
- Исключение симптоматических форм ГГ (определение функционального состояния щитовидной железы, исключение синдрома поликистозных яичников, печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний).
- МРТ головного мозга с целью визуализации аденомы или установления идиопатического характера ГГ.

Дифференциальная диагностика

- Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (см. раздел 2.3) и синдром «пустого» турецкого седла (см. раздел 2.8). При ГНАГ уровень пролактина, как правило, повышен лишь умеренно (псевдопролактинома). Кроме того, такие аденомы не уменьшаются на фоне терапии дофаминомиметиками.
- Гормонально-активные опухоли гипофиза (соматотропинома, пролактосоматотропинома).
- Симптоматическая гиперпролактинемия (первичный гипотиреоз, употребление наркотических веществ и пр.).
- Макропролактинемия можно заподозрить по отсутствию специфической клинической картины и подтвердить с помощью определения макропролактина в крови.
- Соматическая патология (почечная недостаточность и пр.).
- Физиологическая галакторея (может сохраняться до 2-3 лет после рождения ребенка и окончания грудного вскармливания).
- Нервно-рефлекторная галакторея и гиперпролактинемия (астено-невротическое расстройство с элементами канцерофобии, при котором пациентки постоянно проверяют наличие отделяемого из молочных желез и самопальпацией рефлекторно поддерживают галакторею).

Лечение

• Медикаментозная терапия агонистами дофамина показана при микро- и макропролактиномах, а также при идиопатическом ГГ. Стимулируя гипофизарные дофаминергические рецепторы, они блокируют синтез и выделение пролактина, уменьшают частоту митозов в лактотрофах, ингибируют рост пролактинсекретирующих аденом гипофиза. Нормализация секреции пролактина у большинства пациенток приводит к восстановлению циклической активности гипоталамуса, повышению продукции гонадотропных гормонов, восстановлению двухфазного менструального цикла и фертильности. Кроме того, происходит значительное уменьшение размера истинных пролактином, в связи с чем медикаментозная терапия весьма эффективна и при макропролактиномах даже с хиазмальным синдромом и другими неврологическими симптомами. При лечении бесплодия дофаминомиметики (бромкриптин или каберголин) отменяют после наступления беременности. При отсутствии лечения во время беременности происходит увеличение размера только 2% микропролактином и 25% макропролактином, поэтому показано проведение оценки полей зрения в динамике. Уровень пролактина во время беременности в норме повышается и не отражает состояние опухоли.

Бромкриптин - первый препарат из этой группы, его отличает неселективность действия на рецепторы дофамина и короткий период полувыведения. Применяют, начиная с дозы 1,25 мг 1-3 раза в сутки во время еды с дальнейшим увеличением дозы до 2,5 мг 2-4 раза в сутки.

Однократная доза бромокриптина ингибирует секрецию пролактина в среднем на 12 ч. Побочные явления (тошнота, ортостатическая гипотензия, запоры) обычно кратковременны и исчезают при уменьшении дозы.

Каберголин - селективный агонист дофаминовых D₂-рецепторов; вызывает значительно более длительное и эффективное подавление продукции пролактина, в связи с чем, может приниматься 1-2 раза в неделю в дозе 0,25-2,0 мг (при необходимости до 4,0 мг и более).

- Хирургическое лечение показано в редких случаях - при резистентных к дофаминомиметикам макропролактиномах. Зачастую такие аденомы, по данным иммуногистохимического исследования, не истинные пролактиномы, а ГНАГ или смешанные опухоли. Резистентны к лечению бромокриптином около 24%, а каберголином - около 10% пролактином.

Прогноз

При истинных микро- и макропролактиномах терапия дофаминомиметиками эффективна в подавляющем большинстве случаев, как в плане уменьшения размеров опухоли, так и в плане нормализации уровня пролактина и фертильности. Более 90% микропролактином даже без лечения со временем не увеличиваются в размере. Длительные (более 5 лет) ремиссии после прекращения лечения наблюдаются у 5-10% пациенток. После наступления менопаузы самопроизвольная ремиссия гиперпролактинемии наступает у трети пациенток. Нередко ремиссия развивается после родов.

2.5. АКРОМЕГАЛИЯ И ГИГАНТИЗМ

Акромегалия и гигантизм - тяжелые хронические нейроэндокринные заболевания, возникающие вследствие избыточной продукции ГР аденомой гипофиза (соматотропиномой). Эти два заболевания - возрастные вариации одного патологического процесса, клинические проявления которого определяются степенью завершенности остеогенеза (табл. 2.5).

Этиология

При акромегалии секретирующие ГР аденомы гипофиза выявляются в 98% случаев, при этом более чем в 65% случаев речь идет о макроаденомах. Большая часть аденом при акромегалии продуцирует только ГР, в то время как в 25-30% случаев помимо ГР еще и пролактин (пролактосоматропинома). Эктопическая продукция ГР опухолями островков поджелудочной железы или лимфомами встречается очень редко - менее чем в 1% случаев акромегалии. Казуистически редко встречается гиперпродукция релизинг-гормона ГР опухолями гипоталамуса (ганглионейрома) или периферическими нейроэндокринными опухолями.

По своему происхождению соматотропиномы - моноклональные опухоли, развивающиеся в результате соматической мутации соматотрофов. В 40% случаев соматотропиномой может быть

выявлена мутация Gsp-белка, обеспечивающего димеризацию α - и β -субъединиц G-белков, результат которой - активация рецепторов соматолиберина [рилизинг-гормон (ГР, ГР-РГ)]. Такие опухоли чаще бывают микроаденомами. Соматотропинома может быть составной частью синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) (см. раздел 9.2.1).

Патогенез

Изменения в органах при акромегалии сводятся к их истинной гипертрофии и гиперплазии (спланхномегалии), что связано с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей. Увеличены паренхима и строма всех внутренних органов: легких, сердца, печени, поджелудочной железы, кишечника, селезенки и т.д. С прогрессированием заболевания и пролиферацией соединительной ткани во всех органах происходят склеротические изменения, сопровождаемые прогрессирующим развитием их недостаточности. Параллельно повышается риск развития доброкачественных и злокачественных новообразований во всех тканях и органах, включая и эндокринные. У детей и подростков с незакончившимся ростом хроническая гиперпродукция ГР проявляется гигантизмом, характеризующимся чрезмерным, превышающим физиологические границы, сравнительно пропорциональным эпифизарным и периостальным ростом костей, увеличением мягких тканей и органов. У взрослых, поскольку после окостенения эпифизарных хрящей дальнейший рост невозможен, развивается акромегалия (от греч. *akron* - конечность и *megas, megalu* - высокий, длинный). При этом также отмечается ускоренный рост тела, но не в длину, а в ширину за счет мягких тканей, что проявляется диспропорциональным периостальным ростом костей скелета, увеличением массы внутренних органов и характерным нарушением обмена веществ.

Таблица 2.5. Акромегалия

Этиология	Аденома гипофиза, в 98% случаев секретирующая ГР
Патогенез	Гипертрофия и гиперплазия внутренних органов, связанные с преимущественным разрастанием мезенхимальных тканей и последующими дистрофическими изменениями. Диспропорциональный периостальный рост костей скелета. Нарушение углеводного обмена
Эпидемиология	Распространенность — 40–60 случаев на 1 млн населения, частота новых случаев — 3–4 на 1 млн населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40–60 лет
Основные клинические проявления	Характерные изменения внешности, потливость, артралгии, спланхномегалия с органной недостаточностью, головные боли, синдром ночного апноэ, гипофизарная недостаточность, хиазмальный синдром, сахарный диабет, доброкачественные и злокачественные опухоли (полипоз кишечника), многоузловой зоб и др.
Диагностика	Базальный уровень ГР, уровень ГР в оральном глюкозотолерантном тесте, уровень ИФР-1
Дифференциальная диагностика	Тяжелый гипотиреоз, болезнь Педжета, индивидуальные особенности внешности
Лечение	Хирургическое (аденомэктомия), аналоги соматостатина, блокаторы рецепторов ГР, лучевая терапия
Прогноз	Смертность при акромегалии в 2–4 раза выше, чем среди населения в целом

Эпидемиология

Распространенность акромегалии составляет около 40-60 случаев на 1 млн населения, частота новых случаев - 3-4 на 1 млн населения в год. Встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 40-60 лет. Гигантизм - казуистически редкая патология.

Клинические проявления

Акромегалия характеризуется постепенным началом и торпидным течением с медленным нарастанием клинических проявлений и изменением внешности. При анализе динамики внешности по фотографиям было показано, что диагноз акромегалии обычно устанавливается через 7-10 лет после появления у пациента акромегалоидных черт. Основные симптомы следующие.

- Изменения внешности весьма характерны и в подавляющем большинстве случаев позволяют заподозрить акромегалию. Огрубение черт лица связано с увеличением надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти. Отмечается гипертрофия мягких тканей лица: носа, губ, ушей. Увеличение нижней челюсти ведет к изменению прикуса (прогнатизм) за счет расхождения межзубных промежутков (диастема). Язык увеличен (макроглоссия), на нем часто видны отпечатки зубов. Изменение внешности развивается медленно, так что пациент сам этого не замечает (рис. 2.6). Кроме того, происходит увеличение кистей и стоп (пациенты часто указывают на увеличение размера обуви, порой значительное) (рис. 2.7). При гигантизме, в отличие от акромегалии, происходит увеличение линейного роста.
- Выраженная гипертрофия хрящевой ткани суставов обуславливает артралгии. Увеличение количества и повышение функциональной активности потовых желез ведут к значительной потливости (при осмотре можно иногда видеть ручейки пота, стекающие по телу больного), которая отмечается у 80% пациентов. Активация и гипертрофия сальных желез, утолщение кожи приводят к ее характерному виду (плотная, утолщенная, с глубокими складками, более выраженными на волосистой части головы).
- Спланхномегалия с последующим развитием органной недостаточности. Влияние ГР на мышцы и внутренние органы на начальных этапах заболевания малозаметно, а порой, особенно у спортсменов и лиц физического труда, воспринимается позитивно, поскольку увеличиваются работоспособность и физическая активность, но по мере прогрессирования заболевания мышечные волокна дегенерируют, обуславливая нарастающую слабость, прогрессирующее снижение работоспособности. Некомпенсированная длительная гиперпродукция ГР ведет к развитию концентрической гипертрофии миокарда, которая сменяется гипертрофической миокардиодистрофией. В запущенных случаях заболевания она переходит в дилатационную,

что ведет к прогрессирующей сердечной недостаточности и гибели больных. У 40% пациентов с акромегалией выявляется артериальная гипертензия.

- Головные боли, связанные с деструкцией турецкого седла и его диафрагмы, а также с внутричерепной гипертензией.



Рис. 2.6. Динамика изменения внешности пациента с акромегалией (а - 1972 г.; б - 1979 г.; в - 1991 г.)



Рис. 2.7. Увеличение кисти, утолщение пальцев при акромегалии (слева кисть здорового человека)

- Синдром ночного апноэ развивается более чем у 50% пациентов с акромегалией. Это вызвано разрастанием мягких тканей верхних дыхательных путей и поражением дыхательных центров.
- Гипофизарная недостаточность, вызванная разрушением и сдавлением гипофиза опухолью. Репродуктивные расстройства (нарушения менструального цикла, эректильная дисфункция) помимо нарушения продукции гонадотропинов часто связаны с гиперпролактинемией, которая, в свою очередь, может быть связана с сопутствующей гиперпродукцией пролактина опухолью (пролактосоматотропинома) либо со сдавлением ножки гипофиза.
- Хиазмальный синдром.

- Симптоматический сахарный диабет - 20%, нарушенная толерантность к глюкозе - 40%.
- Развитие доброкачественных и злокачественных опухолей различной локализации вследствие хронической гиперпродукции ростовых факторов (ИФР-1 и др.). При акромегалии часто выявляются узловой или диффузный зоб, аденоматозная гиперплазия надпочечников, фиброзно-кистозная мастопатия, миома матки, поликистоз яичников, полипоз кишечника. Полипы кишечника встречаются в 20-50% случаев, кишечные аденокарциномы - в 7% случаев акромегалии.

Диагностика

- Тестом 1-го уровня служит определение уровня ИФР-1. У взрослых единственная причина (за исключением беременности) повышения уровня ИФР-1 - акромегалия, а выявление нормального уровня ИФР-1 практически исключает этот диагноз. ИФР-1 (в отличие от ГР) имеет более длительный период полужизни в плазме крови и отражает уровень ГР на протяжении длительного времени. Референсный диапазон для ИФР-1 зависит от возраста и пола пациента, при этом он не до конца разработан.
- Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) проводится у пациентов с повышенным уровнем ИФР-1 или уже на первом этапе обследования. Он подразумевает исследование уровня ГР исходно и через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы. В норме при нагрузке глюкозой уровень ГР снижается. В активной фазе акромегалии уровень ГР не уменьшается ниже 1,0 мг/л при использовании стандартных тест-систем или ниже 0,4 мг/л при использовании ультрачувствительных тестов. Кроме того, при акромегалии может выявляться парадоксальное повышение уровня ГР. Помимо первичной диагностики акромегалии тест используется для оценки эффективности лечения.
- У подавляющего большинства пациентов с развернутой клинической картиной акромегалии определяется повышение и базального уровня ГР, но в силу короткого (около 20 мин) времени полужизни гормона в крови и пульсаторного характера секреции его нормальный уровень при соответствующих клинических данных не исключает акромегалию. В связи с этим тест обладает меньшей чувствительностью, чем определение ИФР-1 и определение ГР в ОГТТ.
- МРТ гипофиза для визуализации аденомы.
- Обследование на предмет возможных осложнений (определение полей зрения, полипоз кишечника, сахарный диабет, многоузловой зоб и др.).

Дифференциальная диагностика

Гигантизм дифференцируют от других форм высокорослости (конституционально высокий рост, синдромы Клайнфелтера и Марфана, первичный гипогонадизм различной этиологии). Акромегалию дифференцируют от тяжелого гипотиреоза, болезни Педжета, индивидуальных

особенностей внешности. Макроглоссию при акромегалии дифференцируют от гипотиреоза, амилоидоза языка, синдрома Беквита-Видеманна.

Лечение

Лечение акромегалии подразумевает комбинированное использование трансфеноидальной аденомэктомии, лекарственных препаратов и радиотерапии. Цель лечения (критерии полной ремиссии) акромегалии - нормализация уровня ИФР-1 (с учетом возрастного референсного диапазона), снижение уровня ГР в ОГТТ менее 1,0 мг/л при использовании стандартных тест-систем или ниже 0,4 мг/л при использовании ультрачувствительных тестов, а также ликвидация компрессии опухолью гипофиза окружающих структур. Достижение указанных целей приводит к регрессу клинических симптомов акромегалии, обратному развитию изменений внешности, снижению риска сердечно-сосудистых и прочих осложнений, а также уменьшению смертности. Общий алгоритм лечения акромегалии представлен на рис. 2.8.

- Трансфеноидальное удаление аденомы гипофиза - лечение первого выбора в случае микроаденом и макроаденом, при которых нет инвазии в костные стенки турецкого седла, а также при макроаденомах со зрительными симптомами. При микроаденомах вероятность ремиссии акромегалии после оперативного лечения варьирует от 70 до 90%, тогда как при макроаденомах с экстраселлярным ростом - не превышает 30-50%.
- Аналоги соматостатина (АС) подавляют продукцию ГР за счет связывания с подтипами 2 и 5 рецепторов соматостатина. Могут использоваться короткодействующие препараты (октреотид), но для длительной терапии наиболее эффективны длительно действующие АС [октреотид-лонг ФС, ланреотид, сандостатин-ЛАР* (октреотид)]. Последние позволяют нормализовать уровни ГР и ИФР-1 примерно у 70% пациентов с акромегалией, как после трансфеноидальной аденомэктомии, так и в случае их назначения в качестве первичного лечения. При назначении длительнодействующих АС до операции в 35% случаев можно добиться уменьшения размеров аденомы в среднем на 20% от ее исходного объема. С этой целью АС уже исходно перед операцией назначаются при макросоматотропинах, особенно инвазивных.

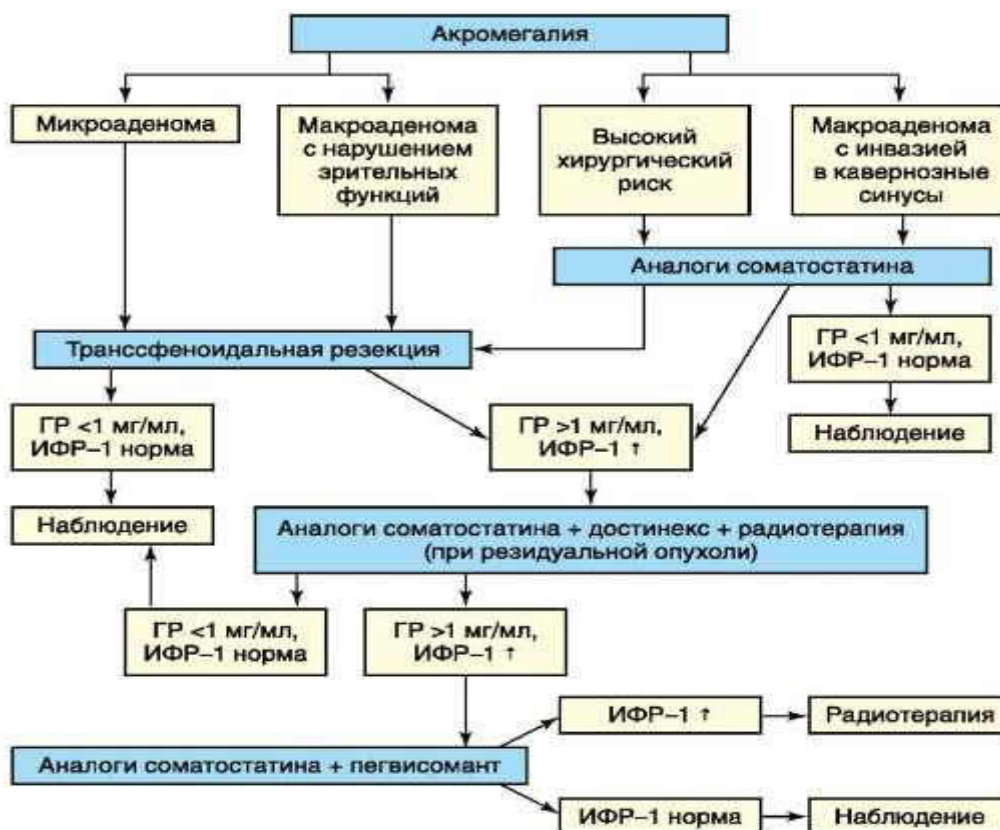


Рис. 2.8. Алгоритм лечения акромегалии

• Среди методов лучевой терапия наиболее эффективна стереотаксическая радиохирургия [гамма-нож, протонный пучок, линейный ускоритель (LINAC)]. При применении этих методов у пациентов с персистирующей после удаления аденомы гипофиза акромегалией нормализации уровня ИФР-1 удастся достигнуть более чем у 50% пациентов (эффект может развиваться спустя несколько лет). Осложнения в виде выпадения тропных функций гипофиза встречаются у 40% пациентов. Минимум за 3 мес до использования методов стереотаксической радиохирургии рекомендуется отмена терапии АС для максимального повышения чувствительности опухоли к лучевому воздействию.

• Блокатор рецепторов ГР пегвисомант[®] - аналог ГР, который связывается с его рецептором и препятствует воздействию на него самого ГР. Пегвисомант[®] нормализует уровень ИФР-1 почти у 90% пациентов с акромегалией, при этом зачастую происходит компенсаторное увеличение уровня ГР в крови; увеличения размера соматотропиномы на этом фоне, как правило, не наблюдается. Пегвисомант[®] рассматривается как резервный препарат, который показан пациентам с персистенцией акромегалии, несмотря на назначение АС, или при непереносимости последних.

• Агонисты дофамина малоэффективны для лечения акромегалии. Исключение в этом плане могут составлять смешанные опухоли, продуцирующие ГР и пролактин.

Прогноз

Смертность при акромегалии в 2-4 раза выше, чем в общей популяции, преимущественно за счет сердечно-сосудистых заболеваний. При нормализации уровня ИФР-1 и устранении гиперсекреции ГР смертность снижается практически до популяционного показателя.

2.6. ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипоталамо-гипофизарная недостаточность (гипопитуитаризм) - клинический синдром, развивающийся вследствие деструкции или врожденных аномалий развития аденогипофиза с последующим снижением продукции тропных гормонов и нарушением деятельности периферических эндокринных желез (табл. 2.6). Выделяют пангипопитуитаризм - дефицит всех гормонов аденогипофиза и, значительно чаще встречающийся, парциальный гипопитуитаризм.

Таблица 2.6. Гипоталамо-гипофизарная недостаточность

Этиология	Опухоли, оперативные вмешательства и облучение гипоталамо-гипофизарной области, апоплексия гипофиза (синдром Шиена – Симмондса), инфильтративные заболевания, тяжелая черепно-мозговая травма, синдром «пустого» турецкого седла, врожденные и наследственные синдромы с пороками развития гипоталамо-гипофизарной системы
Патогенез	Вследствие дефицита тропных гормонов гипофиза наступает вторичная гиподисфункция коры надпочечников, щитовидной и половых желез, а также дефицит ГР
Эпидемиология	Гипофизарный нанизм встречается с частотой 1:15 000 детей; дефицит ГР, впервые возникший у взрослых – с частотой 1:10 000
Основные клинические проявления	Определяются возрастом, набором и тяжестью дефицита гормонов гипофиза Парциальный гипопитуитаризм – проявления вторичных гипотиреоза, гипогонадизма, гипокортицизма и дефицита ГР в различных сочетаниях Пангипопитуитаризм при синдроме Шиена – Симмондса (синдром «7А») Аменорея, Агалактия, потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Аресол, Алебастровая бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия) При врожденном дефиците ГР – гипофизарный нанизм
Диагностика	Анамнез (оперативные вмешательства и пр.) Вторичный гипокортицизм: АКП ↓, кортизол ↓, тест с инсулиновой гипогликемией Вторичный гипотиреоз: ТТГ ↓ или в норме, Т ₄ ↓ Вторичный гипогонадизм: ЛГ и ФСГ ↓, Е ₂ и Т ₄ ↓ Дефицит ГР: ГР ↓, тест с инсулиновой гипогликемией
Дифференциальная диагностика	У <i>взрослых</i> : заболевания, сопровождающиеся выраженной потерей массы тела (опухоли, туберкулез и др.), нервная анорексия, аутоиммунные полигландулярные синдромы У <i>детей</i> : семейная низкорослость, тяжелая соматическая патология, редкие наследственные синдромы
Лечение	Заместительная терапия
Прогноз	Определяется этиологией

Этиология

- Опухоли гипофиза, приводящие к его деструкции с выпадением продукции тропных гормонов. При макроаденомах гипофиза гипопитуитаризм (чаще всего дефицит ГР) наблюдается в 30% случаев, при микроаденомах - крайне редко.

- Парагипофизарные опухоли (краниофарингиома, менингиома, метастазы различных опухолей и др.).
- Оперативные вмешательства в гипоталамо-гипофизарной области, чаще всего по поводу аденом гипофиза.
- Радиотерапия области гипофиза по поводу его опухолей, а также облучение головы и назофарингеальной области.
- Апоплексия гипофиза (септико-эмболический или ишемический инфаркт) или синдром Шиена-Симмондса (СШС). Классический СШС описан у женщин после родов, осложненных сепсисом, тромбоэмболией и массивной кровопотерей. В последние десятилетия встречается крайне редко. Описан при кровопотерях другого генеза, в том числе и у мужчин. Апоплексия гипофиза - практически единственная причина дефицита пролактина.
- Инфильтративные заболевания (саркоидоз, лимфоцитарный гипофизит, гемоматоз, гистиоцитоз, туберкулез, гипофизарный абсцесс).
- Тяжелая черепно-мозговая травма.
- Синдром «пустого» турецкого седла (см. раздел 2.8). Редко (менее 10%) может развиваться легкий парциальный гипопитуитаризм, часто в сочетании с гиперпролактинемией.
- Врожденные и наследственные синдромы.
 - Наследственный дефицит ГР и ряда тропных гормонов (мутация генов ГР, гена *Prop-1*, гена транскрипционного фактора *Pit-1*).
 - Дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы (голопрозэнцефалия, септооптическая дисплазия, врожденная аплазия и гипоплазия гипофиза и др.).
 - Идиопатический дефицит ГР и тропных гормонов гипофиза. Сюда же можно отнести изолированный дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона при синдроме Каллмана (см. разделы 5.3, 6.3, табл. 6.5).

Патогенез

В основе патогенеза гипопитуитаризма лежит дефицит тропных гормонов гипофиза и ГР. Вследствие этого развивается дефицит гормонов щитовидной железы, коры надпочечников и половых желез и, соответственно, вторичный гипотиреоз, гипокортицизм и гипогонадизм. Некротические процессы в гипофизе составляют 1-8% всех аутопсий, но частичная гормональная недостаточность развивается при поражении не менее 60-70% объема передней доли, а пангипопитуитаризм - при поражении более чем 90% ее объема. В редких случаях одновременного вовлечения в патологический процесс задней доли или ножки гипофиза

возможно снижение уровня вазопрессина с развитием несахарного диабета. При вторичном гипокортицизме снижение содержания антагониста кортизола вазопрессина может нивелировать или смягчить проявления несахарного диабета (феномен Хуссея). Выпадение продукции пролактина при СШС приводит к агалактии. При парциальном гипопитуитаризме наиболее часто страдают гонадотропная и соматотропная функции, значительно реже нарушается продукция АКТГ и ТТГ.

У взрослых снижение продукции ГР приводит к прогрессирующей атрофии гладкой и скелетной мускулатуры и внутренних органов, а также к развитию висцерального ожирения. Врожденный дефицит ГР в наиболее яркой форме проявляется синдромом нанизма (от греч. *nanos* - карлик), проявляющимся резким отставанием в росте и физическом развитии. Гипофизарный нанизм неоднороден по этиологии и патогенезу: у большинства больных возникает патология регуляции и секреции сразу нескольких гипофизарных гормонов, как правило, нарушается продукция ФСГ, ЛГ и ТТГ, что сопровождается различными сочетаниями эндокринных и обменных нарушений. Наследственные варианты дефицита ГР, сочетающегося с недостаточностью тропных гормонов, в части случаев вызваны дефицитом фактора Pgor-1 или фактора Pit-1. Фактор Pit-1 уже в ранних стадиях эмбриогенеза присутствует в соматотрофах, лактотрофах и тиротрофах, где играет важную роль в инициации экспрессии генов, ответственных за синтез гормонов этими клетками. Фактор Pgor-1 (предшественник Pit-1) определяет первоначальную закладку сомато-, пролакто- и тиротрофов, дифференциация которых происходит при участии активатора транскрипции Pit-1. Мутации в указанных генах вызывают комбинированный дефицит ГР, пролактина и ТТГ. Большинство случаев гипофизарного нанизма приходится на идиопатический дефицит ГР, т.е. его патогенез остается неизвестным.

Эпидемиология

Точные данные о распространенности различных форм гипопитуитаризма отсутствуют. Классический СШС следует рассматривать как казуистически редкое заболевание; в большинстве случаев он описывается у женщин в возрасте 20-40 лет. Гипофизарный нанизм встречается с частотой 1:15 000 детей; разница в заболеваемости у лиц обоего пола отсутствует. Дефицит ГР, впервые возникший у взрослых, встречается с частотой 1:10 000, а его дефицит у взрослых независимо от этиологии составляет 3:10 000.

Клинические проявления

- Парциальный гипопитуитаризм клинически проявляется вторичными гипотиреозом, гипогонадизмом и гипокортицизмом в различных сочетаниях, а также весьма неспецифическими симптомами дефицита ГР (табл. 2.7). В целом клинические проявления сходны с таковыми при дефиците периферических эндокринных желез (первичные гипотиреоз,

гипогонадизм, гипокортицизм), хотя значительно менее выражены и имеют некоторые особенности. Так, при вторичном гипокортицизме, в отличие от первичного, отсутствуют гиперпигментация кожи и признаки дефицита минерало-кортикоидов (гипотония, желудочно-кишечные симптомы, тяга к соленому).

Таблица 2.7. Клиническая картина гипопитуитаризма

Дефицитный гормон	Клинические проявления
ГР	Снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, снижение общей массы тела, ожирение, атеросклероз и повышение сердечно-сосудистого риска, депрессивные расстройства
ЛГ/ФСГ	У женщин: ановуляция, аменорея, диспареуния У мужчин: эректильная дисфункция, атрофия яичек Оба пола: снижение либидо, потеря полового оволосения, бесплодие
АКТГ	Аналогичны таковым при первичном гипокортицизме (см. раздел 4.5), за исключением отсутствия гиперпигментации и проявлений дефицита альдостерона (гиперкалиемия, гипотония)
ТТГ	Аналогичны таковым при первичном гипотиреозе (см. раздел 3.6), но менее выражены
Продактин	Агалактия

- Пангипопитуитаризм при классическом течении СШС в большинстве случаев развивается медленно, в течение нескольких лет. Характерна неуклонно нарастающая потеря массы тела, при тяжелом течении достигающая 25-30 кг. Истощение обычно равномерное, мышцы атрофируются, внутренние органы уменьшаются в объеме. Характерны изменения кожных покровов: истончение и сухость придают коже вид папиросной бумаги, отмечаются сморщивание, шелушение в сочетании с бледно-желтушной, восковидной окраской. Исчезают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, депигментируются соски и кожа в области промежности. Характерны аменорея, снижение либидо, эректильная дисфункция, постепенная атрофия половых органов и молочных желез. При развитии заболевания после родов характерна агалактия. При классическом СШС обнаруживается синдром «7А» (Аменорея, Агалактия. Потеря Аксиллярного оволосения, депигментация Ареол, Алебастровая бледность и гипотрофия кожи, Апатия, Адинамия). Для поздних стадий характерны резкая общая слабость, апатия, адинамия, вплоть до полной обездвиженности, гипотермия, ортостатический коллапс и коматозное состояние, которые без лечения приводят к смерти.
- Острая аденогипофизарная недостаточность (гипофизарная кома) - сочетание острой надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.5) с тяжелым гипотиреозом (см. раздел 3.6).
- Гипофизарный нанизм проявляется резким отставанием в росте и физическом развитии. К людям карликового роста относят мужчин, имеющих рост ниже 130 см, и женщин ниже 120 см.

Наименьший описанный рост карлика составил 38 см. Дети с врожденной недостаточностью ГР чаще рождаются с нормальной массой и длиной тела и начинают заметно отставать в развитии с 2-4-летнего возраста. Для детей с органическим генезом дефицита ГР (краниофарингиома, черепно-мозговая травма и т.п.) характерны более поздние сроки проявления дефицита роста, после 5-6-летнего возраста. При врожденном дефиците ГР на фоне отставания в росте отмечаются нормальные пропорции тела ребенка; у нелеченых взрослых отмечаются детские пропорции тела, черты лица мелкие (кукольное лицо), переносица западает, кожа бледная, с желтоватым оттенком, сухая, иногда наблюдаются цианоз, мраморность кожи. У нелеченых больных рано появляются черты старообразности, истончение и морщинистость кожи (геродерма). Распределение подкожной жировой клетчатки колеблется от истощения до ожирения с преимущественно верхним (кушингоидным) отложением, мышечная система развита слабо. Вторичное оволосение чаще отсутствует. Половое развитие задерживается и наступает в сроки, когда костный возраст ребенка достигает пубертатного.

Диагностика

- Данные анамнеза (операции и облучение гипофиза, осложненные массивным кровотечением роды и пр.) имеют большое значение для диагностики приобретенного гипопитуитаризма у взрослых.
- При задержке роста у детей основной метод клинической диагностики - антропометрия и сопоставление ее результатов с перцентильными таблицами. Для исключения скелетных дисплазий (ахондроплазия, гипохондроплазия) оцениваются пропорции тела.
- При рентгенографии кистей и лучезапястных суставов определяется костный (рентгенологический) возраст, при этом для гипофизарного нанизма характерна значительная задержка окостенения.
- При гормональном исследовании выявляются характерные признаки вторичных гипогонадизма, гипотиреоза, гипокортицизма и дефицита ГР (см. табл. 2.1): сочетание низких уровней гормонов периферических эндокринных желез (T_4 , тестостерон, эстрадиол, кортизол) со сниженными уровнями тропных гормонов и ГР. В большинстве случаев необходимо подтверждение дефицита тропных гормонов гипофиза и ГР в стимуляционных пробах (см. табл. 2.1), основная из которых - проба с инсулиновой гипогликемией с определением уровней кортизола, АКТГ и ГР. Нормальный уровень ИФР-1 не исключает дефицит ГР (в норме у 50% пациентов).
- Если гипопитуитаризм вызван крупной гормонально-активной опухолью гипофиза, может быть выявлен избыток одного гормона (например, ГР при акромегалии) в сочетании с

дефицитом других. Большинству гипоталамо-гипофизарных заболеваний, в том числе приводящих к гипопитуитаризму, может сопутствовать гиперпролактинемия.

- МРТ гипофиза позволяет выявить изменения, характерные для его заболеваний (аденома, параселлярные опухоли, гипоили аплазия, признаки кровоизлияния в гипофиз и пр.).

Дифференциальная диагностика

- У взрослых гипоталамо-гипофизарную недостаточность необходимо дифференцировать от целого ряда заболеваний, приводящих к похудению (злокачественные опухоли, туберкулез, мальабсорбция, порфирия и пр.), в том числе от нервной анорексии (см. раздел 11.4). Сочетание первичной недостаточности нескольких периферических эндокринных желез встречается в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов (см. раздел 9.1).

- Гипофизарный нанизм дифференцируют от других заболеваний, сопровождающихся низкорослостью: врожденного гипотиреоза, преждевременного полового созревания, врожденной дисфункции коры надпочечников, сахарного диабета 1 типа (синдромы Мориака и Нобекур), тяжелых соматических заболеваний, остеоартропатии, а также от так называемой семейной (конституциональной) низкорослости. В последнем случае, как правило, удастся выявить аналогичные случаи относительно низкого роста у родителей.

- Гипофизарный нанизм необходимо дифференцировать от ряда редких генетических синдромов, таких как прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда), синдром Ларона (периферическая нечувствительность к ГР в результате дефекта гена его рецептора), синдром Рассела-Сильвера (внутриутробная задержка роста с асимметрией туловища), синдром Секкеля (птицеголовые карлики), синдром Прадера-Вилли (задержка роста с рождения, ожирение, крипторхизм, гипоспадия, олигофрения), синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля (низкорослость, пигментная дегенерация сетчатки, атрофия дисков зрительных нервов, гипогонадизм, задержка умственного развития), ахондроплазия (задержка роста за счет диспропорционального укорочения конечностей).

Лечение

- При возможности - устранение причины заболевания (удаление опухоли гипофиза или гипоталамуса).
- Заместительную терапию начинают с компенсации вторичного гипокортицизма препаратами кортикостероидов, при этом ее принципы не отличаются от таковых при лечении первичной надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.5), за исключением того, что при дефиците АКТГ не развивается недостаточность альдостерона, а потому не требуется назначения минералокорти-коидов (флудрокортизон). *Вторичный гипотиреоз* компенсируется препаратами L-тироксина, но последние не следует назначать до компенсации гипокортицизма,

что может привести к декомпенсации надпочечниковой недостаточности. L-тироксин назначается в тех же дозах (около 1,6 мкг/кг), что и при первичном гипотиреозе (см. раздел 3.6.1), но контроль терапии осуществляется не по уровню ТТГ, а по уровню Т₄. Вторичный гипогонадизм компенсируется препаратами эстрогенов, прогестинов (см. разделы 5.3, 5.4) и тестостерона (см. раздел 6.3). При *дефиците ГР* у детей назначается соматропин человеческий генно-инженерный (в дозе 0,07-0,1 МЕ/кг ежедневно подкожно на ночь). Для лечения дефицита ГР у взрослых рекомендуемые дозы ГР существенно меньше (0,125-0,25 МЕ/кг).

- Лечение при гипопитуитарной коме аналогично таковому при острой надпочечниковой недостаточности (см. раздел 4.5.3).

Прогноз

Определяется этиологией заболевания. При апоплексии гипофиза гипопитуитаризм необратим в 90% случаев. При крупных аденомах гипофиза, по поводу которых предпринималось оперативное вмешательство, а также при инфильтративных заболеваниях он тоже, как правило, необратим. При гипофизарном нанизме вовремя начатая заместительная терапия позволяет достичь приемлемого для социальной адаптации пациента роста.

2.7. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Несахарный диабет (НД; *diabetes insipidus*) - клинический синдром, обусловленный снижением способности почек концентрировать мочу, связанный с дефицитом антидиуретического гормона (центральный НД) или с нарушением чувствительности почечных канальцев к его действию (почечный НД) (табл. 2.8).

Таблица 2.8. Несахарный диабет

Этиология	<i>Центральный НД</i> (гипоталамо-гипофизарный): идиопатический, симптоматический (опухоль), врожденный <i>Почечный НД</i> : врожденный, приобретенный (токсический, патология почек)
Патогенез	<i>Центральный НД</i> : дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона <i>Почечный НД</i> : нечувствительность почек к эндогенному вазопрессину
Эпидемиология	Распространенность — 0,004–0,01%, одинаково часто встречается у мужчин и женщин, чаще в возрасте 20–40 лет; каждый пятый случай обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы и почечный НД — казуистически редки
Основные клинические проявления	Поллиурия (>3 л/сут; до 20 л/сут и более), полидипсия, никтурия, энурез у детей

Окончание табл. 2.8

Диагностика	<p>Полиурия (>3 л/сут)</p> <p>Нормогликемия (исключение сахарного диабета)</p> <p>Низкая относительная плотность мочи (не более 1005)</p> <p>Гипосмоляльность мочи (<300 мОсм/кг)</p> <p><i>Тест с сухоядением:</i> воздержание от жидкости на протяжении 8 ч; при НД — снижение веса, осмоляльность мочи <300 мОсм/кг, осмоляльность сыворотки >300 мОсм/кг, нет повышения относительной плотности мочи</p> <p>МРТ гипофиза (исключения опухоли гипофиза или гипоталамуса)</p>
Дифференциальная диагностика	<p>Психогенная полидипсия (тест с сухоядением)</p> <p>Почечный НД. <i>Тест с десмопрессинем:</i> при центральном НД после введения десмопрессина (по 2 мкг внутримышечно или подкожно или 10 мкг назально) осмоляльность мочи повышается — >50%, при почечном НД — <50%</p> <p>Причины центрального НД (идиопатический или симптоматический)</p>
Лечение	<p>Десмопрессин: по 0,1–0,4 мг/сут <i>per os</i> или по 10–40 мкг/сут назально</p>
Прогноз	<p>При отсутствии ограничения в жидкости пациенту, как правило, ничего не угрожает. Данных об ухудшении прогноза для пациентов с идиопатическим НД на фоне лечения нет</p> <p>Послеоперационный НД в большинстве случаев транзиторный</p>

Этиология

В подавляющем большинстве случаев речь идет о центральном НД, который в $\frac{1}{5}$ случаев связан с деструктивными процессами в области гипофиза (первично-гипофизарные или метастатические опухоли, оперативные вмешательства, травмы и др.) (табл. 2.9). НД, развившийся в результате оперативных вмешательств на гипофизе и тяжелых черепно-мозговых травм, в 50-75% случаев обратим. Несколько реже НД развивается спонтанно, и при визуализации гипофиза органической патологии не выявляется (*идиопатический НД*). В последнем случае у части пациентов выявлялись антитела к вазопрессинпродуцирующим клеткам аденогипофиза. В редких случаях НД бывает наследственным заболеванием; наиболее известен аутосомно-рецессивно наследуемый синдром Вольфрама (DIDMOAD), который может быть полным (имеются все проявления) и неполным (например, сочетание сахарного и несахарного диабета).

Таблица 2.9. Классификация и причины несахарного диабета

<p>1. Центральный (гипоталамо-гипофизарный) НД</p> <p>1.1. Идиопатический (1/3 всех случаев НД)</p> <p>1.2. Симптоматический (2/3 всех случаев НД)</p> <p>1.2.1. Приобретенный (черепно-мозговые травмы, опухоли и инфильтративные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, менингит, энцефалит, метастазы злокачественных опухолей, синдром Шиена)</p> <p>1.2.2. Врожденный: аутосомно-доминантный (мутация гена вазопрессина), синдром Вольфрама [DIDMOAD: <i>Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic atrophy, Deafness</i>], атрофия, глухота (англ. Deafness)]</p>
<p>2. Почечный НД</p> <p>2.1. Приобретенный: лекарственные препараты (литий), метаболический (гиперкальциемия, почечная недостаточность другого генеза, постобструктивная уропатия)</p> <p>2.2. Врожденный: X-сцепленный рецессивный (мутация гена рецептора вазопрессина), аутосомно-рецессивный (мутация гена аквапорина 2)</p>

Патогенез

При центральном НД дефицит вазопрессина приводит к нарушению концентрации мочи на уровне дистальных канальцев нефрона, в результате чего выделяется значительный объем мочи с низкой относительной плотностью. Стимуляция центра жажды приводит к полидипсии. Если пациенту с НД доступно неограниченное количество жидкости, его жизни ничего не угрожает. При воздержании от приема жидкости развивается гиперосмолярная дегидратация. Для того чтобы объем вторичной мочи не превысил 4 л в сутки, достаточно 10% нормально работающих вазопрессинпродуцирующих клеток нейрогипофиза. При длительно существующем центральном НД и отсутствии лечения возможно развитие вторичной нечувствительности почек к экзогенно вводимому вазопрессину. Кроме того, постоянная перегрузка жидкостью может привести к опущению желудка, дискинезии желчных путей, синдрому раздраженного кишечника. НД, развившийся после нейрохирургического вмешательства, может быть как постоянным, так и транзиторным со спонтанной ремиссией в сроки от нескольких дней до нескольких лет. Течение НД, развившегося после черепно-мозговой травмы, непредсказуемо: спонтанные выздоровления описаны и через несколько лет после травмы.

Почечный НД - редкое заболевание, чаще наблюдается у детей; обусловлен либо анатомической неполноценностью нефрона, либо ферментативным или рецепторным дефектом, который препятствует реализации действия вазопрессина на проницаемость клеточной мембраны для воды. Возможно развитие нефрогенного НД при хронических заболеваниях почек и медикаментозных тубулопатиях.

Эпидемиология

НД - редкое заболевание с распространенностью 0,004-0,01%, которое возникает с одинаковой частотой у лиц обоего пола, чаще в возрасте 20-40 лет; известны случаи заболевания в любом возрасте. Каждый пятый случай НД обусловлен нейрохирургическим вмешательством. Врожденные формы, как и почечный НД, - казуистически редкие заболевания, которые чаще встречаются у детей, но иногда выявляются значительно позднее. Синдром DIDMOAD обычно диагностируют в детском возрасте, но известны случаи установления этого диагноза и в возрасте 20-30 лет.

Клинические проявления

- Постоянные и обязательные симптомы - полиурия и полидипсия. Количество выпиваемой жидкости колеблется от 3 до 18 л в день, в отдельных тяжелых случаях выпивается более 20 л в день. При идиопатическом НД начало заболевания обычно острое, внезапное, реже симптомы появляются постепенно и нарастают.

- У детей с начальным признаком болезни может быть никтурия. У маленьких детей вместо выраженной полиурии НД может проявляться диареей.
- При длительном нелеченом НД может быть обнаружено расширение мочевого пузыря, мочеточников и лоханок. В связи с хронической водной перегрузкой желудок нередко растягивается и опускается.
- Клинические проявления заболевания, вызвавшего НД (гипофизарная недостаточность, битемпоральная гемианопсия и т.д.).
- При недостаточном восполнении теряемой жидкости (отсутствие воды, проведение теста с сухоядением) возникают симптомы обезвоживания: резкая общая слабость, тахикардия, артериальная гипотензия, коллапс.

Диагностика

- Полиурия (не <3 л в день). Моча обесцвечена, не содержит никаких патологических элементов.
- Нормогликемия (исключение сахарного диабета).
- Гипоосмоляльность мочи (<300 мОсм/кг).
- Низкая относительная плотность мочи (при показателе >1005 диагноз может быть надежно исключен).
- Тест с сухоядением. Пациенту не разрешается пить на протяжении 8-12 ч, ограничивается прием пищи. Взвешивание, оценка пульса и АД, сбор мочи для определения ее объема и осмоляльности, забор крови для оценки показателей, определяющих осмоляльность, проводятся каждые 1-2 ч. НД устанавливается при сохранении осмоляльности мочи (<300 мОсм/кг) и/или повышении осмоляльности сыворотки (>300 мОсм/кг). Кроме того, при НД в тесте не происходит повышения относительной плотности мочи и происходит снижение массы тела пациента.
- МРТ для исключения объемного образования гипоталамо-гипофизарной области. Для центрального НД характерно исчезновение нормального гиперинтенсивного МР-сигнала от задней доли гипофиза.

Дифференциальная диагностика

- Психогенная полидипсия обусловлена чрезмерным приемом жидкости при невротических и психических расстройствах, а иногда при органической патологии головного мозга. Диурез при психогенной полидипсии может существенно превышать диурез при НД. Дифференциальную диагностику позволяет провести тест с сухоядением.

- Дифференцировать почечный НД от центрального позволяет тест с десмопрессинном: при центральном НД после введения десмопрессина (по 2 мкг внутримышечно или подкожно или 10 мкг назально) осмоляльность мочи повышается более 50%, при почечном НД - менее 50%.
- Дифференциальная диагностика причин НД. Прежде всего необходимо исключить первичную, или метастатическую, опухоль гипоталамо-гипофизарной области. О последней в первую очередь нужно думать в случае развития НД в пожилом возрасте.

Лечение

Синтетический аналог вазопрессина - десмопрессин (адиуретин*) используется в двух формах: в виде таблеток и спрея в нос. Таблетированный десмопрессин назначается в дозе 0,1-0,4 мг 3 раза в сутки. Интраназально спрей назначается по 1-2 ингаляции (10 мкг) в сутки. Лечение нефрогенного НД не разработано. Делаются попытки назначения высоких доз десмопрессина, тиазидных диуретиков (парадоксальный антидиуретический эффект), нестероидных противовоспалительных препаратов, препаратов лития и пр.

Прогноз

Послеоперационный НД в большинстве случаев транзиторный; идиопатический НД, наоборот, как правило, стойкий. Данные об ухудшении прогноза для пациентов с НД, получающих адекватную терапию, отсутствуют. Если НД развивается в рамках гипоталамо-гипофизарной недостаточности, прогноз определяется аденогипофизарной недостаточностью, а не НД.

2.8. СИНДРОМ «ПУСТОГО» ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Синдром «пустого» турецкого седла (ПТС) - первичная или развившаяся после нейрохирургического вмешательства недостаточность диафрагмы турецкого седла, приводящая к внедрению в его полость мягкой мозговой оболочки, сдавлению и уменьшению гипофиза, что клинически в ряде случаев проявляется некоторыми локальными и эндокринными симптомами (табл. 2.10).

Таблица 2.10. «Пустое» турецкое седло

Этиология	Симптом ПТС — инвагинация субарахноидального пространства в интраселлярную область. При патологических симптомах — синдром ПТС. Спонтанные изменения — первичное ПТС. Следствие гипоталамо-гипофизарных заболеваний — вторичное ПТС
Патогенез	На фоне ряда предрасполагающих факторов вследствие анатомического дефекта или неполного формирования диафрагмы турецкого седла происходит выбухание мягкой мозговой оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным сдавлением гипофиза
Эпидемиология	Симптом ПТС наблюдается у 10% населения (80% — женщины), имеет патологическое значение менее чем в 10% случаев
Основные клинические проявления	Чаще всего отсутствуют. Могут быть головные боли, гиперпролактинемия (редко с симптомами). Крайне редко — легкий парциальный гипопитуитаризм
Диагностика	МРТ: зона низкоинтенсивного сигнала, гипофиз часто почти не виден («пустое» седло) или серповидно распластан по стенке турецкого седла
Лечение и прогноз	Симптом ПТС какого-либо лечения не требует. В остальных случаях лечение и прогноз определяются основным заболеванием, приведшим к формированию ПТС (опухоль гипофиза и др.)

Этиология

Термином симптом «пустого» турецкого седла обозначается инвагинация субарахноидального пространства в интраселлярную область. В тех достаточно редких случаях, когда появляются патологические симптомы, говорят о синдроме «пустого» турецкого седла. Для обозначения спонтанных изменений используют термин первично «пустое» седло. Термином вторично «пустое» или «опустевшее» седло обозначаются случаи, когда изменения развиваются после гипоталамо-гипофизарных заболеваний или в результате их лечения, например: после нейрохирургических вмешательств на гипофизе, при синдроме Шиена, на фоне медикаментозного лечения аденом гипофиза (пролактином - дофаминомиметиками, соматотропином - аналогами соматостатина), на фоне заместительной терапии первичного гипотиреоза, приведшего к развитию вторичной аденомы гипофиза, и т.п.

Патогенез

В основе патогенеза первичного синдрома ПТС лежит недоразвитие диафрагмы турецкого седла, как правило, в сочетании с факторами, приводящими к его недостаточности, к которым можно отнести:

- повышение внутричерепного давления (легочная, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и т.д.);

- физиологическая или патологическая гиперплазия гипофиза или его стебля (многочисленные беременности, длительный прием оральных контрацептивов, длительная неадекватная заместительная терапия недостаточности периферических эндокринных желез);
- спонтанные некрозы опухолей, появление и изменение размера кист гипофиза.

В случаях первично «пустого» седла из-за анатомического дефекта не полностью сформированной диафрагмы турецкого седла создается возможность выпухания мягкой мозговой оболочки под воздействием давления цереброспинальной жидкости, что сопровождается постепенным уплощением гипофиза и увеличением турецкого седла (рис. 2.9).

Полная форма ПТС встречается примерно в 75% случаев, тогда как в 25% случаев отмечается лишь частичное заполнение полости турецкого седла цереброспинальной жидкостью. Патогенез эндокринных симптомов чаще связан со сдавлением не самого гипофиза, а его ножки.

Эпидемиология

Симптом «пустого» турецкого седла наблюдается у 10% населения и в 9 случаях из 10 не сопровождается симптомами гипоталамо-гипофизарной дисфункции. В 80% случаев ПТС встречается у женщин, при этом 75% пациентов страдают ожирением.

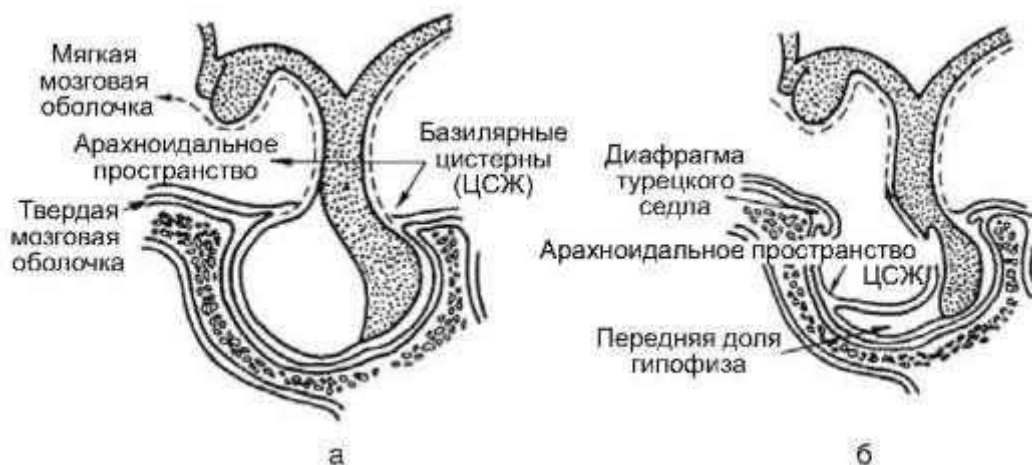


Рис. 2.9. Формирование «пустого» турецкого седла: а - нормальные анатомические взаимоотношения; б - «пустое» турецкое седло; его расширение обусловлено выпячиванием арахноидального пространства через дефект диафрагмы седла

Клинические проявления

- Отсутствуют более чем в 90% случаев.
- Неврологические симптомы: наиболее часто (70%) встречаются головная боль и головокружение, повышенная утомляемость, снижение работоспособности. Сосудистая компрессионная нейропатия зрительных нервов, хиазмальные симптомы, ликворея бывают

крайне редко, при этом обусловлены не собственно «пустым» турецким седлом, а опухолью гипофиза или предшествовавшим оперативным вмешательством.

- Эндокринные нарушения: чаще всего встречается умеренная гиперпролактинемия (25%), которая обычно не проявляется клинически. Весьма редко встречается легкий парциальный гипопитуитаризм, чаще умеренный дефицит ГР.

Диагностика

Симптом ПТС не требует активного выявления и обнаруживается при проведении МРТ по всевозможным поводам, чаще всего при обнаружении гиперпролактинемии. При этом в полости турецкого седла определяется зона низкоинтенсивного сигнала, что свидетельствует о цереброспинальной жидкости в интраселлярной области; гипофиз при этом деформирован, имеет форму серпа или полулуния, распластан по дну турецкого седла (рис. 2.10).

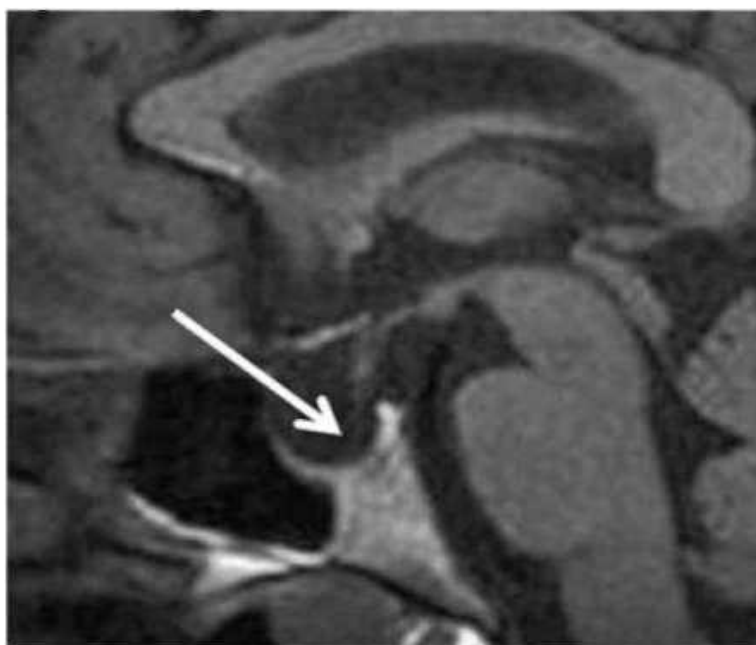


Рис. 2.10. Магнитно-резонансная томограмма «пустого» турецкого седла. Гипофиз практически не виден. Полость седла заполнена цереброспинальной жидкостью (стрелка)

Лечение и прогноз

Определяются основным заболеванием (гиперпролактинемический гипогонадизм, вторичная микроаденома гипофиза при первичном гипотиреозе и др.). Собственно ПТС как МРТ-феномен лечения не требует.

Глава 3. Заболевания щитовидной железы

3.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Щитовидная железа (ЩЖ) - самая крупная эндокринная железа, имеющая только внутрисекреторную функцию; ее масса у взрослого составляет около 15-20 г. ЩЖ состоит из

двух долей и перешейка, располагающихся на передней поверхности трахеи и по ее бокам (рис. 3.1). Иногда от перешейка отходит дополнительная пирамидная доля.

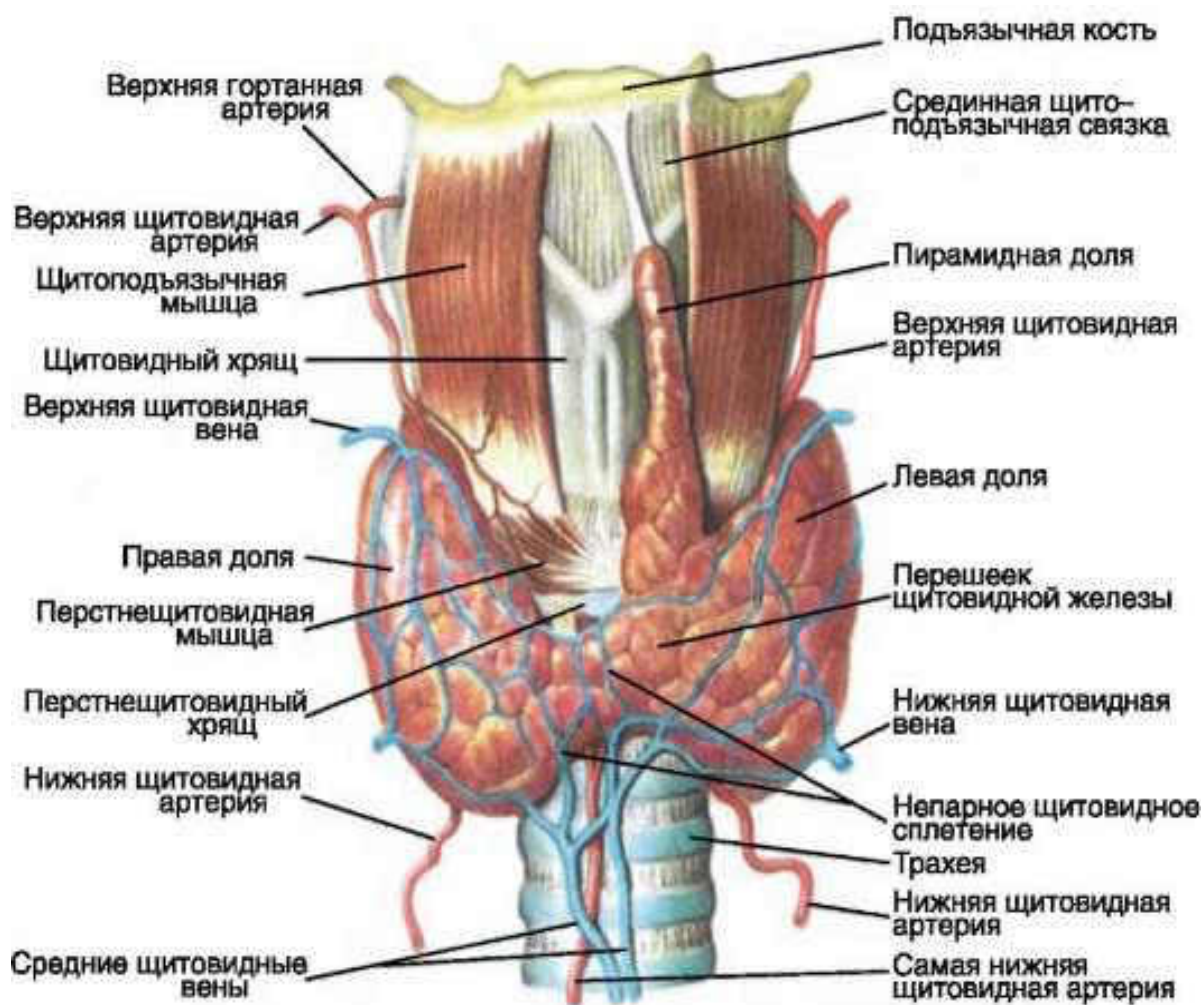


Рис. 3.1. Щитовидная железа

ЩЖ развивается из выпячивания середины дна первичной глотки. Ее закладка происходит на 15-й неделе внутриутробного развития, а к 18-й неделе она начинает продуцировать тиреоидные гормоны. При нарушениях эмбриогенеза ЩЖ могут развиваться различные аномалии ее расположения, такие как кисты щитовидного протока, язычная ЩЖ и боковые остатки тиреоидной ткани.

ЩЖ состоит из двух видов клеток: фолликулярных и парафолликулярных (С-клетки). Фолликулярные клетки, продуцирующие тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3), формируют в железе многочисленные шарообразные фолликулы, в полости которых находится густой коллоид. Коллоид состоит из белка тиреоглобулина, а также различных йодированных липидов; кроме того, в нем содержится значительное количество тиреоидных гормонов и их предшественников (рис. 3.2). Парафолликулярные клетки (С-клетки) имеют нейрональное происхождение и продуцируют белковый гормон кальцитонин.

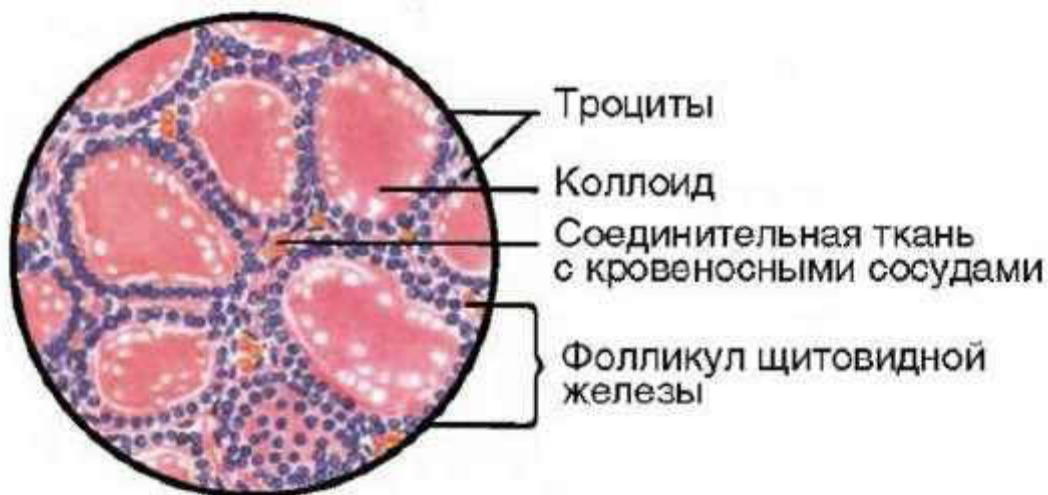
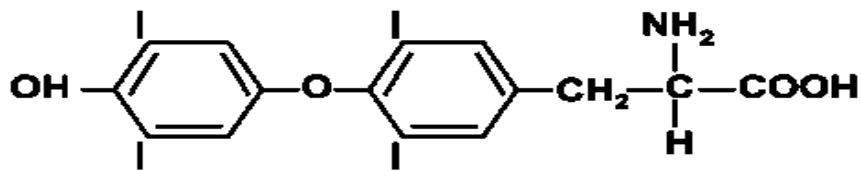


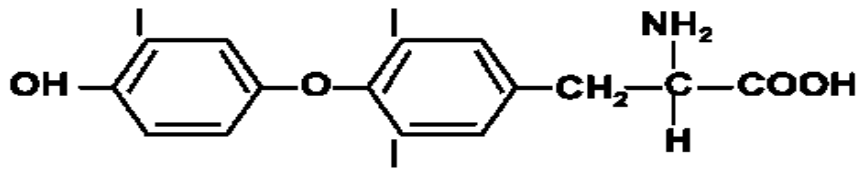
Рис. 3.2. Гистологическое строение щитовидной железы

T_4 и T_3 синтезируются из остатков аминокислоты тирозина, входящей в состав тиреоглобулина. При дейодировании T_4 может образоваться как T_3 , так и биологически неактивный реверсивный T_3 (rT_3) (рис. 3.3).

Необходимый структурный компонент тиреоидных гормонов - йод. Поступая преимущественно с пищей, этот микроэлемент практически полностью всасывается в кишечнике, откуда в ионизированной форме поступает в плазму крови. Перенос йода внутрь тиреоцита энергозависим и осуществляется сопряженно с обратной транспортировкой натрий-йодидным симпортером (NIS) ионов натрия. В клетках ион йода окисляется, после чего подвергается органификации, присоединяясь к остаткам молекул аминокислоты тирозина, которые присутствуют в тиреоглобулине, синтезируемом фолликулярными клетками. После этого тиреоглобулин изменяет свою структуру таким образом, что тирозильные остатки сближаются друг с другом и конденсируются. Йодирование тирозильных остатков и реакция конденсации происходят при участии тиреоидной пероксидазы (ТПО), локализованной в микросомальной фракции фолликулярных клеток. Далее содержащий связанные йодтиронины тиреоглобулин транспортируется через апикальную мембрану и откладывается в коллоидной полости фолликула, после чего вновь поступает в тиреоциты, перемещается к их базальной мембране и высвобождает йодтиронины, которые выделяются в кровь. Попав в кровь, T_4 и T_3 разносятся по организму в основном в связанном с белками плазмы [тироксинсвязывающий глобулин, преальбумин (транстиретин), альбумин] виде. Период полужизни в крови для T_4 составляет 7-9 дней, для T_3 - 2 дня.



Тироксин (Т₄)



Трийодтиронин (Т₃)

Рис. 3.3. Структура гормонов щитовидной железы

Свободные йодтиронины относительно легко проникают сквозь мембрану клеток. В клетке путем отщепления одного атома йода из Т₄ образуется Т₃. Поскольку с рецепторами тиреоидных гормонов непосредственно взаимодействует преимущественно Т₃, а не Т₄, последний принято рассматривать как прогормон, а Т₃ - как истинный гормон. Т₃, воздействуя на специфические ядерные рецепторы, которые есть в большинстве клеток, приводит к изменению экспрессии различных генов, что проявляется физиологическими эффектами тиреоидных гормонов. Помимо ядерных описаны и мембранные эффекты тиреоидных гормонов.

Лишь 5-10% циркулирующего в крови Т₃ синтезируется непосредственно ЩЖ; его большая часть образуется в результате дейодирования Т₄ в периферических тканях. Превращение (конверсия) Т₄ в Т₃ катализируется различными дейодиназами, обладающими тканевой специфичностью.

Функция ЩЖ регулируется аденогипофизом по принципу отрицательной обратной связи. Тиреотропный гормон (ТТГ) гипофиза стимулирует продукцию тиреоидных гормонов, которые, в свою очередь, подавляют продукцию ТТГ (рис. 3.4).

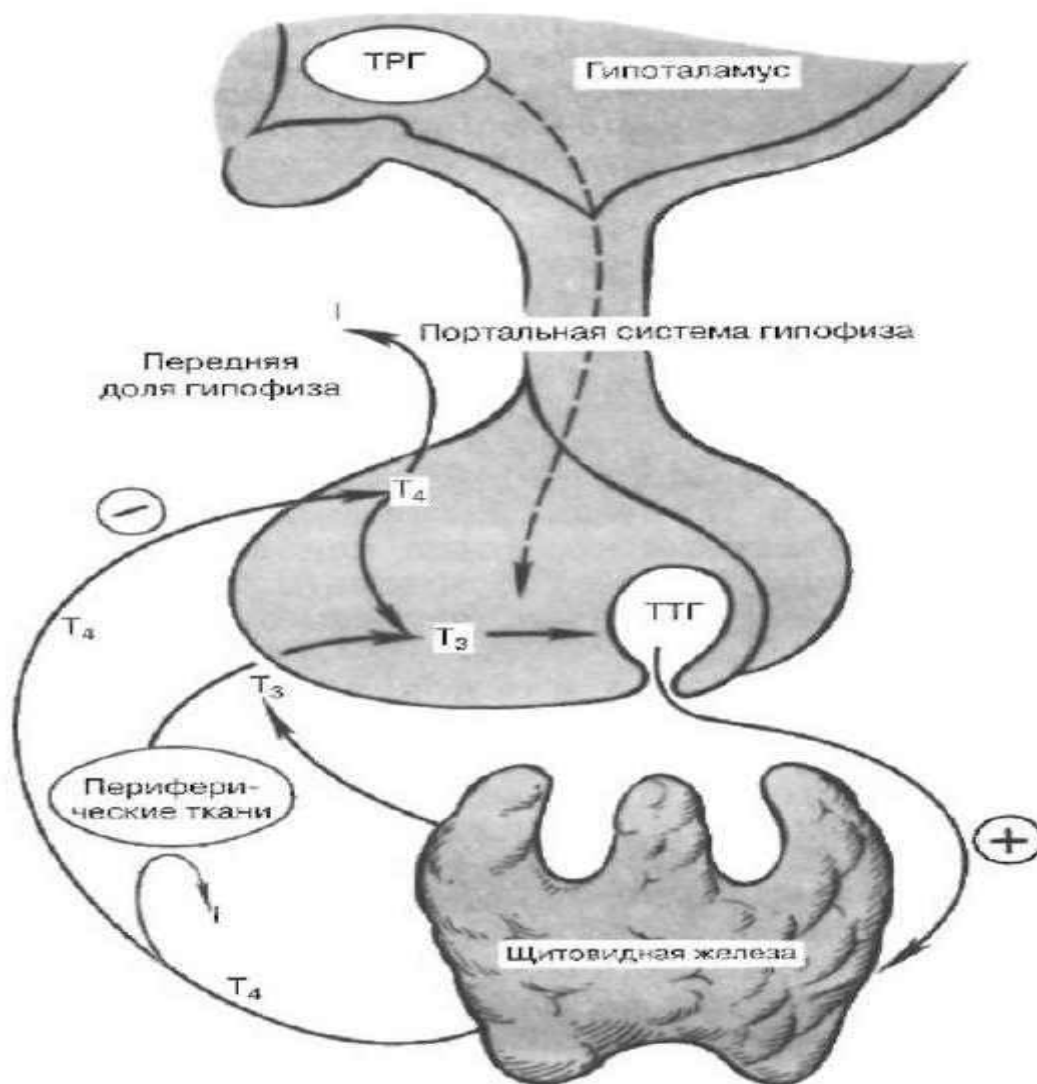


Рис. 3.4. Регуляция секреции тиреоидных гормонов

Тиреоидные гормоны относятся к универсальным, т.е. они воздействуют на подавляющее большинство клеток организма. Их основная функция - стимуляция потребления клеткой кислорода, который необходим для тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования с образованием АТФ. Таким образом, тиреоидные гормоны регулируют все энергетические процессы в клетке и стимулируют основной обмен. При гипотиреозе происходит замедление синтеза в клетке АТФ и развивается гипоэнергетическое состояние, при тиреотоксикозе потребление клеткой кислорода и окислительные процессы усиливаются до такой степени, что происходит разобщение окислительного фосфорилирования, в результате чего интенсификация окислительных процессов приводит не к синтезу АТФ, а к дистрофическим изменениям.

Нормальный уровень тиреоидных гормонов необходим для функционирования всех без исключения систем организма, а при нарушениях функции ЩЖ патологические изменения носят полисистемный характер. Тиреоидные гормоны необходимы для формирования нервной и других систем плода и новорожденного. Дефицит T_4 в этот период приводит к значительным неврологическим нарушениям.

3.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

3.2.1. Физикальные методы

Клиническая диагностика заболеваний ЩЖ подразумевает выявление у пациента симптомов тиреотоксикоза, гипотиреоза, а также изменений структуры ЩЖ при ее нормальной, сниженной и повышенной функции. В диагностике заболеваний ЩЖ важное место занимают данные пальпации. У большинства людей ЩЖ в норме достаточно хорошо пальпируется. Пальпация может быть затруднена у тучных пациентов и у мужчин с выраженной мускулатурой шеи. Прощупывают ЩЖ во время проглатывания слюны, когда гортань вместе с ЩЖ сначала поднимается вверх, а затем опускается вниз. В этот момент ЩЖ перекачивается через пальцы и ощущается как мягкоэластичный валик. Во время пальпации врач может стоять лицом к лицу пациента, при этом пальпация осуществляется двумя большими пальцами, или находится сзади (пациент при этом сидит) и пальпирует ЩЖ двумя указательными и средними пальцами (рис. 3.5).

Следует иметь в виду, что пальпация - недостаточно точный метод оценки размера и структуры ЩЖ, вероятность ошибочного заключения достигает 30% и более. Тем не менее показанием для использования более точных методов оценки размера ЩЖ, таких как УЗИ, служат именно результаты пальпации. Наиболее распространена классификация, предложенная ВОЗ для оценки размера эндемического зоба при эпидемиологических исследованиях (табл. 3.1). В основу классификации положено понятие, что размер доли ЩЖ в норме примерно соответствуют дистальной фаланге большого пальца пациента. Если по данным пальпации доля ЩЖ превышает этот размер, но сама железа не видна при осмотре, говорят о зобе I степени. Если железа видна при осмотре, говорят о зобе II степени (видимый зоб).

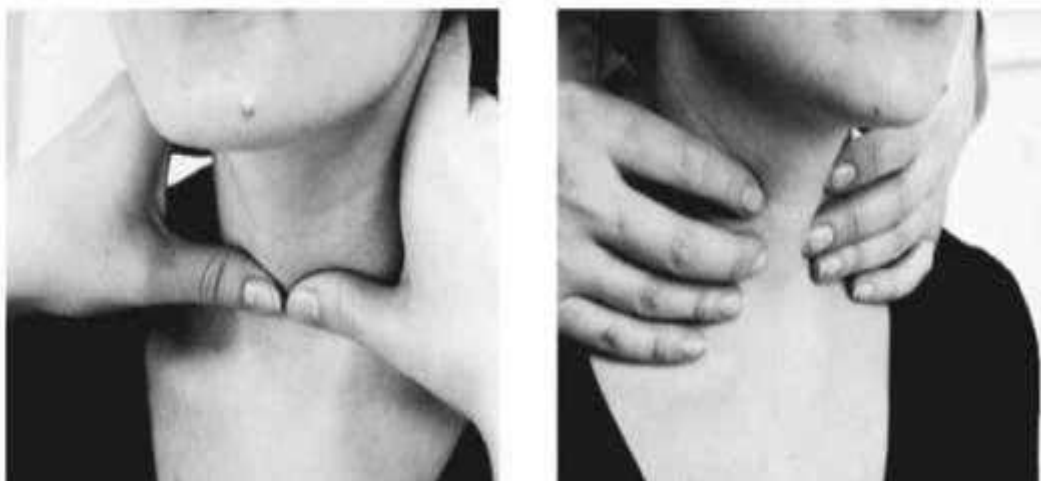


Рис. 3.5. Методы пальпации щитовидной железы

Таблица 3.1. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем долей не превышает размер дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Пальпируются увеличенные доли ЩЖ, но сама она не видна при нормальном положении шеи. Сюда же относятся узловые образования, которые не приводят к увеличению самой ЩЖ
II	Увеличенная ЩЖ видна при нормальном положении шеи

3.2.2. Лабораторные методы

Основной метод оценки функции ЩЖ - определение уровня ТТГ. Без определения уровня ТТГ оценка функции ЩЖ в большинстве случаев некорректна. При обнаружении повышенного уровня ТТГ исследование дополняется определением уровня T_4 , при сниженном уровне ТТГ - T_4 и T_3 (рис. 3.6). Часто практикуемое назначение сразу трех гормональных тестов (ТТГ, T_4 и T_3), как правило, избыточно.

Производство ТТГ гипофизом и T_4 ЩЖ находится в отрицательной логарифмической зависимости. Другими словами, при минимальном изменении уровня продукции тиреоидных гормонов происходит многократное противоположное изменение уровня ТТГ. Эта закономерность лежит в основе выделения так называемых субклинических нарушений функции ЩЖ, под которыми подразумевают изменение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов. Субклинический гипотиреоз (минимальная недостаточность ЩЖ) - повышение уровня ТТГ при нормальном уровне T_4 , а субклинический тиреотоксикоз - снижение уровня ТТГ при нормальном уровне T_4 и T_3 . В последнем случае, т.е. при обнаружении сниженного уровня ТТГ, необходимо определение обоих тиреоидных гормонов (T_4 и T_3), поскольку возможны ситуации, когда снижение ТТГ сопровождается нормальным уровнем T_4 , но повышенным T_3 (T_3 -тиреотоксикоз), что чаще встречается при многоузловом токсическом зобе у пожилых пациентов. Наличие или отсутствие клинических симптомов для диагностики субклинического нарушения функции ЩЖ не имеет значения: эти феномены имеют только лабораторные критерии диагностики. Под явным, или манифестным, гипотиреозом подразумевают ситуацию, когда наряду с повышенным уровнем ТТГ определяется снижение уровня T_4 , а под явным, или манифестным, тиреотоксикозом - ситуацию, когда наряду со сниженным уровнем ТТГ повышена концентрация в крови T_4 и/или T_3 (см. рис. 3.6).

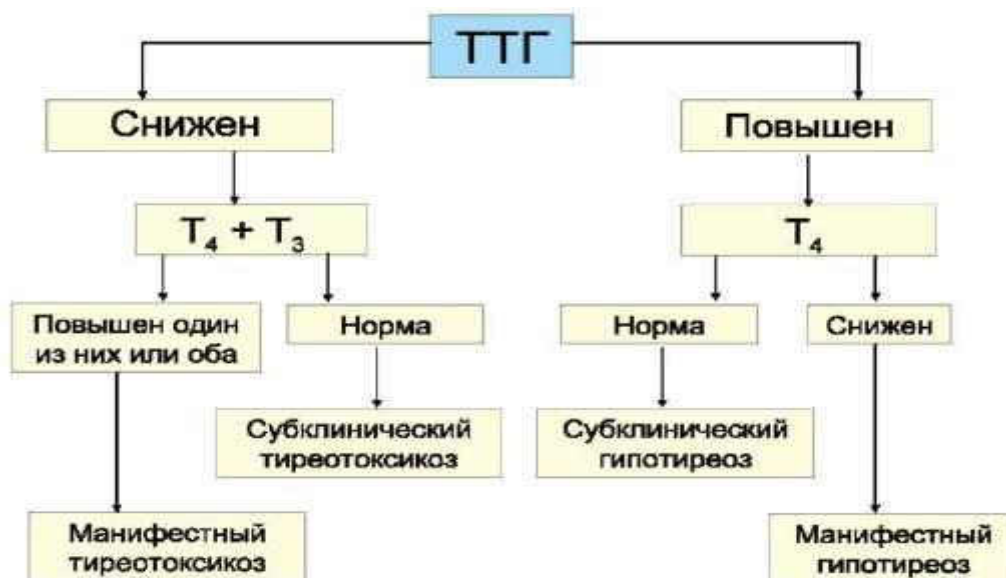


Рис. 3.6. Оценка функции щитовидной железы

При гормональном исследовании возможно определение как общих фракций T_4 и T_3 (свободный гормон + связанный), так и отдельно уровней свободных T_4 и T_3 . Определение последних методически существенно сложнее, но результаты имеют значительно большее диагностическое значение. Во-первых, именно свободные тиреоидные гормоны обладают биологической активностью, а во-вторых, на их концентрации не отражаются колебания уровня связывающих белков, которые происходят при целом ряде заболеваний и состояний.

Определение уровня тиреоглобулина (ТГ) нужно для мониторинга пациентов, получивших комплексную терапию (тиреоидэктомия + терапия ^{131}I) по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ. У пациентов с проведенной полной абляцией тиреоидной ткани появление (повышение) уровня тиреоглобулина в крови может свидетельствовать о персистенции или рецидиве опухоли. Кроме того, определение уровня ТГ используется для диагностики искусственного тиреотоксикоза, вызванного самостоятельным приемом пациентами препаратов тиреоидных гормонов. В этом случае, в отличие от истинной гиперфункции ЩЖ, уровень ТГ будет понижен.

Для диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ определяют уровни различных аутоантител. Классические антитела: к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) - суррогатный маркер любой аутоиммунной патологии ЩЖ, т.е. определение их уровня не позволяет дифференцировать многочисленные аутоиммунные заболевания ЩЖ. Они определяются примерно у 70-90% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом, у 75% пациентов с болезнью Грейвса и не менее чем у 10% здоровых людей без нарушения функции ЩЖ. Более специфично определение антител к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ), выявляемых у большинства пациентов с болезнью Грейвса.

Определение уровня кальцитонина нужно для диагностики медуллярного рака ЩЖ (рак, происходящий из С-клеток), при этом может оцениваться его базальный уровень и его динамика после введения глюконата кальция.

Определение экскреции йода с мочой проводится в рамках эпидемиологических исследований для оценки выраженности йодного дефицита в той или иной местности. В клинической практике, т.е. для диагностики каких-либо заболеваний, это исследование неинформативно. Исключение составляют йодиндуцированные заболевания ЩЖ. При них для подтверждения поступления в организм избытка йода может быть оценен уровень йодурии, в данном случае значительно повышенный.

3.2.3. Инструментальные методы

К ним относятся УЗИ, сцинтиграфия, пункционная биопсия, а также КТ и МРТ. Наиболее простым, информативным и безопасным инструментальным методом исследования ЩЖ служит УЗИ. Оно позволяет достаточно точно определить размер долей, наличие и размер узловых образований, а также особенности экоструктуры (рис. 3.7 а, б). Ультразвуковой контроль существенно повышает информативность пункционной биопсии ЩЖ.

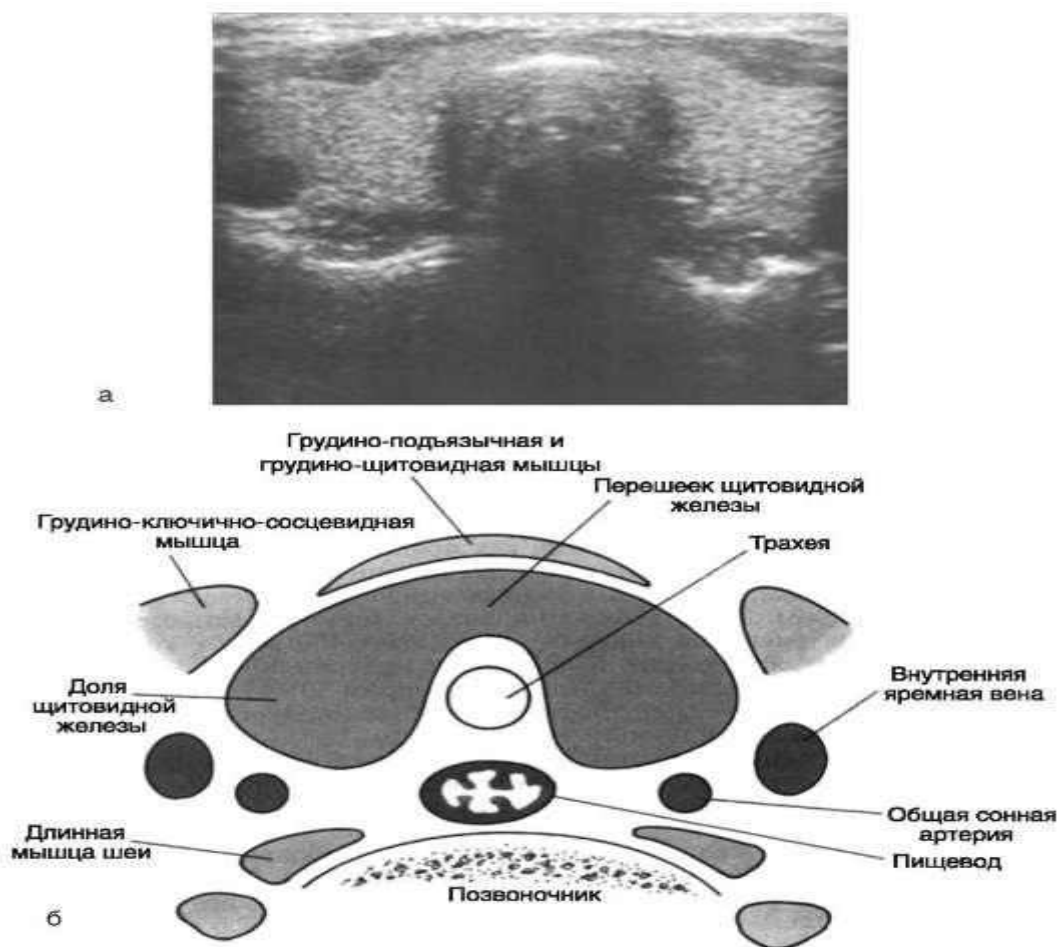


Рис. 3.7. Поперечный срез ЩЖ на мониторе ультразвукового аппарата (а) и на схеме (б)

Особенности эхоструктуры ЩЖ и обнаруженных в ней узловых образований могут иметь важное диагностическое значение, но само по себе УЗИ не позволяет установить морфологическую структуру выявленных изменений. Для расчета объема доли ЩЖ при помощи УЗИ определяют ее наибольшие размеры в трех проекциях. Произведение полученных результатов умножают на коэффициент эллипсоидности (0,5) (рис. 3.8).

У взрослых женщин объем ЩЖ в норме не превышает 18 мл, у взрослых мужчин - 25 мл. Таким образом, зобом, или патологическим увеличением ЩЖ, следует считать ее объем, превышающий, по данным УЗИ, 18 мл у женщин, а у мужчин - 25 мл (табл. 3.2). Единые подходы к оценке объема ЩЖ у детей в настоящее время отсутствуют. Наиболее просто использование ориентировочных возрастных нормативов; в эпидемиологических исследованиях принято использование нормативов, учитывающих площадь поверхности тела ребенка.

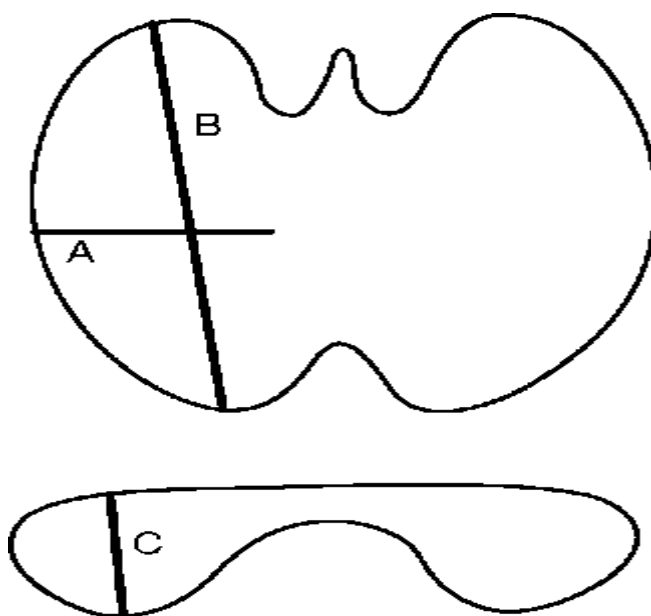


Рис. 3.8. Определение объема ЩЖ при помощи УЗИ. Объем железы равен сумме объемов ее долей, которые рассчитываются по формуле: $A \times B \times C \times 0,5$

Таблица 3.2. Оценка объема щитовидной железы с учетом возраста

Группа лиц	Нормальный объем ЩЖ, мл
Дети 6–10 лет	<8
Дети 11–14 лет	<10
15–18 лет	<15
Женщины	<18
Мужчины	<25

Если гормональное исследование оценивает функцию ЩЖ, а пальпация и УЗИ - ее структуру, то сцинтиграфия ЩЖ позволяет получить морфофункциональную характеристику, в частности оценить два основных параметра: захват радиофармпрепарата и его распределение в ЩЖ.

Собственно для оценки размера, выявления структурных изменений (узлов) и функции ЩЖ сцинтиграфия малоинформативна. Для сцинтиграфии ЩЖ обычно используется изотоп технеция ^{99m}Tc в виде раствора пертехнетата натрия; моновалентный анион технеция, подобно йоду, активно захватывается ЩЖ, но, в отличие от йода, не подвергается органификации. Короткий период полураспада ^{99m}Tc (6 ч) наряду с незначительным поглощением изотопа ЩЖ значительно уменьшает дозу облучения. ^{99m}Tc вводят внутривенно и производят исследование практически сразу после введения изотопа. Основные показания к проведению сцинтиграфии с ^{99m}Tc таковы.

- Дифференциальная диагностика различных патогенетических вариантов тиреотоксикоза: истинной гиперфункции ЩЖ (болезнь Грейвса, функциональная автономия ЩЖ), деструктивного тиреотоксикоза (послеродовой тиреоидит, подострый тиреоидит, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа) и артериального тиреотоксикоза. В первом случае при сцинтиграфии будет определяться повышение захвата ^{99m}Tc (рис. 3.9 а), а во втором - его снижение или полное отсутствие (рис. 3.9 б).

- Диагностика компенсированной (на фоне эутиреоза) и декомпенсированной (при тиреотоксикозе) функциональной автономии ЩЖ. По этому показанию исследование чаще всего проводится при узловом и многоузловом зобе.

При диагностике функциональной автономии ЩЖ выделяют несколько сцинтиграфических характеристик узловых образований. «Горячий», или автономно функционирующий, узел диагностируется в тех случаях, когда область ЩЖ, определяемая при УЗИ как узел, накапливает больше изотопа, чем нормальная ткань (рис. 3.9 в). Накопление изотопа в ткани, окружающей узел, может быть либо сниженным, либо полностью подавленным; при этом визуализируется только гиперфункционирующий узел. «Теплые» узлы имеют такой же уровень накопления изотопа, как и окружающая ткань. «Холодные» узлы определяются как дефекты накопления изотопа на сцинтиграмме (рис. 3.9 г). Сцинтиграфия ЩЖ не позволяет сделать заключение о морфологии узловых образований: наиболее ценна в этом плане тонкоигольная биопсия. «Холодные» узлы злокачественны примерно в 5% случаев, «горячие» узлы - казуистически редко.

Наряду с ^{99m}Tc для сцинтиграфии ЩЖ используются два изотопа йода: ^{131}I и ^{123}I . Из-за относительно большой лучевой нагрузки и достаточно большого периода полураспада использование ^{131}I ограничивается ситуациями, когда на основании показателей его захвата и элиминации из ЩЖ рассчитывается лечебная активность этого же изотопа (терапия ^{131}I токсического зоба и рака ЩЖ). Кроме того, ^{131}I может использоваться для визуализации метастазов высокодифференцированного рака ЩЖ. С этой целью значительно удобнее

использовать ^{123}I , поскольку сцинтиграфию можно проводить спустя небольшой период времени после введения изотопа.

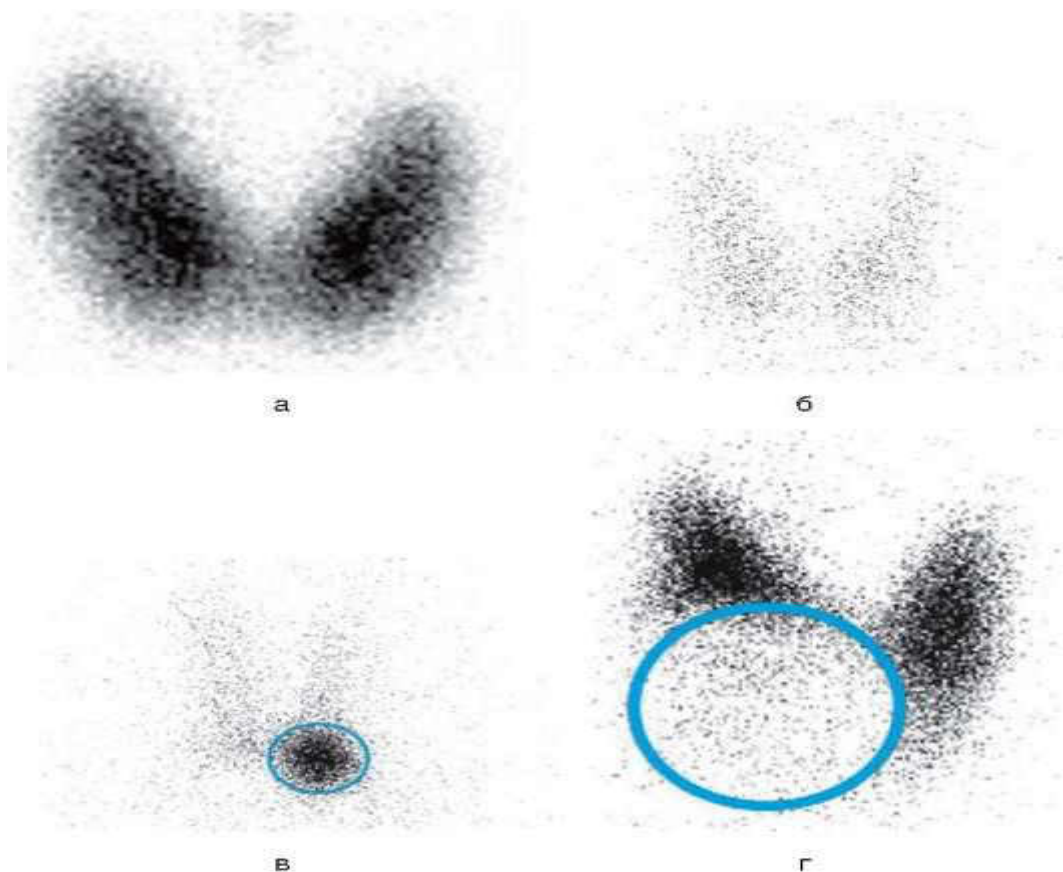


Рис. 3.9. Сцинтиграфия ЩЖ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (обведенные участки соответствуют узловым образованиям, выявленным при УЗИ): а - диффузное усиление захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при болезни Грейвса; б - диффузное снижение захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ при деструктивном тиреотоксикозе (подострый тиреоидит); в - «горячий» узел левой доли ЩЖ в сочетании со снижением захвата $^{99\text{m}}\text{Tc}$ оставшейся ЩЖ (узловой токсический зоб); г - «холодный» узел правой доли ЩЖ (узловой эутиреоидный коллоидный пролиферирующий зоб)

Поскольку в отличие от $^{99\text{m}}\text{Tc}$ изотопы йода подвергаются органификации, они незаменимы для этиологической диагностики врожденного гипотиреоза, связанного с дефектами органификации йода. Кроме того, изотопы йода могут применяться для визуализации эктопированной ткани ЩЖ.

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) ЩЖ показана при всех пальпируемых узловых образованиях, а также при образованиях, превышающих, по данным УЗИ, 10 мм в диаметре. При узловых образованиях меньшего размера ТАБ показана в том случае, если имеются подозрительные на рак ЩЖ эхографические признаки. Основное назначение ТАБ - дифференциальная диагностика заболеваний, протекающих с узловым зобом. Для точного попадания кончика иглы в узловое образование ТАБ необходимо проводить под ультразвуковым контролем. За ТАБ следует цитологическое, а не гистологическое

исследование материала, полученного при аспирации из узлового образования, т.е. изучение разрозненных групп клеток, а не среза ткани ЩЖ. Из дополнительных методов исследования в диагностике заболеваний ЩЖ применяются МРТ и КТ. Показаниями служат относительно редкие случаи крупного загрудинного зоба, сдавливающего органы средостения. Значительно менее информативно проведение с этой целью рентгенографии органов шеи (трахеи, пищевода) и загрудинного пространства с контрастированием пищевода барием.

3.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее простой принцип такой классификации - функциональный (синдромальный), учитывающий функцию ЩЖ (гипертиреоз, гипотиреоз, эутиреоз) (табл. 3.3). Предваряя обсуждение классификации, необходимо рассмотреть ряд терминологических вопросов. Под термином тиреотоксикоз подразумевается клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме, при этом патогенетически он подразделяется на три варианта.

- Гипертиреоз - гиперпродукция тиреоидных гормонов ЩЖ (болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб).
- Деструктивный (тиреолитический) тиреотоксикоз - типовая патологическая реакция ЩЖ на внешние и внутренние факторы, заключающаяся в деструкции тиреоидных фолликулов с выходом их содержимого (тиреоидных гормонов) в кровеносное русло. При этом варианте гиперфункция ЩЖ отсутствует. Заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом (например, подострый и послеродовой тиреоидиты), чаще сопровождаются значительно менее выраженным тиреотоксикозом, чем обусловленные гиперфункцией ЩЖ (болезнь Грейвса). Кроме того, они обычно имеют более благоприятный прогноз.
- Медикаментозный тиреотоксикоз, вызванный передозировкой препаратов тиреоидных гормонов.

Таблица 3.3. Функциональная (синдромальная) классификация заболеваний щитовидной железы

<p>Синдром тиреотоксикоза</p> <p>I. <i>Тиреотоксикоз, обусловленный повышенной продукцией гормонов ЩЖ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — болезнь Грейвса — многоузловой токсический зоб <p>II. <i>Тиреотоксикоз, обусловленной продукцией тиреоидных гормонов вне ЩЖ</i> (хорионэпителиома, <i>struma ovarii</i>)</p> <p>III. <i>Тиреотоксикоз, не связанный с гиперпродукцией гормонов ЩЖ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — медикаментозный тиреотоксикоз — тиреотоксическая фаза деструктивных тиреоидитов (подострый, послеродовой)
<p>Синдром гипотиреоза</p> <p>I. <i>Первичный гипотиреоз</i></p> <p>II. <i>Гипотиреоз центрального генеза (вторичный)</i></p>
<p>Заболевания ЩЖ, протекающие без нарушения функции</p> <p>I. <i>Эутиреоидный зоб:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — зоб, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов — зоб, обусловленный зобогенными веществами <p>II. <i>Тиреоидная неоплазия:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — доброкачественные опухоли — злокачественные опухоли <p>III. <i>Тиреоидиты</i></p>

ЩЖ относится к гипофиззависимым железам, недостаточность которых подразделяется на первичную и вторичную. Под первичным гипотиреозом подразумевают дефицит тиреоидных гормонов в организме, обусловленный патологией (разрушением, удалением) самой ЩЖ, а под вторичным гипотиреозом - дефицит тиреоидных гормонов, обусловленный снижением (отсутствием) трофических и секреторных эффектов ТТГ на ЩЖ (гипоталамо-гипофизарный гипотиреоз).

Под зобом (струмой), как указывалось, подразумевается увеличение объема ЩЖ выше условной нормы (18 мл у женщин, 25 мл у мужчин). По макроскопической характеристике он подразделяется на *диффузный* (увеличена вся ЩЖ), *узловой*, *многоузловой* (два и более узловых образования) и *смешанный* (сочетание общего увеличения ЩЖ с одним или несколькими узловыми образованиями). По функциональному состоянию ЩЖ зоб бывает эутиреоидным, токсическим и протекающим со снижением функции ЩЖ.

В классификации заболеваний ЩЖ по функциональному состоянию (см. табл. 3.3) есть ряд недостатков. Основная из них заключается в том, что при многих, даже при *большинстве заболеваний*, функция ЩЖ непостоянна. Это относится ко всем заболеваниям ЩЖ, протекающим с деструктивным тиреотоксикозом. При хроническом аутоиммунном тиреоидите той или иной длительности эутиреоидная фаза может закончиться субклиническим, а затем явным гипотиреозом. При многоузловом зобе в регионах йодного дефицита по мере нарастания функциональной автономии тиреоцитов эутиреоз постепенно сменяется тиреотоксикозом. Именно поэтому более оправданна классификация заболевания ЩЖ в зависимости от их этиологии (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Этиологическая классификация заболеваний щитовидной железы

I. Аутоиммунные тиреопатии Болезнь Грейвса Изолированная тиреопатия: – с экстратиреоидными проявлениями (эндокринная орбитопатия) Аутоиммунный тиреоидит: – хронический – транзиторный – безболезненный («молчащий») – послеродовой – цитокининдуцированный
II. Коллоидный в разной степени пролиферирующий зоб* Диффузный эутиреоидный зоб Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб: – без функциональной автономии – с функциональной автономией
III. Инфекционные тиреопатии Подострый тиреоидит Острый гнойный тиреоидит Специфические тиреоидиты
IV. Опухоли Доброкачественные Злокачественные
V. Врожденные (наследственные) тиреопатии
VI. Заболевания щитовидной железы при патологии других органов и систем

* Эту группу заболеваний можно обозначить как доброкачественные гиперпластические процессы в ЩЖ

К первой группе относится широкий спектр аутоиммунных заболеваний ЩЖ. По своей общей популяционной распространенности они занимают первое место в ряду других аутоиммунных патологий человека. Еще чаще встречаются доброкачественные гиперпластические процессы ЩЖ, к которым относятся различные формы коллоидного пролиферирующего зоба. Наиболее часто формированию зоба способствуют различные зобогенные факторы, самый распространенный из них - дефицит поступления йода в организм и в ЩЖ. Следует отметить уникальную особенность тиреоидной патологии в целом: спектр, распространенность и прогноз большинства заболеваний ЩЖ во многом зависят от уровня потребления йода (недостаточного, нормального, избыточного) в районе проживания пациента.

Инфекционные тиреопатии, за исключением подострого тиреоидита, этиология которого до конца не выяснена, встречаются относительно редко, как и в целом инфекционные заболевания всех эндокринных желез. К отдельной категории заболеваний ЩЖ относятся опухоли, которые значительно отличаются по морфологии и прогнозу, и врожденные (наследственные) заболевания, для некоторых из них на сегодняшний день уже известна непосредственная причина развития.

3.4. БОЛЕЗНЬ ГРЕЙВСА

Болезнь Грейвса (БГ; болезнь Базедова, диффузный токсический зоб) - системное аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки стимулирующих антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстраклеточной патологией (эндокринная орбитопатия, претибиальная микседема, акропатия) (табл. 3.5).

Впервые заболевание было описано в 1825 г. Каледом Парри, в 1835 г. - Робертом Грейвсом, в 1840 г. - Карлом фон Базедовым. Наиболее популярный в медицинской литературе термин - болезнь Грейвса, в ряде стран шире используется термин болезнь Базедова, в России можно встретить устаревший термин - диффузный токсический зоб; все это синонимы.

Таблица 3.5. Болезнь Грейвса

Этиология	Не известна; ассоциация с гаплотипами HLA-DR3, HLA-DQA1*0501; протективный гаплотип — HLA-DQA1*0701
Патогенез	Выработка стимулирующих АТ-рТТГ с развитием синдрома тиреотоксикоза. Патогенез орбитопатии (см. раздел 3.5)
Эпидемиология	Женщины болеют в 10–15 раз чаще, в большинстве случаев в возрасте 20–50 лет. Распространенность тиреотоксикоза в целом в регионе с нормальным потреблением йода — 2% женщин; частота новых случаев БГ — до 3 на 1000 женщин в год
Основные клинические проявления	Тахикардия, суправентрикулярные аритмии, сердечная недостаточность, похудение на фоне повышенного аппетита, мышечная слабость, тремор, повышенная потливость, раздражительность, плаксивость, глазные симптомы, эндокринная орбитопатия
Диагностика	ТТГ ↓, T ₄ и/или T ₃ ↑, эндокринная орбитопатия, диффузное увеличение объема ЩЖ, диффузное усиление захвата ^{99m} Tc по данным сцинтиграфии ЩЖ, АТ-рТТГ ↑
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом
Лечение	Тиреостатическая терапия (тиамазол, пропилтиоурацил); радикальные методы: тиреоидэктомия, терапия ¹³¹ I
Прогноз	Благоприятный при достижении стойкого эутиреоза. Вероятность иммунологической ремиссии после курса тиреостатической терапии — 25–50%. Постоянная заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов после применения радикальных методов

Этиология

БГ - мультифакторное заболевание, при нем генетические особенности иммунного реагирования реализуются на фоне действия факторов окружающей среды. Наряду с генетической предрасположенностью (гаплотипы HLA-B8, -DR3 и -DQA1*0501) в патогенезе БГ большое значение имеют психосоциальные и средовые факторы. В большей части случаев в пределах года, до манифестации БГ, пациент переживает тяжелый стресс (развод, смерть близких, потеря работы), нередко у пациентов выявляется преморбидная невротизация и психопатизация. Курение повышает риск развития БГ в 2 раза, а развитие эндокринной орбитопатии при уже имеющейся БГ - в 8 раз. БГ часто сочетается с другими аутоиммунными эндокринными заболеваниями (сахарный диабет 1 типа, первичный гипокортицизм); такое сочетание принято обозначать как аутоиммунный полигландулярный синдром II типа (см. раздел 9.1.2). Конкретные звенья иммунопатогенеза БГ не выяснены. Тем не менее центральное значение имеет выработка АТ-рТТГ (рис. 3.10).

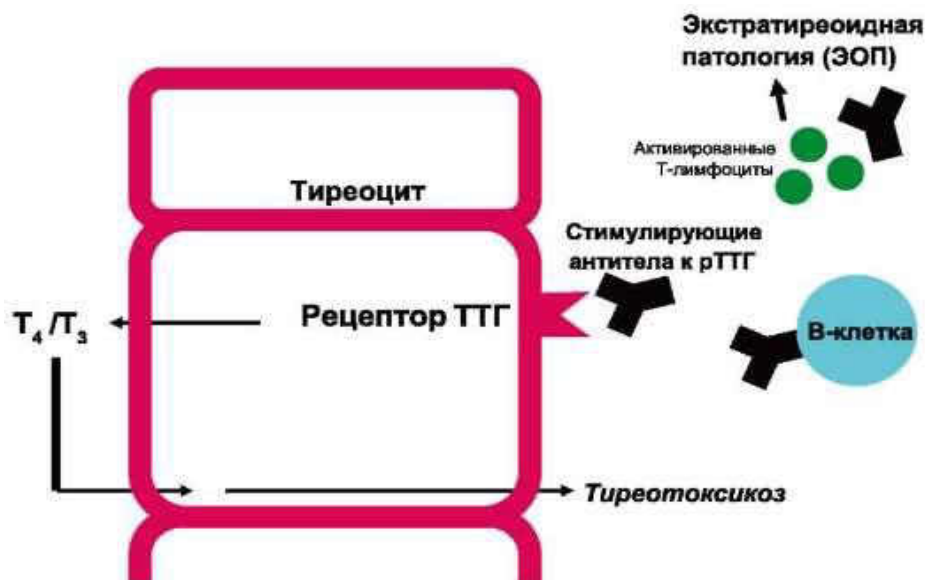


Рис. 3.10. Этиология и патогенез болезни Грейвса

В отличие от других аутоиммунных заболеваний при БГ орган-мишень не разрушается, а стимулируется. Аутоантитела вырабатываются к фрагменту рецептора ТТГ, находящемуся на мембране тиреоцитов. В результате взаимодействия с антителом этот рецептор приходит в активное состояние, неконтролируемо интенсифицируя синтез тиреоидных гормонов (тиреотоксикоз); кроме того, стимулируются процессы гипертрофии тиреоцитов (увеличение ЩЖ). По не вполне понятным причинам сенсibilизированные к антигенам ЩЖ Т-лимфоциты инфильтрируют и вызывают иммунное воспаление в ряде других структур, таких как ретробульбарная клетчатка (эндокринная орбитопатия), клетчатка передней поверхности голени (претиббиальная микседема).

Патогенез

Клинически наиболее значимый синдром, развивающийся при БГ вследствие гиперстимуляции ЩЖ АТ-рТТГ, - тиреотоксикоз. При тиреотоксикозе значительно повышается уровень основного обмена в различных органах и системах. Существенное нефизиологическое увеличение потребления клетками кислорода и интенсификация окислительных процессов приводят к разобщению окислительного фосфорилирования, а в дальнейшем к дистрофическим изменениям в тканях и органах. Наиболее чувствительны к тиреотоксикозу структуры с высокой плотностью рецепторов к тиреоидным гормонам - сердечно-сосудистая (особенно миокард предсердий) и нервная система, но в целом изменения носят генерализованный полисистемный характер.

Эпидемиология

В регионах с нормальным потреблением йода БГ - наиболее частое заболевание, протекающее с тиреотоксикозом (если не принимать в расчет транзиторный тиреотоксикоз, например при послеродовом тиреоидите и ряде других заболеваний). В регионах йодного дефицита по

распространенности с БГ может конкурировать функциональная автономия ЩЖ (см. раздел 3.9.2). Распространенность тиреотоксикоза в целом в регионе с нормальным потреблением йода достигает 2% среди женщин; частота новых случаев БГ составляет 3 на 1000 женщин в год. Женщины болеют в 10-15 раз чаще, в большинстве случаев в возрасте 20-50 лет. Заболеваемость БГ одинакова среди представителей европейской и азиатской расы, но ниже среди негроидной расы. У детей и пожилых людей заболевание встречается достаточно редко.

Клинические проявления

Для БГ в большинстве случаев характерен относительно короткий анамнез: первые симптомы обычно появляются за 4-6 мес до обращения к врачу и постановки диагноза. Как правило, ключевые жалобы связаны с изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, выраженной слабостью, похудением и эндокринной орбитопатией (см. раздел 3.5). К. Базедовым описана практически патогномоничная для заболевания мерзбургская триада: зоб, тахикардия, экзофтальм.

Основной симптом со стороны *сердечно-сосудистой системы* - тахикардия и выраженное ощущение сердцебиений. Тиреотоксикоз сопровождается дилатацией резистивных артериол и децентрализацией кровообращения. В результате пациенты могут ощущать сердцебиения не только в грудной клетке, но и в голове, руках, животе. Кроме того, гиперкинетическое состояние сердца (высокая ЧСС) в сочетании с децентрализацией кровообращения приводит к повышению пульсового давления (разница между систолическим и диастолическим АД). ЧСС в покое при синусовой тахикардии, обусловленной тиреотоксикозом, может достигать 120-130 в минуту и более. Кожа больных горячая, иногда очень выражена потливость. Характерно чувство жара, пациенты не мерзнут при достаточно низкой температуре в помещении. У некоторых пациентов (особенно в пожилом возрасте) может наблюдаться вечерний субфебрилитет.

При длительном тиреотоксикозе, особенно у лиц старше 50 лет и при имеющейся сердечной патологии, развиваются выраженные дистрофические изменения в миокарде. Их наиболее частое проявление - суправентрикулярные нарушения ритма, а именно фибрилляция (мерцание) предсердий. Дальнейшее прогрессирование миокардиодистрофии может привести к развитию изменений миокарда желудочков и застойной сердечной недостаточности.

Для тиреотоксикоза характерно похудение, обычно на 5-6 кг, а порой на 10-15 кг и более, особенно у лиц с исходным избытком веса. У молодых пациентов при тиреотоксикозе часто повышен аппетит, и в начале заболевания это иногда приводит даже к прибавке веса. Все эти симптомы развиваются на фоне прогрессирующей общей и мышечной слабости, в итоге пациенты большую часть дня могут проводить лежа в постели. На этом фоне в тяжелых случаях нарастают явления одышки и отеков, а также других проявлений сердечной недостаточности.

Иногда развивается достаточно выраженная миопатия. Весьма редким осложнением (возможно проявлением БГ) бывает тиреотоксический гипокалиемический периодический паралич. Он проявляется периодически возникающими резкими приступами мышечной слабости. При лабораторном исследовании выявляется гипокалиемия, повышение уровня КФК. Чаще встречается у представителей азиатской расы.

Со стороны *нервной системы* характерна психическая лабильность: эпизоды агрессивности, возбуждения, хаотичной непродуктивной деятельности сменяются плаксивостью, астенией (раздражительная слабость). Многие пациенты не критичны к своему состоянию и пытаются сохранить прежний активный образ жизни на фоне тяжелого соматического состояния. Длительный тиреотоксикоз сопровождается стойкими изменениями психики и личности пациента. Частый, но неспецифичный симптом - мелкий тремор: мелкая дрожь пальцев вытянутых рук выявляется у большинства пациентов. При тяжелом тиреотоксикозе тремор может определяться во всем теле и даже затруднять речь пациента.

Интенсификация костной резорбции у женщин в постменопаузе и пожилых людей может привести к развитию остеопении с повышением риска переломов костей. Часто пациенты жалуются на выпадение волос, ломкость ногтей, но эти признаки неспецифичны.

Изменения со стороны *желудочно-кишечного тракта* развиваются достаточно редко. У пожилых пациентов может быть диарея. При длительном тяжелом тиреотоксикозе в редких случаях могут развиваться дистрофические изменения в печени (тиреотоксический гепатоз), но их нужно отличать от побочных эффектов тиреостатических препаратов, которые также встречаются весьма редко.

Нарушения *менструального цикла* бывают редко. В отличие от гипотиреоза тиреотоксикоз умеренной выраженности может не сопровождаться снижением фертильности и не исключает возможность наступления беременности. Антитела к рецептору ТТГ проникают через плаценту, поэтому у новорожденных (1%) от женщин с БГ может развиваться транзиторный неонатальный тиреотоксикоз. У мужчин тиреотоксикоз часто сопровождается эректильной дисфункцией.

При тяжелом тиреотоксикозе могут появляться симптомы тиреогенной (относительной) надпочечниковой недостаточности, которую нужно дифференцировать от истинной. К ним относятся гиперпигментация кожи, особенно на лице (симптом Еллинека), а также артериальная гипотония.

Примерно в 60-70% случаев при БГ увеличивается ЩЖ, увеличение обычно имеет диффузный характер. Часто железа увеличена значительно. Иногда над ЩЖ можно выслушать систолический шум. БГ может сочетаться с узловыми образованиями ЩЖ различной морфологической характеристики, от коллоидного зоба до рака ЩЖ (см. раздел 3.11).

Ключевое значение в диагностике БГ имеют изменения со стороны глаз (см. раздел 3.5). Эндокринная орбитопатия - визитная карточка БГ, т.е. ее обнаружение у пациента с тиреотоксикозом практически однозначно свидетельствует о том, что речь идет именно о БГ, а не о каком-то другом заболевании. Очень часто, благодаря выраженной орбитопатии в сочетании с симптомами тиреотоксикоза, диагноз БГ очевиден уже при осмотре пациента (рис. 3.11). Другое (редое, менее 1% случаев) ассоциированное с БГ заболевание - претибиальная микседема (рис. 3.12). Патогенез поражения клетчатки претибиальной области, вероятно, аналогичен таковому при эндокринной орбитопатии (ЭОП) (см. раздел 3.5). Кожа передней поверхности голени становится отечной, уплотненной, пурпурно-красной (апельсиновая корка), часты эритема и зуд.

Клиническая картина тиреотоксикоза может иметь отклонения от классического варианта. Так, если у молодых БГ обычно имеет развернутую клиническую картину, у пожилых пациентов ее течение зачастую олигоили даже моносимптомное (нарушение ритма сердца, субфебрилитет). При так называемом апатическом варианте течения БГ, обычно у пожилых пациентов, клинические проявления включают потерю аппетита, депрессию, гиподинамию.



Рис. 3.11. Внешний вид пациенток с болезнью Грейвса



Рис. 3.12. Претибиальная микседема

Весьма редкое осложнение БГ (крайне редкое по сравнению с другими заболеваниями, протекающими с тиреотоксикозом) - тиреотоксический криз, патогенез которого не вполне понятен, так как он может развиваться и без запредельного повышения уровня тиреоидных гормонов в крови. Причинами тиреотоксического криза могут быть сопутствующие БГ острые инфекционные заболевания, проведение оперативного вмешательства или терапии радиоактивным йодом на фоне выраженного тиреотоксикоза, отмена тиреостатической терапии, введение пациенту контрастного йодсодержащего препарата. Чаще всего он возникает без каких-либо провоцирующих факторов на фоне тяжелого нелеченого тиреотоксикоза при БГ.

Клинические проявления тиреотоксического криза: резкое утяжеление симптомов тиреотоксикоза, гипертермия, спутанность сознания, тошнота, рвота, иногда диарея. Регистрируется синусовая тахикардия свыше 120 в минуту. Нередки мерцательная аритмия, высокое пульсовое давление с последующей выраженной гипотонией. В клинической картине может доминировать сердечная недостаточность. Часто выражена гиперпигментации кожи как проявление относительной надпочечниковой недостаточности. При лабораторном исследовании могут фиксироваться лейкоцитоз (даже при отсутствии сопутствующей инфекции), умеренная гиперкальциемия, повышение уровня щелочной фосфатазы. Смертности при тиреотоксическом кризе достигает 30-50%.

Диагностика

Диагностические критерии БГ следующие.

- Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз (ТТГ↓, Т₄ и/или Т₃↑).
- Эндокринная орбитопатия (60-80%).
- Диффузное увеличение объема ЩЖ (60-70%).
- Диффузное усиление захвата ^{99m}Tc по данным скинтиграфии ЩЖ.
- Повышенный уровень антител к рецептору ТТГ.

На первом этапе диагностики БГ необходимо подтвердить, что имеющиеся у пациента клинические проявления (тахикардия, похудение, тремор) обусловлены синдромом тиреотоксикоза. С этой целью проводится гормональное исследование, обнаруживающее снижение или полное подавление уровня ТТГ и повышение уровня Т₄ и/или Т₃. Затем нужно дифференцировать БГ от других заболеваний, сопровождающихся тиреотоксикозом. При клинически выраженной ЭОП диагноз БГ очевиден.

УЗИ при БГ, как правило, обнаруживает диффузное увеличение ЩЖ и характерную для всех ее аутоиммунных заболеваний гипозоногенность. Определение объема ЩЖ необходимо для

выбора метода лечения, так как прогноз консервативной тиреостатической терапии при зобе большого размера достаточно плохой. Проведение сцинтиграфии ЩЖ в типичных случаях (тиреотоксикоз, ЭОП, диффузный зоб, молодой возраст пациента) не обязательно. В менее очевидных ситуациях этот метод позволяет дифференцировать БГ от заболеваний, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовой, подострый тиреоидиты и пр., или от функциональной автономии ЩЖ (многоузловой токсический зоб с «горячими» узлами).

При БГ не менее чем у 70-80% пациентов определяются циркулирующие антитела к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ), но они неспецифичны для этого заболевания и встречаются при любой другой аутоиммунной патологии ЩЖ (аутоиммунный тиреоидит, послеродовой тиреоидит). Специфический тест для диагностики и дифференциальной диагностики БГ - определение уровня АТ-рТТГ. В силу сложности прямого определения стимулирующей фракции АТ-рТТГ тесты на АТ-рТТГ пока относятся к вспомогательным диагностическим методам.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БГ с заболеваниями со сходными клиническими проявлениями, протекающими с нормальной функцией ЩЖ (мерцание предсердий на фоне атеросклеротического кардиосклероза), проста в силу доступности гормональных исследований, которые оценивают функцию ЩЖ. Основные сложности возникают в дифференциальной диагностике БГ с другими заболеваниями, протекающими с тиреотоксикозом. В этом плане большую помощь в диагностике БГ может оказать эндокринная орбитопатия, которая не встречается при других заболеваниях.

При подостром тиреоидите, а также при других заболеваниях, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом (послеродовой, «молчащий» и цитокининдуцированный тиреоидиты, амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа), сцинтиграфия ЩЖ определяет снижение или даже полное отсутствие захвата радиофармпрепарата. Кроме того, подострый тиреоидит обычно характеризуется яркой клинической картиной (болевым синдромом) и повышением СОЭ. Функциональная автономия ЩЖ, клинически чаще всего представленная многоузловым токсическим зобом, как правило, манифестирует в пожилом возрасте (чаще после 50-60 лет); при сцинтиграфии ЩЖ выявляются «горячие» узлы, как правило, отсутствуют признаки аутоиммунной патологии (АТ-ТПО, АТ-ТГ, АТ-рТТГ).

Определенные сложности могут возникать при диагностике БГ у беременных. В норме во время беременности, которая сопровождается гиперстимуляцией ЩЖ, преимущественно за счет ХГ, у многих женщин (около 30%) уровень ТТГ особенно на ранних сроках беременности падает ниже нормы, а у некоторых (2%) наряду с этим происходит некоторое повышение уровня

свободного Т₄. Отличить эту ситуацию (*транзиторный гестационный гипертиреоз*) от БГ позволяют отсутствие ЭОП, АТ-рТТГ и большинства типичных симптомов тиреотоксикоза, а также постепенная нормализация измененных показателей по данным динамического наблюдения. Во время беременности у всех женщин уровень общего Т₄ существенно превышает обычный референсный диапазон, что связано с повышением уровня тироксин связывающего глобулина под действием избытка эстрогенов.

Артифициальный тиреотоксикоз (*thyrotoxicosis facticia*), вызванный приемом пациентом больших доз препаратов тиреоидных гормонов, от БГ отличают снижение накопления РФП (радиофармацевтического препарата), по данным скинтиграфии, и отсутствие повышения уровня тиреоглобулина, свойственного большинству заболеваний, протекающих с гиперфункцией ЩЖ.

Лечение

Есть три метода лечения БГ (консервативное лечение тиреостатическими препаратами, хирургическое лечение и терапия ¹³¹I), при этом ни один из них не этиотропен, поэтому ни один не лишен недостатков.

Консервативная терапия проводится препаратами тиомочевины, к которым относятся *тиамазол* (мерказолил[▲], тирозол[▲], метизол[▲]) и *пропилтиоурацил* (ПТУ; пропицил[▲]). Механизм действия обоих препаратов состоит в том, что они активно накапливаются в ЩЖ и блокируют синтез тиреоидных гормонов благодаря ингибированию тиреоидной пероксидазы, присоединяющей йод к остаткам тирозина в тиреоглобулине. Есть достаточно противоречивые данные, что эти препараты параллельно действуют иммуномодулирующе, что в ряде случаев способствует ремиссии заболевания.

Тиреостатическая терапия может назначаться либо с целью подготовки пациента к другим методам лечения, которые проводятся на фоне эутиреоза (тиреоидэктомия), либо в виде курса тиреостатической терапии продолжительностью 12-18 мес. На фоне приема тиреостатических препаратов достижение эутиреоидного состояния может быть достигнуто практически у всех пациентов: случаи резистентности к тиреостатикам казуистичны.

Длительную (12-18 мес) консервативную терапию имеет смысл планировать далеко не у всех пациентов. В следующих случаях длительная консервативная терапия *практически бесперспективна* в плане наступления стойкой ремиссии, т.е. после ее отмены практически неминуемо вновь развивается тиреотоксикоз:

- объем ЩЖ более 40 мл;

- тяжелый тиреотоксикоз (свободный Т₃ выше 25-30 пмоль/л, свободный Т₄ выше 70-80 пмоль/л);
- рецидив тиреотоксикоза после 12-18-месячного курса тиреостатической терапии;
- длительность анамнеза тиреотоксикоза более 18-24 мес независимо от проводимой тиреостатической терапии;
- десятикратное и более повышение уровня АТ-рТТГ. Существенно снижают вероятность ремиссии БГ на фоне тиреостатической терапии курение, мужской пол и молодой возраст (моложе 30 лет). Консервативную терапию не следует планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза и/или с тяжелой сопутствующей патологией (мерцательная аритмия, выраженная сердечная и другая органная недостаточность).

Если пациенту планируется проведение курса тиреостатической терапии, тионамиды в начале назначаются в относительно больших дозах: 30-40 мг тиамазола (на 1-2 приема) или пропилтиоурацила - 300-400 мг (на 3 приема). На фоне такой терапии спустя 4-6 нед у 80-90% пациентов с тиреотоксикозом средней тяжести удается достичь эутиреоидного состояния, первый признак которого - нормализация уровня свободных Т₄ и Т₃. Уровень ТТГ может еще долго оставаться сниженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, большинству пациентов целесообразно назначение р-адреноблокаторов (пропранолол - 120-180 мг/сут, атенолол - 50-100 мг/сут), которые достаточно быстро купируют сердечно-сосудистые симптомы тиреотоксикоза. После нормализации уровня свободных Т₄ и Т₃ доза тиреостатика снижается до поддерживающей (5-15 мг тиамазола в день). В дальнейшем возможны два варианта тиреостатической терапии. Первый вариант (*схема «блокируй»*) подразумевает назначение небольшой дозы (5-10 мг/сут тиамазола) только тиреостатического препарата. При втором варианте (*схема «блокируй и замещай»*) вместе с относительно большой дозой тиреостатика (15-20 мг тиамазола) назначается левотироксин (L-Т₄), который предотвращает развитие у пациента медикаментозного гипотиреоза. Вторая схема позволяет более стабильно поддерживать эутиреоз, поскольку ЩЖ надежно заблокирована относительно большей дозой тиреостатика. Контролируют функцию ЩЖ на фоне тиреостатической терапии ежемесячно, при этом критерий ее адекватности - стойкое поддержание в норме уровня свободных Т₄ и Т₃, а через 3-6 мес после их нормализации - уровня ТТГ. Редкими осложнениями терапии тиамазолом и пропилтиоурацилом бывают лейкопения (вплоть до агранулоцитоза) и токсический гепатит.

Вероятность развития рецидива тиреотоксикоза при БГ после 12-18-месячного курса тиреостатической терапии даже в группе правильно отобранных пациентов высока и достигает 70-75%. В случае развития рецидива тиреотоксикоза, а также если пациент исходно не

соответствует критериям, делающим проведение длительной тиреостатической терапии целесообразным, ему показано радикальное лечение: тиреоидэктомия или терапия ^{131}I .

Целью оперативного лечения, равно как и терапии ^{131}I , является удаление практически всей ЩЖ, исключаяющее любую возможность рецидива тиреотоксикоза. Такой подход стал возможным после появления синтетических препаратов L-T₄ и эффективных методов контроля адекватности заместительной терапии гипотиреоза путем оценки уровня ТТГ (см. раздел 3.6). Оперативное лечение при БГ подразумевает проведение тиреоидэктомии; различные варианты частичных резекций ЩЖ следует признать устаревшими. Тиреоидэктомию рекомендуется производить в специализированных отделениях эндокринной хирургии, где низок риск послеоперационных осложнений (повреждение возвратного гортанного нерва с парезом гортани, стойкий гипопаратиреоз) (см. раздел 8.5). Предпочтительная и наиболее безопасная техника операции - *экстрафасциальная тиреоидэктомия* с визуальным интраоперационным контролем возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез.

Наиболее популярный метод радикального лечения БГ в большинстве стран мира - терапия радиоактивным ^{131}I . Этот метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен осложнений, возможных во время операции на ЩЖ. Единственные противопоказания к лечению ^{131}I - беременность и грудное вскармливание. В значимых количествах ^{131}I накапливается только в ЩЖ; после попадания в нее он претерпевает р-распад. Длина пробега р-частиц в мягких тканях - 2-15 мм, что обеспечивает локальную лучевую деструкцию тиреоцитов. Существенное преимущество заключается в том, что лечение ^{131}I можно проводить без предварительной подготовки тиреостатиками. В зависимости от размера зоба и ряда других показателей пациенту назначается внутрь 10-30 мКи ^{131}I ; гипотиреоз обычно развивается в течение 4-6 мес. Общая схема лечения БГ представлена на рис. 3.13.

Наряду с перечисленными факторами выбор варианта лечения БГ могут определять как индивидуальные особенности пациента (очень крупный зоб, сопутствующая патология, планирование беременности), так и социальные факторы.

При лечении БГ во время *беременности* тиреостатик назначается в минимальной дозе (только по схеме «блокируй»), необходимой для поддержания уровня свободного Т₄ на верхней границе нормы или несколько выше нормы. Обычно по мере увеличения сроков беременности потребность в тиреостатике уменьшается и большинство женщин после 25-30 нед препарат вообще не принимает. Тем не менее у большинства из них после родов (обычно через 3-6 мес) развивается рецидив заболевания.

Лечение тиреотоксического криза подразумевает интенсивные мероприятия с назначением больших доз тиреостатиков. Предпочтение отдается пропилтиоурацилу в дозе 200-300 мг

каждые 6 ч, при невозможности самостоятельного приема пациентом - через назогастральный зонд. Калия йодид, обычно в виде раствора Люголя* (йод + [калий йодид + глицерол]), в дозе около 60 мг каждые 6 ч с целью блокады ЩЖ назначается через назогастральный зонд спустя 6 ч после назначения пропилтиоурацила. Кроме того, назначаются р-адреноблокаторы (пропранолол по 160-480 мг/сут *per os* или внутривенно из расчета 2-5 мг/ч, глюкокортикоиды внутримышечно (гидрокортизон по 50-100 мг 4 раза в сутки или преднизолон по 60 мг/сут, проводится дезинтоксикационная терапия (физиологический раствор, 10% раствор глюкозы) под контролем гемодинамики. В резистентных к лечению случаях может быть эффективен плазмаферез и перитонеальный диализ.

Прогноз

При отсутствии лечения прогноз неблагоприятный и определяется постепенным развитием фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, истощения (марантический тиреотоксикоз). До появления тиреостатических препаратов большинство пациентов погибали при явлениях сердечной недостаточности. В случае нормализации функции ЩЖ прогноз тиреотоксической кардиомиопатии благоприятный - у большинства пациентов происходит регресс кардиомегалии и восстанавливается синусовый ритм. Вероятность рецидива тиреотоксикоза после 12-18-месячного курса тиреостатической терапии - 70-75%.



Рис. 3.13. Схема лечения болезни Грейвса

3.5. ЭНДОКРИННАЯ ОРБИТОПАТИЯ

Эндокринная орбитопатия (офтальмопатия Грейвса, аутоиммунная офтальмопатия) - аутоиммунное воспаление ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц с последующими фиброзными изменениями, развивающееся при БГ.

В 95% случаев ЭОП сочетается с БГ, будучи неотъемлемым компонентом этого системного аутоиммунного заболевания (его визитной карточкой), при этом ЭОП может манифестировать раньше тиреотоксикоза. В редких случаях ЭОП сочетается с аутоиммунным тиреоидитом, еще реже ЭОП - изолированное заболевание, т.е. единственный компонент аутоиммунного процесса, развивающегося при БГ. В 5% случаев ЭОП носит односторонний характер (табл. 3.6).

Таблица 3.6. Эндокринная орбитопатия

Этиология	Наиболее вероятно, аналогична таковой при поражении ШЖ при болезни Грейвса
Патогенез	Иммунное воспаление ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц, развивающееся в рамках системного аутоиммунного процесса при болезни Грейвса
Эпидемиология	Развивается у 50–80% пациентов с болезнью Грейвса
Основные клинические проявления	Опухание века в глазах, боли в области глаз, диплопия, экзофтальм, отечность век, нейропатия зрительного нерва, косоглазие
Диагностика	Офтальмологический осмотр, экзофтальмометрия, УЗИ орбит, МРТ и КТ орбит
Дифференциальная диагностика	Ретробульбарные опухоли (при одностороннем экзофтальме), инфильтративные заболевания глазницы, миастения
Лечение	При легком течении не показано; при тяжелом и умеренно тяжелом течении в активную фазу: глюкокортикоиды (пульс-терапия), рентгенотерапия на область глазницы, хирургическая декомпрессия орбиты; в неактивную фазу при необходимости косметические операции
Прогноз	В 98% случаев развивается ремиссия (самопроизвольная или на фоне лечения); в 2% — тяжелое течение с остаточными явлениями ЭОП после наступления неактивной фазы

Этиология

Патогенез поражения структур орбиты при ЭОП неизвестен. Согласно одной из теорий вследствие развивающегося при БГ системного аутоиммунного процесса преадипоциты ретробульбарной клетчатки дифференцируются в адипоциты, экспрессирующие рецептор к ТТГ. Вслед за этим происходит инфильтрация этой клетчатки сенсibilизированными к рецептору ТТГ Т-лимфоцитами, инициирующими развитие иммунного воспаления. Определенное значение придается и циркулирующим АТ-рТТГ. В ответ на воздействие провоспалительных цитокинов адипоциты ретробульбарной клетчатки начинают в избытке продуцировать кислые гликозаминогликаны. Последние обладают выраженными гидрофильными свойствами, что способствует развитию отека и увеличению объема ретробульбарной клетчатки. В дальнейшем интенсивность воспалительных изменений спадает и развиваются той или иной выраженности фиброзные изменения.

Патогенез

В развитии ЭОП выделяют две основные фазы (рис. 3.14). В первой фазе - активного воспаления происходят воспалительные изменения в ретробульбарной клетчатке. Эти изменения сопровождаются увеличением ее объема, что приводит к развитию экзофтальма, а в тяжелых и достаточно редких случаях - к сдавлению зрительного нерва (*нейропатия зрительного нерва*) (рис. 3.15).

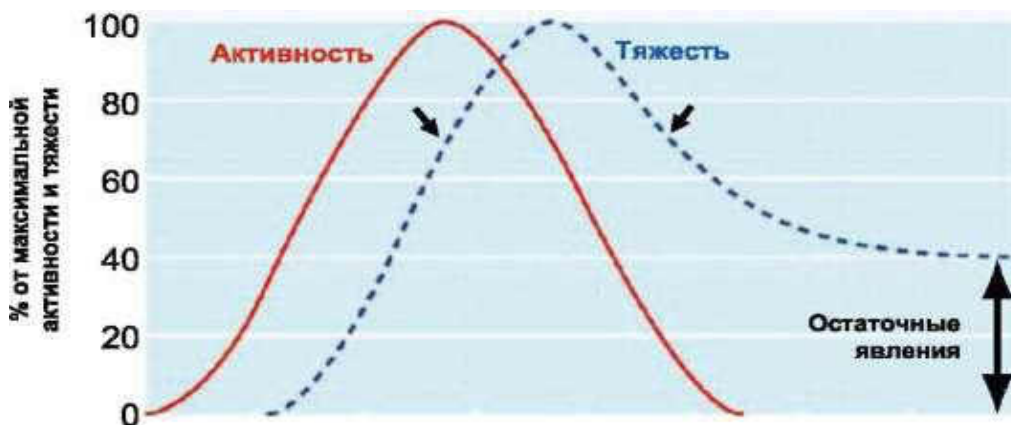


Рис. 3.14. Стадии развития эндокринной орбитопатии

Воспалительные изменения в глазодвигательных мышцах развиваются неравномерно, так что при определенном угле зрения (при взгляде вверх или в сторону) у пациента появляется диплопия. При тяжелых изменениях со стороны глазодвигательных мышц может развиваться стойкое косоглазие с постоянной диплопией. Опасным осложнением тяжелой ЭОП бывает выраженный экзофтальм, приводящий к невозможности полного закрывания глаз, с последующими изменениями роговицы вплоть до ее изъязвления.

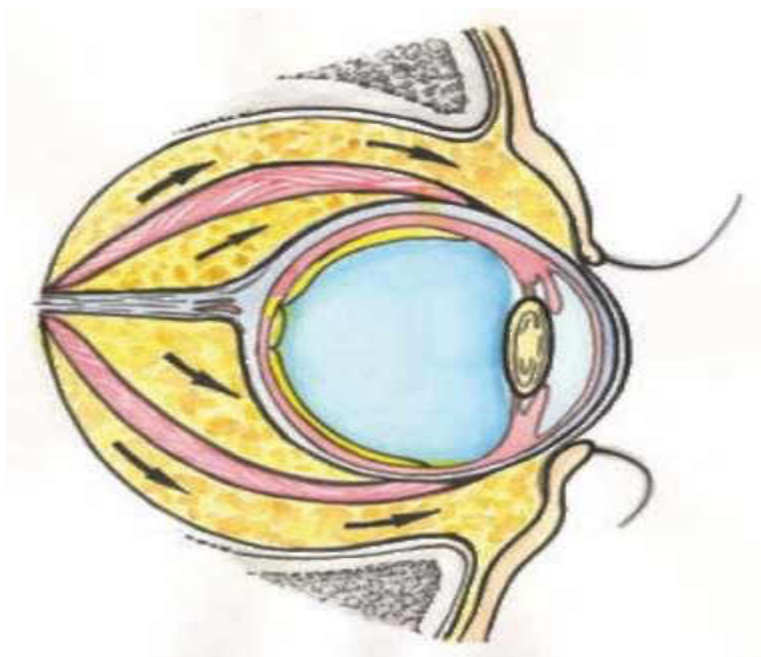


Рис. 3.15. Патогенез развития экзофтальма при эндокринной орбитопатии

Во второй фазе ЭОП - неактивной - воспалительный процесс в глазнице постепенно стихает. При легкой ЭОП процесс заканчивается полной ремиссией, при тяжелой ЭОП развиваются фиброзные изменения, приводящие к стойкому экзофтальму и ретракции верхних век, косоглазию с диплопией, а также к вторичным изменениям со стороны глаз и катаракте. Использование глюкокортикоидов в неактивной фазе ЭОП неэффективно. Факторами риска развития и прогрессирования ЭОП служат курение и нарушение функции ЩЖ (как гипотиреоз, так и тиреотоксикоз).

Эпидемиология

ЭОП развивается у 50-80% пациентов с БГ. Вполне вероятно, что ЭОП той или иной выраженности, включая минимальные изменения в ретробульбарных тканях, которые можно выявить только при помощи специальных методов, развивается почти у всех пациентов с БГ. Частота новых случаев собственно ЭОП, по некоторым данным, составляет 16 на 100 000 населения в год для женщин и 2,9 на 100 000 в год для мужчин.

Клинические проявления

При ЭОП может развиваться несколько групп симптомов. Так называемые глазные симптомы тиреотоксикоза, приведенные в табл. 3.7, в полной мере не являются проявлениями только ЭОП, а могут возникать и при тиреотоксикозе другого генеза. Их патогенез отчасти связывают с нарушением вегетативной иннервации глазного яблока. Этим симптомам придавали большое значение в прошлом, когда прямая оценка функции ЩЖ при помощи гормонального исследования представляла существенные сложности. В дальнейшем стало очевидно, что многие глазные симптомы (например, мелкий тремор век закрытых глаз) могут встречаться и при отсутствии тиреотоксикоза у здоровых людей.

Таблица 3.7. Глазные симптомы тиреотоксикоза

Симптом	Проявления
Грефе	Отставание верхнего века от радужки при взгляде вниз
Дельримция	Широкое раскрытие глазных щелей
Штельвага	Редкое моргание
Мёбиуса	Невозможность фиксировать взгляд на близком расстоянии (слабость конвергенции)
Кохера	Ретракция верхнего века при быстрой перемене взгляда

Собственно для ЭОП характерны две группы симптомов: первые связаны с изменением мягких тканей орбиты, вторые - с изменением глазодвигательных мышц. В результате *изменения ретробульбарных и частично периорбитальных тканей* развивается экзофтальм с сопутствующей ему ретракцией верхнего века (рис. 3.16).



Рис. 3.16. Пациенты с эндокринной орбитопатией

Первыми симптомами ЭОП часто бывают ощущение песка в глазах, слезотечение и светобоязнь. Основные мышечные симптомы - двоение при взгляде в какую-то сторону или вверх, невозможность отведения глаз в одну из сторон, а в тяжелых случаях - косоглазие. Тяжесть орбитопатии можно определять по международной классификации NOSPECS (табл. 3.8). Чаще всего ЭОП имеет легкое течение, не требующее активных лечебных мероприятий; на тяжелую ЭОП, с развитием изменений, угрожающих зрению, приходится не более 2% случаев.

Таблица 3.8. Классификация эндокринной орбитопатии NOSPECS

Стадия		Клинические проявления
0 (N)		Отсутствие орбитопатии
1 (O)	A	Ретракция верхнего века: – незначительно выражена
	B	– умеренно выражена
	C	– резко выражена
2 (S)	A	Изменения мягких тканей глазницы (отек, инъекция конъюнктивы): – незначительно выражены
	B	– умеренно выражены
	C	– резко выражены
3 (P)	A	Экзофтальм (выпячивание глазных яблок): – незначительно выражен (на 3–4 мм больше нормы)
	B	– умеренно выражен (на 5–7 мм больше нормы)
	C	– резко выражен (более 8 мм)
4 (E)	A	Поражение мышц глазницы: – диплопия без ограничения движения глазных яблок
	B	– ограничение движения глазных яблок
	C	– фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)	A	Поражение роговицы: – сухость
	B	– изъязвление
	C	– помутнение, некроз, перфорация
6 (S)	A	Поражение зрительного нерва: – незначительно выражено (острота зрения 1,0–0,3)
	B	– умеренно выражено (острота зрения 0,3–0,1)
	C	– резко выражено (острота зрения менее 0,1)

Основное, но не абсолютное значение имеет сопутствующая БГ, значительно реже - аутоиммунный тиреоидит. В этом случае характерный двусторонний процесс у пациента практически верифицирует диагноз. Реже проводятся УЗИ орбит или МРТ, которые позволяют выявить характерное утолщение глазодвигательных мышц (рис. 3.17).

Важная цель диагностики - установление *активности* ЭОП, что необходимо для решения вопроса о назначении лечения. Для этого, как правило, используются данные клинической картины и анамнеза (наблюдения в динамике). Их суммируют по шкале клинической активности ЭОП, представленной в табл. 3.9.

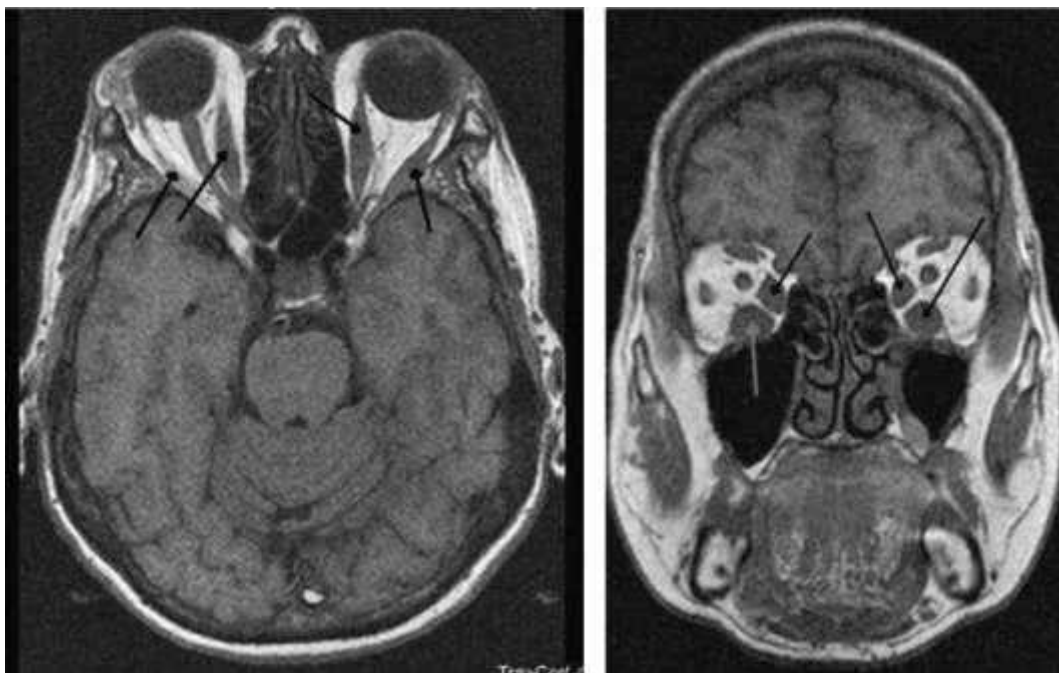


Рис. 3.17. Утолщение глазодвигательных мышц при ЭОП по данным МРТ. Утолщенные мышцы показаны стрелками

Таблица 3.9. Шкала клинической активности ЭОП

<ul style="list-style-type: none">- Спонтанная ретробульбарная болезненность (болезненное чувство давления за глазами в течение последних 4 нед)- Боль при движениях глаз (при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз в течение последних 4 нед)- Покраснение (эритема) век- Отек век- Инъекция конъюнктивы (диффузное покраснение конъюнктивы, покрывающее по меньшей мере один квадрант)- Хемоз (отек конъюнктивы)- Отек карункулы

Примечание. Один балл соответствует одному признаку; общий счет варьирует от 0 (нет активности) до 7 (выраженная активность). ЭОП считается активной при 4 баллах и более.

Дифференциальная диагностика

ЭОП необходимо дифференцировать от ретробульбарных опухолей (особенно при одностороннем экзофтальме), инфильтративных заболеваний глазницы, миастении, нейропатии зрительного нерва другого генеза.

Лечение

При выборе тактики лечения следует исходить из того, что воспалительный процесс при ЭОП склонен к самопроизвольной ремиссии, другими словами, активная фаза ЭОП рано или поздно заканчивается. Подходы к лечению ЭОП определяются тяжестью заболевания и его активностью (табл. 3.10).

Таблица 3.10. Лечение эндокринной орбитопатии

Тяжесть ЭОП	Лечение
При любой тяжести	Прекращение курения Защита роговицы (глазные капли «искусственная слеза», при плохом смыкании век — сон с повязкой для глаз) Ношение затемненных очков Поддержание стойкого эутиреоза
Легкая ЭОП	Наблюдение без какого-либо активного вмешательства
Умеренная тяжесть ЭОП, активная фаза	Противовоспалительная терапия (пульс-терапия глюкокортикоидами) и/или рентгенотерапия на область орбит
Умеренная тяжесть ЭОП, неактивная фаза	Реконструктивная хирургия (операции на веках, глазодвигательных мышцах, декомпрессия орбит)
Тяжелая ЭОП	Пульс-терапия глюкокортикоидами, декомпрессия орбит

В большинстве случаев ЭОП активная терапия не требуется вообще, поскольку речь идет о достаточно легком течении заболевания, с самопроизвольной ремиссией без остаточных явлений. Тем не менее пациенту должны быть даны рекомендации по прекращению курения, использованию глазных капель. Важное условие ремиссии ЭОП - стойкое поддержание эутиреоза. В случае умеренной и тяжелой ЭОП наиболее часто используемый метод, как эффективный и относительно безопасный - пульс-терапия метилпреднизолоном (по 250-500 мг внутривенно еженедельно или, при необходимости, чаще, суммарная курсовая доза не более 8 г). Альтернативой может быть пероральный прием преднизолона, который сопровождается значительно большим риском развития побочных эффектов. Основная проблема терапии глюкокортикоидами - частые рецидивы ЭОП после прекращения лечения. Другой метод лечения - рентгенотерапия на область орбит, часто комбинируемая с терапией глюкокортикоидами. При тяжелой ЭОП, особенно при развитии нейропатии зрительного нерва, может быть показано оперативное вмешательство по декомпрессии орбит. В неактивной фазе ЭОП при выраженных косметических и зрительных нарушениях также может быть показано оперативное лечение.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев прогноз благоприятный: развивается самопроизвольная или индуцированная противовоспалительной терапией ремиссия. Примерно в 1-2% случаев ЭОП характеризуется тяжелым течением, которое завершается выраженными остаточными явлениями.

3.6. ГИПОТИРЕОЗ

Гипотиреоз - дефицит тиреоидных гормонов в организме. По патогенезу гипотиреоз может быть первичным (*вследствие патологии самой ЩЖ*) и вторичным (*вследствие дефицита ТТГ*) (табл. 3.11), при этом 99,9% случаев приходится на первичный приобретенный гипотиреоз (табл. 3.12). Распространенность гипотиреоза в общей популяции - около 2%, а в отдельных возрастных группах (*женщины пожилого возраста*) может достигать 6-8%.

Таблица 3.11. Этиология гипотиреоза

Гипотиреоз	Основные заболевания
Первичный (заболевания щитовидной железы)	Аутоиммунный тиреоидит Хирургическое удаление щитовидной железы Терапия радиоактивным ¹³¹ I Тяжелый йодный дефицит Аномалии развития щитовидной железы (дисгенезия и эктопия)
Вторичный (гипоталамо-гипофизарная патология)	Гипофизарная недостаточность (синдром Шюена–Симмондса) Крупные опухоли гипоталамо-гипофизарной области Облучение гипофиза Иzolированный дефицит ТТГ

3.6.1. Приобретенный гипотиреоз

Этиология

Наиболее часто встречается гипотиреоз, развившийся в результате хронического аутоиммунного тиреоидита (АИТ) (см. раздел 3.7.1.1), а также ятрогенный гипотиреоз (послеоперационный и в исходе терапии радиоактивным ¹³¹I). На ятрогенный гипотиреоз приходится не менее трети всех случаев гипотиреоза. При указанных заболеваниях гипотиреоз в большинстве случаев носит *стойкий необратимый характер*. При многих заболеваниях ЩЖ (деструктивные тиреоидиты), а также при воздействии ряда веществ (большие дозы йода, тиреостатики) может развиваться транзиторный гипотиреоз, который самолимитируется либо в процессе естественного течения этих заболеваний, либо по прекращении воздействия вызвавшего его фактора (отмена тиреостатика). В ряде случаев генез первичного гипотиреоза остается неясным (идиопатический гипотиреоз).

Одна из причин первичного гипотиреоза - *тяжелый йодный дефицит*. Легкий и умеренный йодный дефицит у взрослых в обычных условиях к гипотиреозу привести *не может*, в связи с

чем проблема йододефицитного гипотиреоза у взрослых для Российской Федерации практически не актуальна (см. раздел 3.9). У новорожденных при умеренном, а иногда даже и легком йодном дефиците вследствие сочетания низкого содержания йода в ЩЖ и высокого уровня обмена тиреоидных гормонов может развиваться *транзиторная неонатальная гипертиротропинемия* (см. раздел 3.6.2). У беременных в условиях йодного дефицита может развиваться *относительная гестационная гипотироксинемия* (см. раздел 3.9.3). Тем не менее два последних феномена не следует отождествлять с синдромом гипотиреоза в полной мере.

Таблица 3.12. Первичный приобретенный гипотиреоз

Этиология	Хронический аутоиммунный тиреоидит, оперативные вмешательства на ЩЖ, терапия ¹³¹ I
Патогенез	Снижение основного обмена и синтеза АТФ в большинстве клеточных систем организма
Эпидемиология	Мужчины : женщины — 1:10 В общей популяции — 2% Среди женщин детородного возраста — 2–5% Среди лиц старше 60 лет — 6–12%
Основные клинические проявления	Неспецифичны или отсутствуют: общая слабость, депрессия, сухость кожи, усиленное выпадение волос, запоры, гипохромная анемия, выпот в перикарде, диастолическая гипертензия, атерогенная дислипидемия, нарушение менструального цикла, бесплодие, снижение либидо
Диагностика	Манифестный первичный гипотиреоз: ТТГ↑, Т ₄ ↓ Субклинический гипотиреоз: ТТГ↑, Т ₄ — в норме Вторичный гипотиреоз: ТТГ↓, Т ₄ ↓
Дифференциальная диагностика	Многочисленные заболевания со сходными неспецифическими симптомами. Дифференциальная диагностика с заболеваниями, приведшими к развитию гипотиреоза
Лечение	Заместительная терапия препаратами левотироксина (полная заместительная доза около 1,6 мкг/кг массы тела); цель терапии — поддержание уровня ТТГ в норме
Прогноз	При стойком поддержании нормального уровня ТТГ на фоне заместительной терапии — полный регресс симптомов и проявлений

Причиной достаточно редко встречающегося вторичного гипотиреоза, как правило, бывают различные деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области. Чаще всего речь идет о макроаденомах гипофиза и супраселлярных структур, а также об оперативных вмешательствах по поводу этих заболеваний.

Патогенез

При дефиците тиреоидных гормонов развиваются изменения всех без исключения органов и систем, что определяет полисистемность и многообразие его клинических проявлений. Основное изменение на клеточном уровне - уменьшение потребления клеткой кислорода, снижение интенсивности окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. В результате клетка испытывает дефицит энергии, в ней снижается синтез основных ферментов, подавляются все процессы клеточного метаболизма. Именно поэтому наиболее чувствительны

к дефициту тиреоидных гормонов активно делящиеся клетки, особенно в период эмбриогенеза, когда энергодефицит может привести к необратимым порокам закладки нервной, костной, сердечно-сосудистой и других систем организма.

Универсальное изменение при тяжелом гипотиреозе - муцинозный отек (микседема), наиболее выраженный в соединительнотканых структурах. Микседема (в прошлом синоним термина «гипотиреоз») развивается вследствие избыточного скопления в интерстициальных тканях гиалуроновой кислоты и других гликозаминогликанов, в силу гидрофильности задерживающих избыток воды.

Эпидемиология

Как и большинство других заболеваний ЩЖ, гипотиреоз в 10 раз чаще встречается у женщин. АИТ, как основная причина гипотиреоза, характеризуется длительным течением, при котором эутиреоидная фаза может продолжаться многие годы и десятилетия, после чего переходит в фазу субклинического гипотиреоза и только затем происходит снижение уровня T_4 в крови.

По этой причине гипотиреоз наиболее часто встречается у женщин старше 50-60 лет. Если в общей популяции распространенность гипотиреоза составляет около 2%, среди женщин детородного возраста - 2-5%, то среди женщин старше 60 лет этот показатель в некоторых популяциях может достигать 10-12% и более.

Клинические проявления

Клиническая картина гипотиреоза определяется его этиологией, возрастом пациента, а также скоростью развития дефицита тиреоидных гормонов. Основные проблемы клинической диагностики гипотиреоза следующие.

- Отсутствие специфичных (встречающихся только при гипотиреозе) симптомов, которые бы позволили заподозрить его целенаправленно.
- Высокая распространенность в общей популяции сходных с гипотиреозом симптомов, связанных с другими хроническими соматическими и/или психическими заболеваниями (примерно у 15% взрослых людей с нормальной функцией ЩЖ можно выявить несколько симптомов, характерных и для гипотиреоза).
- Высокая распространенность сходных с гипотиреозом симптомов среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью (госпитальная выборка).
- Отсутствие прямой зависимости между степенью дефицита тиреоидных гормонов и выраженностью клинических проявления (в одних случаях симптомы могут полностью

отсутствовать при явном гипотиреозе, в других они значительно выражены уже при субклиническом гипотиреозе).

Клиническая картина гипотиреоза в целом полисистемна, но у отдельных пациентов обычно доминируют жалобы и симптомы со стороны какой-то одной системы, поэтому у пациента нередко диагностируются заболевания-«маски» (рис. 3.18).



Рис. 3.18. «Маски» гипотиреоза

При выраженном и длительном гипотиреозе у пациента формируется характерный микседематозный внешний вид с общей и периорбитальной отечностью. Лицо одутловато, бледно-желтушного оттенка, взгляд отчужден, мимика бедная (маскообразное лицо) (рис. 3.19).



Рис. 3.19. Внешний вид пациенток с гипотиреозом

Кроме того, отмечается поредение и потускнение волос, их усиленное выпадение. Пациенты апатичны, замедленны или даже заторможены. Для тяжелого гипотиреоза характерно

замедление речи; иногда кажется, что у больного что-то во рту («язык заплетается»). Отечность слизистой оболочки гортани проявляется низким или даже хриплым тембром голоса. Пациент может «спотыкаться» на произнесении отдельных слов, после чего, приложив определенные усилия, произносит их более внятно. Классически при гипотиреозе описывается отечность языка, на котором можно увидеть отпечатки зубов. Отечность слизистой оболочки евстахиевой трубы может проявиться некоторым снижением слуха. Частой жалобой бывает сухость кожи.

Изменения со стороны нервной системы - снижение памяти, сонливость, депрессия. У детей старше 3 лет и у взрослых изменения со стороны нервной системы обычно полностью купируются на фоне заместительной терапии. В противоположность этому врожденный гипотиреоз при отсутствии заместительной терапии приводит к необратимым нервно-психическим и физическим нарушениям (см. раздел 3.6.2). Со стороны периферической нервной системы изменения развиваются редко, хотя у некоторых пациентов явления микседемы провоцируют развитие туннельных симптомов (синдром карпального канала).

Общее снижение уровня основного обмена проявляется склонностью пациентов с гипотиреозом к прибавке массы тела, при этом сам по себе гипотиреоз практически никогда не приводит к развитию ожирения. При крайне тяжелом гипотиреозе может развиваться гипотермия. Пациенты часто жалуются на зябкость (все время мерзнут). В генезе этого симптома наряду со снижением основного обмена имеет значение характерная для гипотиреоза централизация кровообращения.

Проявлениями гипотиреоза со стороны сердечно-сосудистой системы могут быть легкая диастолическая артериальная гипертензия и формирование небольшого выпота в полости перикарда. При тяжелом гипотиреозе могут определяться гипотония и брадикардия. У большинства пациентов с гипотиреозом развивается атерогенная дислипидемия.

Со стороны пищеварительной системы часто встречаются запоры. Кроме того, может развиваться дискинезия желчных путей, гепатомегалия; характерно снижение аппетита. При выраженном гипотиреозе возможна гипохромная анемия.

Очень часто, особенно у женщин, на первый план выходят изменения со стороны половой системы. Для гипотиреоза характерны различные нарушения менструального цикла: от аменореи до дисфункциональных маточных кровотечений. Как у мужчин, так и у женщин снижается либидо. В патогенезе изменений со стороны половой системы определенное значение имеет *вторичная гиперпролактинемия* (см. раздел 2.4). Выраженный гипотиреоз почти всегда сопровождается бесплодием, но менее явный дефицит тиреоидных гормонов у части женщин (около 2% среди всех беременных) может не препятствовать развитию беременности, однако с риском ее прерывания или рождения ребенка с нарушением развития нервной системы.

При длительном гипотиреозе гиперстимуляция тиреотрофов гипофиза может закончиться формированием вторичной аденомы. После компенсации гипотиреоза на фоне заместительной терапии в результате уменьшения объема гипофиза может произойти формирование «пустого» турецкого седла (см. раздел 2.9).

Наиболее тяжелое, но в настоящее время крайне редко встречающееся осложнение гипотиреоза - гипотиреоидная (микседематозная) кома. Гипотиреоидная кома обычно развивается у пожилых пациентов с длительно не диагностированным гипотиреозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями при низком социальном статусе и отсутствии ухода. Провоцируют развитие гипотиреоидной комы интеркуррентные заболевания (чаще инфекционные), охлаждение, травмы, назначение препаратов, угнетающих ЦНС. Клинически гипотиреоидная кома проявляется гипотермией, гиповентиляцией с гиперкапнией, гиперволемией, гипонатриемией, брадикардией, артериальной гипотензией, острой задержкой мочи, динамической кишечной непроходимостью, гипогликемией, сердечной недостаточностью, прогрессирующим торможением ЦНС. Летальность при микседематозной коме достигает 80%.

Диагностика

Диагностика гипотиреоза подразумевает определение уровня ТТГ и Т₄, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ свидетельствует о субклиническом гипотиреозе, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т₄ - о явном, или манифестном, гипотиреозе. Значительно большая проблема - определение показаний для проведения этого исследования. Неспецифичность клинической картины гипотиреоза определяет тот факт, что, казалось бы, даже явные симптомы могут не найти подтверждения при гормональном исследовании. Наряду с этим гипотиреоз, даже сопровождающийся значительным повышением уровня ТТГ и снижением Т₄, может протекать бессимптомно. Если говорить о субклиническом гипотиреозе, то он в подавляющем большинстве случаев вообще не имеет проявлений, которые бы позволили его заподозрить. При сопоставлении этих фактов возникает закономерный вопрос о целесообразности часто рекомендуемого скринингового определения функции ЩЖ с целью диагностики гипотиреоза. Группы риска по развитию гипотиреоза, т.е. показания для оценки функции ЩЖ, вне зависимости от наличия или отсутствия каких-либо симптомов представлены в табл. 3.13.

Дифференциальная диагностика

Если проблема неспецифичности или полного отсутствия симптомов гипотиреоза решается проведением гормонального исследования (уровень ТТГ), часто возникает вопрос о дифференциальной диагностике заболеваний, вызвавших гипотиреоз. Причина гипотиреоза очевидна при ятрогенном гипотиреозе (оперативное вмешательство, терапия ¹³¹I). При

спонтанно развившемся гипотиреозе может возникнуть вопрос, какой вариант аутоиммунного тиреоидита (см. раздел 3.7.1) послужил его причиной. Это важно, так как при хроническом варианте АИТ гипотиреоз обычно необратим и пациент должен получать заместительную терапию пожизненно, а гипотиреоз в качестве фазы деструктивных тиреоидитов (послеродовой, безболевого, цитокининдуцированный) обычно заканчивается восстановлением функции ЩЖ.

Таблица 3.13. Группы риска по развитию гипотиреоза

Семейный анамнез	Заболевания щитовидной железы Пернициозная анемия Сахарный диабет Первичная надпочечниковая недостаточность
Анамнез	Нарушения функции щитовидной железы в прошлом Зоб Операции на щитовидной железе или терапия ¹³¹ I Сахарный диабет Витилиго Пернициозная анемия Ряд лекарственных препаратов (карбонат лития, препараты йода, включая амиодарон и контрастные агенты)
Лабораторные данные	Атерогенные дислипидемии Гипонатриемия Анемия Повышение уровня креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы Гиперпролактинемия

Проблемы дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипотиреоза обычно не возникает, поскольку вторичный гипотиреоз практически не бывает изолированным, а сочетается со вторичной недостаточностью других эндокринных желез (гипокортицизм, гипогонадизм). Кроме того, чаще очевиден этиологический фактор (макроаденома гипофиза, операции или облучение гипоталамо-гипофизарной области). Иногда вторичный гипотиреоз протекает не с пониженным (ТТГ↓, Т₄↓), а с нормальным уровнем ТТГ, т.е. ситуация, когда при неоднократных исследованиях наряду со сниженным Т₄ определяется нормальный уровень ТТГ, требует исключения вторичного гипотиреоза.

Лечение

Манифестный гипотиреоз (ТТГ↑, Т₄↓) служит абсолютным показанием для назначения заместительной терапии левотироксином (L-T₄) вне зависимости от каких-либо дополнительных факторов (возраст, сопутствующая патология). Отличаться может лишь вариант начала лечения (исходная доза и скорость ее повышения). Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза (ТТГ↑, Т₄ - в норме) остается спорным. Абсолютное показание для заместительной терапии при субклиническом гипотиреозе - выявление заболевания у беременной, либо планирование беременности в ближайшем будущем.

У молодых пациентов без сопутствующей патологии L-T₄ может быть сразу назначен в полной заместительной дозе, которая исходно рассчитывается исходя из массы тела пациента (1,6 мкг/кг массы тела). Для женщин доза L-T₄ в среднем составляет около 100 мкг/сут, для мужчин - около 150 мкг/сут. Препарат принимается один раз в день, утром, за 30 мин до завтрака. Контрольным параметром, по которому оценивают качество компенсации гипотиреоза, служит уровень ТТГ. Если он исходно был значительно повышен, то нормализация может продолжаться до 4-6 мес (первое контрольное исследование обычно делается через 2-3 мес). После того как достигнута компенсация гипотиреоза (нормальный уровень ТТГ), этот параметр оценивается с интервалом 6-18 мес.

Компенсированный гипотиреоз - не противопоказание для *планирования беременности* (с ее наступлением доза L-T₄ должна быть увеличена примерно из расчета 2,3 мкг/кг массы тела).

Принципы заместительной терапии вторичного гипотиреоза аналогичны, за исключением того, что оценка качества его компенсации происходит по уровню Т₄. Лечение гипотиреоидной комы подразумевает интенсивные мероприятия: назначение препаратов тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, коррекцию гемодинамических и электролитных расстройств, пассивное согревание.

Прогноз

Качество жизни пациентов с компенсированным гипотиреозом, как правило, существенно не страдает: пациент не имеет никаких ограничений, за исключением необходимости ежедневного приема L-T₄. Хронически некомпенсированный гипотиреоз сопровождается прогрессированием атеросклероза.

3.6.2. Врожденный гипотиреоз

Врожденный гипотиреоз (ВГ) - гетерогенная группа заболеваний, проявляющаяся врожденным дефицитом тиреоидных гормонов. ВГ развивается вследствие дисгенезии ЩЖ или гипоталамо-гипофизарной системы, либо вследствие врожденных дефектов синтеза тиреоидных гормонов и различных экзогенных воздействий (медикаменты, материнские блокирующие антитела и пр.). Другими словами, термином «врожденный гипотиреоз» обозначается гипотиреоз любого генеза, который манифестирует и диагностируется при рождении (табл. 3.14).

Таблица 3.14. Врожденный гипотиреоз

Этиология	В большинстве случаев дисгенезии ЩЖ. В 15% случаев — наследование дефектов синтеза T_4 или воздействие материнских антител к ЩЖ
Патогенез	Дефицит тиреоидных гормонов в раннем постнатальном периоде приводит к необратимому недоразвитию ЦНС ребенка
Эпидемиология	Распространенность варьирует в зависимости от этнического состава популяции; в среднем 1:4000 новорожденных; в 85% случаев встречается спорадически
Основные клинические проявления	У новорожденных отсутствуют или неспецифичны (гипербилирубинемия, низкий голос, вздутый живот, пупочная грыжа, гипотония, увеличенный задний родничок, макроглоссия, увеличение ЩЖ). На 3–4-м месяце жизни: сниженный аппетит, затруднение при глотании, плохая прибавка массы тела, метеоризм, запоры, сухость кожи, гипотермия, мышечная гипотония. После 5–6 мес: задержка психомоторного и физического развития, диспропорциональный рост
Диагностика	Неонатальный скрининг (ТТГ в сухом пятне цельной крови)
Дифференциальная диагностика	Транзиторная неонатальная гипертиротропиемия (йодный дефицит, недonoшенность, низкая масса тела при рождении, прием матерью тиреостатиков во время беременности, аутоиммунные заболевания ЩЖ у матери)
Лечение	Заместительная терапия левотироксеном
Прогноз	Начало заместительной терапии в первые недели предотвращает задержку психического и физического развития. По мере увеличения отсрочки ее начала — различная степень олигофрении вплоть до кретинизма

Этиология

ВГ примерно в 85% случаев бывает спорадическим и в подавляющем большинстве случаев развивается вследствие дисгенезии ЩЖ (табл. 3.15). Примерно в 15% случаев причиной ВГ служит наследование дефектов синтеза T_4 или воздействие материнских антител к ЩЖ (блокирующие антитела, циркулирующие у женщин с аутоиммунной патологией ЩЖ). Казуистически редко, с частотой 1:25 000–1:100 000, встречается вторичный ВГ. Для отдельных форм ВГ в настоящее время известны генетические мутации, приводящие к его развитию.

Таблица 3.15. Основные причины врожденного гипотиреоза и заболеваемость его отдельными формами

Причина врожденного гипотиреоза	Частота новых случаев
Общая распространенность	1:3000–1:4000
Дисгенезия щитовидной железы: Агенезия (22–42%) Гипоплазия (24–36%) Дистония (35–43%)	1:4500
Врожденные дефекты синтеза T_4: Дефект тиреоидной пероксидазы (ТПО) Дефект тиреоглобулина Дефект натрий-йодидного симпортера Синдром Пендрела Дефект дейодиназ тиреоидных гормонов	1:30 000
Центральный (гипоталамо-гипофизарный) ВГ	1:25 000–1:100 000
ВГ, обусловленный материнскими антителами	1:25 000–1:100 000

Патогенез

Внутриутробное развитие плода, у которого по каким-либо причинам не функционирует или отсутствует ЩЖ, происходит за счет материнских тиреоидных гормонов, проникающих через плаценту. После рождения уровень материнских тиреоидных гормонов в крови у плода быстро падает. В неонатальном периоде, особенно раннем, тиреоидные гормоны критически необходимы для развития ЦНС новорожденного, особенно для продолжающихся процессов миелинизации нейронов коры головного мозга. При дефиците тиреоидных гормонов в этот период формируется необратимое недоразвитие коры головного мозга ребенка, клинически проявляющееся различной степенью умственной отсталости вплоть до кретинизма. При своевременном начале заместительной терапии (в идеале 1-я неделя жизни) развитие ЦНС практически соответствует норме. Наряду с развитием патологии ЦНС при поздно компенсированном ВГ страдает формирование скелета и внутренних органов.

Эпидемиология

Распространенность ВГ составляет около 1:3000-1:5000 новорожденных. Это наиболее предотвратимое заболевание среди приводящих к психической ретардации.

Клинические проявления

Клинические симптомы в большинстве случаев не помогают в ранней диагностике ВГ. Только в 5% случаев ВГ может быть сразу заподозрен у новорожденных на основании данных клинической картины. К ранним симптомам относятся пролонгированная гипербилирубинемия (>7 дней), низкий голос, вздутый живот, пупочная грыжа, гипотония, увеличенный задний родничок, макроглоссия и увеличение ЩЖ. Если лечение не начато, в дальнейшем, на 3-4-м месяце жизни, возникают сниженный аппетит, затруднение при глотании, метеоризм, запоры, сухость и бледность кожи, гипотермия, мышечная гипотония, отмечается плохая прибавка массы тела. После 5-6 мес на первый план выступают задержка психомоторного и физического развития ребенка, а также диспропорциональный рост (широкая запавшая переносица, гипертелоризм, позднее закрытие родничков) (рис. 3.20).



Рис. 3.20. Ребенок (3 года 4 мес) с врожденным гипотиреозом

Диагностика

Основа диагностики ВГ - неонатальный скрининг. Стоимость скрининга и стоимость пожизненного лечения ребенка-инвалида в поздно диагностируемых случаях ВГ соотносится как 1:7-1:11. При скрининге обычно определяется уровень ТТГ в высушенных на фильтровальной бумаге пятнах крови, взятой на 4-5-й день жизни ребенка. В этот период снижается уровень ТТГ и в норме значительно повышенный в раннем неонатальном периоде (рис. 3.21).

Проведение скрининга на более ранних сроках и у недоношенных приводит к увеличению числа ложноположительных результатов. Если уровень ТТГ, по данным неонатального скрининга, превышает 100 мЕд/л, диагноз ВГ не вызывает сомнений и ребенку показана заместительная терапия L-T₄. При исходном уровне ТТГ 20-50 мЕд/л проводится повторное определение его уровня в сухом пятне цельной крови; если он повторно превышает 20 мЕд/л, проводится определение ТТГ и свободного T₄ в сыворотке крови. Определение этиологии ВГ в неонатальном периоде - не первоочередная задача в силу срочной необходимости проведения заместительной терапии для сохранения приемлемого уровня развития интеллекта.

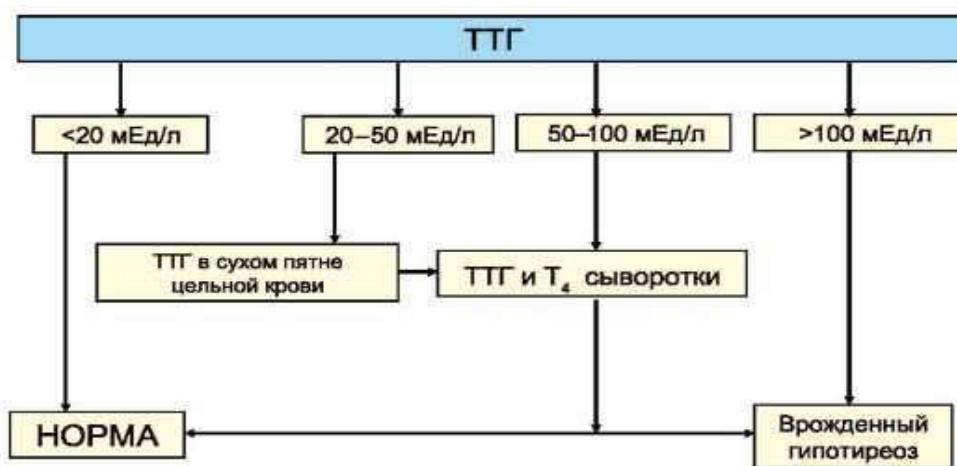


Рис. 3.21. Схема неонатального скрининга врожденного гипотиреоза

Дифференциальная диагностика

ВГ необходимо дифференцировать от транзиторной гипертиротропинемии, т.е. проходящего повышения уровня ТТГ, определяемого при скрининге на ВГ. Если наряду с этим есть транзиторное снижение уровня T₄, говорят о транзиторном гипотиреозе. Причины транзиторной гипертиротропинемии: йодный дефицит, недоношенность, низкая масса тела при рождении, внутриутробная гипотрофия, внутриутробные инфекции, прием матерью тиреостатиков во время беременности, аутоиммунные заболевания ЩЖ у матери. Наиболее частая и изученная причина транзиторной неонатальной гипертиротропинемии - дефицит йода (см. раздел 3.9). По мере утяжеления йодного дефицита увеличивается доля детей с выявленной

транзиторной гипертиротропиемией. Дифференциальная диагностика проводится по описанному выше алгоритму (см. рис. 3.21).

Лечение

Цель заместительной терапии - скорейшая нормализация уровня T_4 в крови, а в дальнейшем подбор дозы L- T_4 , обеспечивающей стойкое поддержание нормального уровня ТТГ. Рекомендуемая начальная доза L- T_4 - 10-15 мкг/кг массы тела в сутки. В дальнейшем нужны регулярные контрольные обследования для подбора адекватной дозы L- T_4 .

Прогноз

Зависит от времени начала заместительной терапии L- T_4 . Если ее начинают на 1-й неделе жизни, нарушения психического и физического развития практически полностью предотвращаются. По мере увеличения времени от рождения ребенка до назначения заместительной терапии увеличивается риск развития олигофрении вплоть до ее тяжелейших форм.

3.7. ТИРЕОИДИТЫ

Термин «тиреоидит» объединяет гетерогенную группу воспалительных заболеваний ЩЖ. Наиболее часто встречаются различные варианты аутоиммунного тиреоидита.

3.7.1. Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) - гетерогенная группа воспалительных заболеваний ЩЖ аутоиммунной этиологии, в основе патогенеза которых лежит деструкция фолликулов и фолликулярных клеток ЩЖ.

3.7.1.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит

Хронический аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит Хашимото, лимфоцитарный тиреоидит) - хроническое воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза, при котором в результате хронически прогрессирующей лимфоидной инфильтрации происходит постепенная деструкция паренхимы ЩЖ с возможным исходом в первичный гипотиреоз (табл. 3.16). Впервые заболевание было описано японским врачом Хакару Хашимото в 1912 г.

Этиология

Хронический АИТ развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов с последующим их разрушением. Гистологически определяются лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация, онкоцитарная трансформация тиреоцитов (образование клеток

Гюртле-Ашкенази), разрушение фолликулов. Хронический АИТ имеет тенденцию проявляться в виде семейных форм. У пациентов с повышенной частотой обнаруживаются гаплотипы HLA-DR3, -DR5, -B8. В 50% случаев у родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулирующие антитела к тканям ЩЖ. Кроме того, наблюдается сочетание АИТ у того же пациента или в пределах одной семьи с другими аутоиммунными заболеваниями: пернициозной анемией, аутоиммунным первичным гипокортицизмом, хроническим аутоиммунным гепатитом, сахарным диабетом 1 типа, витилиго, ревматоидным артритом и др.

Таблица 3.16. Хронический аутоиммунный тиреоидит

Этиология	Генетически детерминированный дефект иммунного ответа, приводящий к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тиреоцитов
Патогенез	Лимфоидная инфильтрация и фиброзное замещение паренхимы ЩЖ с деструкцией фолликулярного эпителия и постепенным развитием в ряде случаев первичного гипотиреоза
Эпидемиология	Распространенность носительства АТ-ТПО в популяции — 10%. Хронический АИТ — наиболее частая причина приобретенного первичного гипотиреоза
Основные клинические проявления	В эутиреоидном состоянии отсутствуют, относительно редко увеличение ЩЖ (зоб). В случае развития гипотиреоза — появление соответствующих симптомов
Диагностика	Диагностические критерии: — повышенный уровень АТ-ТПО — гипозхогенность ЩЖ по данным УЗИ — первичный гипотиреоз.
Дифференциальная диагностика	Диффузный эутиреоидный (эндемический) зоб. В ряде случаев, необходимо дифференцировать стойкий гипотиреоз в исходе хронического АИТ и транзиторный, являющийся фазой деструктивных вариантов АИТ (послеродовой, безболевой, цитокининдуцированный)
Лечение	При развитии гипотиреоза — заместительная терапия L-T ₄
Прогноз	Вероятность развития гипотиреоза у женщины с эутиреоидным носительством АТ-ТПО — 2% в год; вероятность развития явного гипотиреоза у пациента с субклиническим гипотиреозом — 4-5% в год

Патогенез

Патологическое значение для организма хронического АИТ практически исчерпывается тем, что это фактор риска развития гипотиреоза. Носительство антител к тканям ЩЖ - маркёров АИТ - многократно превышает распространенность гипотиреоза. Это говорит о том, что в большинстве случаев заболевание не приводит к развитию гипотиреоза, т.е. выраженность замещения паренхимы ЩЖ лимфоидной и фиброзной тканью обычно не превышает некий критический уровень. Остается непонятной причина различия в скорости прогрессирования процесса у отдельных пациентов, а также причина увеличения ЩЖ в одних случаях (*гипертрофическая форма*) и ее значительного уменьшения в других (*атрофическая форма*). Прогрессирование АИТ от эутиреоидной фазы к гипотиреозу представлено на рис. 3.22.



Рис. 3.22. Динамика функции щитовидной железы при хроническом АИТ

Эутиреоидная фаза может продолжаться многие годы и десятилетия или даже всю жизнь. Далее, в случае прогрессирования процесса и усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия, число клеток, продуцирующих тиреоидные гормоны, уменьшается. В этих условиях для обеспечения организма достаточным количеством тиреоидных гормонов повышается продукция ТТГ, который гиперстимулирует ЩЖ. За счет этой гиперстимуляции на протяжении неопределенного времени (иногда десятков лет) удается сохранять продукцию Т₄ на нормальном уровне. Это фаза *субклинического гипотиреоза* (ТТГ↑, Т₄- в норме). При дальнейшем разрушении ЩЖ число функционирующих тиреоцитов падает ниже критического уровня, и концентрация Т₄ в крови снижается (*фаза явного гипотиреоза*).

Эпидемиология

Распространенность собственно АИТ оценить трудно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет точных диагностических критериев. Распространенность носительства антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) около 10% среди женщин и варьирует в зависимости от этнического состава популяции. Распространенность как носительства АТ-ТПО, так и гипотиреоза в исходе хронического АИТ примерно в 10 раз выше у женщин по сравнению с мужчинами. Хронический АИТ является причиной примерно 70-80% всех случаев первичного гипотиреоза, распространенность которого в общей популяции составляет около 2% и до 10-12% среди женщин пожилого возраста.

Клинические проявления

В эутиреоидной фазе и, как правило, в фазе субклинического гипотиреоза клинические проявления отсутствуют. В отдельных, относительно редких случаях на первый план еще в эутиреоидной фазе выступает увеличение объема ЩЖ (зоб), которое крайне редко достигает значительных степеней. При развитии гипотиреоза у пациента нарастают соответствующие симптомы (см. раздел 3.6.1).

Диагностика

Диагностические критерии, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, следующие.

- Повышение уровня циркулирующих антител к тканям ЩЖ (более информативно определение АТ-ТПО).
- Обнаружение типичных ультразвуковых признаков АИТ (гипоэхогенность ЩЖ) (рис. 3.23).
- Первичный гипотиреоз (субклинический или манифестный).

При отсутствии хотя бы одного из перечисленных критериев диагноз АИТ носит вероятностный характер, поскольку само по себе повышение уровня АТ-ТПО или гипоэхогенность ЩЖ, по данным УЗИ, еще не свидетельствует об АИТ и не позволяет точно установить этот диагноз. Таким образом, диагностика АИТ в эутиреоидной фазе (до манифестации гипотиреоза) достаточно сложна. При этом реальной практической необходимости в установлении диагноза АИТ в фазе эутиреоза нет, так как лечение (заместительная терапия L-T₄) показано пациенту только в гипотиреоидную фазу. Эутиреоидное носительство АТ-ТПО требует только динамического контроля уровня ТТГ.

Дифференциальная диагностика

В регионах йодного дефицита может возникнуть необходимость дифференциальной диагностики простого эндемического зоба с гипертрофической формой хронического АИТ в фазе эутиреоза. Надо учитывать, что умеренное повышение уровня АТ-ТПО встречается и при эндемическом зобе, кроме того, возможно развитие хронического АИТ на фоне предсуществующего зоба (струмит). В гипотиреоидной фазе АИТ может понадобиться дифференциальная диагностика необратимого гипотиреоза в исходе хронического АИТ с транзиторным гипотиреозом, т.е. одной из фаз деструктивных вариантов АИТ (послеродовой, безболевого, цитокининдуцированный). Вывод о стойком характере гипотиреоза делается, если при попытке временной отмены заместительной терапии спустя примерно год от ее начала у пациента происходит повышение уровня ТТГ.

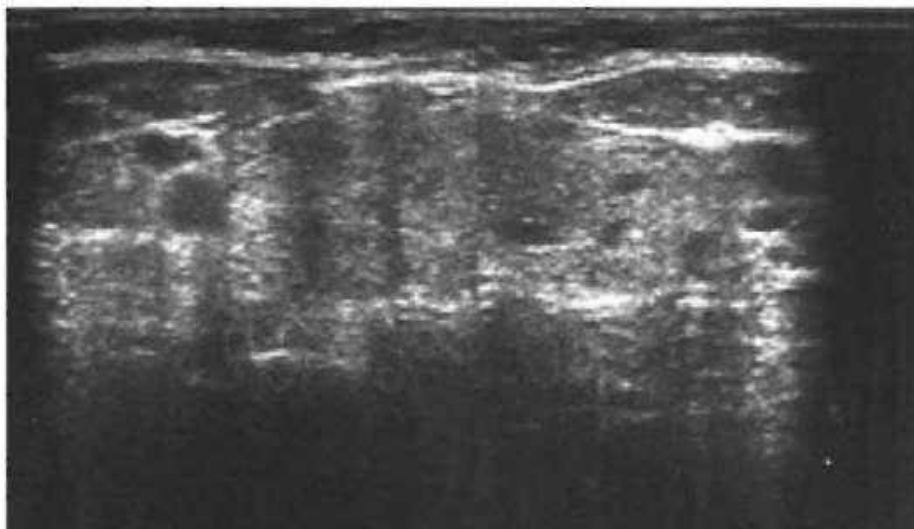


Рис. 3.23. Гипертрофическая форма аутоиммунного тиреоидита (эхограмма щитовидной железы). Железа увеличена за счет перешейка, паренхима смешанной эхогенности с гипоэхогенными участками инфильтрации

Лечение

Этиотропное и патогенетическое лечение, направленное на аутоиммунный процесс в ЩЖ, не разработано. При развитии гипотиреоза показана заместительная терапия левотироксином (см. раздел 3.6.1).

Прогноз

АИТ и носительство АТ-ТПО следует рассматривать как факторы риска развития гипотиреоза в будущем. Вероятность развития гипотиреоза у женщины с повышенным уровнем АТ-ТПО и нормальным уровнем ТТГ составляет около 2% в год, вероятность развития явного гипотиреоза у женщины с субклиническим гипотиреозом (ТТГ↑, Т₄ - в норме) и повышенным уровнем АТ-ТПО составляет 4,5% в год.

У женщин - носительниц АТ-ТПО без нарушения функции ЩЖ при наступлении беременности повышается риск развития гипотиреоза и так называемой относительной гестационной гипотироксинемии (см. раздел 3.9.3). В этой ситуации необходим контроль функции ЩЖ при планировании беременности и на ее протяжении.

3.7.1.2. Послеродовой, безболевогой и цитокининдуцированный тиреоидит

Эти варианты АИТ объединяет фазность происходящих в ЩЖ изменений, связанных с аутоиммунной агрессией: при наиболее типичном течении фаза деструктивного тиреотоксикоза сменяется фазой транзиторного гипотиреоза, после чего в большинстве случаев происходит восстановление функции ЩЖ. Наиболее изучен и чаще всего встречается послеродовой тиреоидит (табл. 3.17).

Таблица 3.17. Послеродовой, безболевого и цитокининдуцированный тиреодит

Этиология	Вероятно, аналогична таковой при хроническом АИТ. При послеродовом тиреодите — реактивация иммунной системы после гестационной супрессии; при цитокининдуцированном тиреодите — терапия препаратами интерферона
Патогенез	В результате антителозависимой атаки комплемента на тиреоциты происходит их разрушение с развитием деструктивного тиреотоксикоза и последующей транзиторной гипотиреоидной фазой
Эпидемиология	Послеродовой тиреодит развивается у 5% всех женщин и у 50% носительниц АТ-ТПО. Цитокининдуцированный тиреодит развивается у 20% носителей АТ-ТПО, получавших терапию интерфероном
Основные клинические проявления	Тиреотоксикоз протекает существенно легче, чем при болезни Грейвса. Как правило, неспецифические жалобы, встречающиеся при тиреотоксикозе и гипотиреозе, реже — развернутая клиническая картина нарушений функции ЩЖ. При послеродовом тиреодите тиреотоксикоз примерно через 3 мес после родов, транзиторный гипотиреоз через 6 мес после родов
Диагностика	Анамнез недавних родов (аборта), терапия препаратами интерферона. Нарушение функции ЩЖ. В тиреотоксическую фазу снижение захвата ^{99m} Tc по данным скинтиграфии ЩЖ, отсутствие антител к рецептору ТТГ
Дифференциальная диагностика	В тиреотоксическую фазу — болезнь Грейвса; в гипотиреоидную — стойкий гипотиреоз в исходе хронического АИТ

Окончание табл. 3.17

Лечение	В тиреотоксическую фазу — β-адреноблокаторы, в гипотиреоидную — заместительная терапия L-T ₄ с попыткой отмены через 9–12 мес после ее начала
Прогноз	Вероятность повторного развития послеродового тиреодита — 70%; у 30% перенесших послеродовой тиреодит развивается хронический АИТ с исходом в стойкий гипотиреоз

Этиология

Вероятно, сходна с таковой при хроническом АИТ, поскольку все варианты деструктивного АИТ развиваются преимущественно у носителей АТ-ТПО, а в ЩЖ при этом выявляются лимфоцитарная инфильтрация и формирование лимфоидных фолликулов. В качестве причины послеродового тиреодита рассматривается избыточная реактивация иммунной системы после естественной гестационной иммуносупрессии (*феномен рикошета*), которая у предрасположенных лиц (носителей АТ-ТПО) приводит к деструктивному АИТ. Провоцирующие факторы для безболевого («молчащего») тиреодита неизвестны; этот вариант деструктивного АИТ - аналог послеродового, но развивается вне связи с беременностью. Причина развития цитокининдуцированного тиреодита - назначение пациенту по поводу различных заболеваний (гепатит С, заболевания крови) препаратов интерферона, при этом

четкой временной связи между развитием тиреоидита и продолжительностью терапии не прослеживается: тиреоидит может развиваться как в начале лечения, так и спустя месяцы.

Патогенез

При всех деструктивных АИТ заболевание проходит несколько фаз (рис. 3.24). *Тиреотоксическая фаза*, судя по всему, следствие антителозависимой атаки комплемента на тиреоциты, в результате которой происходит высвобождение тиреоидных гормонов в кровеносное русло. Если деструкция ЩЖ была достаточно выраженной, наступает вторая фаза - *гипотиреодная*, которая обычно длится 9-12 мес. В дальнейшем обычно происходит *восстановление функции ЩЖ*, хотя иногда гипотиреоз остается стойким. Кроме того, у лиц, перенесших деструктивные варианты АИТ, в дальнейшем значительно повышен риск развития гипотиреоза, вероятно вследствие развития и прогрессирования хронического АИТ, на фоне которого и происходит деструктивный комплементзависимый процесс. При всех трех вариантах деструктивного АИТ процесс может иметь монофазный характер (только тиреотоксическая или только гипотиреодная фаза); в большинстве случаев это объясняется тем, что тиреотоксическая фаза клинически не выражена и не диагностируется, а гипотиреодная фаза, в силу незначительности деструктивного процесса, может вообще не развиваться.



Рис. 3.24. Естественное течение деструктивного тиреотоксикоза

Эпидемиология

Послеродовой тиреоидит наблюдается в послеродовом периоде у 5% всех женщин, он строго ассоциирован с носительством АТ-ТПО. Он развивается у 50% носительниц АТ-ТПО, при этом, как указывалось, распространенность носительства АТ-ТПО среди женщин достигает 10%. Послеродовой тиреоидит развивается у 25% женщин с сахарным диабетом 1 типа. Вероятность повторного развития послеродового тиреоидита при последующих родах составляет около 70%.

Распространенность *безболевого* («молчащего») *тиреоидита* неизвестна. Как и послеродовой тиреоидит, он ассоциирован с носительством АТ-ТПО и, в силу относительной легкости фазных нарушений функции ЩЖ, чаще всего остается недиагностированным. *Цитокининдуцированный тиреоидит* в 4 раза чаще развивается у женщин и ассоциируется с носительством АТ-ТПО. Риск его развития у носителей АТ-ТПО, получающих препараты интерферона, составляет около 20%.

Зависимость между временем начала, продолжительностью и схемой терапии интерферонами отсутствует. При развитии цитокининдуцированного тиреоидита отмена или изменение схемы терапии интерферонами на естественном течении заболевания, видимо, не отражается.

Клинические проявления

При всех трех деструктивных АИТ симптомы нарушения функции ЩЖ чаще выражены весьма умеренно, либо вообще отсутствуют. ЩЖ, как правило, не увеличена (если тиреоидит не развился на фоне предсуществующего зоба), безболезненна при пальпации. Эндокринная орбитопатия никогда не развивается.

Послеродовой тиреоидит обычно манифестирует легким или умеренным тиреотоксикозом примерно через 3 мес после родов. В большинстве случаев неспецифичные симптомы в виде утомляемости, общей слабости, некоторого снижения массы тела связываются с недавними родами. В отдельных случаях тиреотоксикоз выражен значительно и ситуация требует дифференциальной диагностики с болезнью Грейвса. Гипотиреодная фаза развивается примерно через 5-6 мес после родов, при этом, опять же, о тяжелом гипотиреозе речь чаще не идет. Иногда гипотиреодная фаза послеродового тиреоидита ассоциирована с послеродовой депрессией. Безболевого («молчащий») тиреоидит, как правило, диагностируется при легком, даже субклиническом тиреотоксикозе, зачастую выявляемом при нецеленаправленном гормональном исследовании. Диагноз гипотиреодной фазы безболевого тиреоидита может устанавливаться ретроспективно, при динамическом наблюдении пациентов чаще с субклиническим гипотиреозом, который заканчивается нормализацией функции ЩЖ.

Цитокининдуцированный тиреоидит также обычно не сопровождается тяжелым тиреотоксикозом или гипотиреозом и чаще всего диагностируется при плановом гормональном исследовании пациентов, получающих препараты интерферона.

Диагностика

В основе диагностики лежат анамнестические указания на недавние роды (аборт) или получение пациентом терапии препаратами интерферона. В указанных ситуациях нарушение функции ЩЖ чаще всего вызвано послеродовым и цитокининдуцированным тиреоидитом. Безболевого тиреоидит следует подозревать у пациентов с легким, часто субклиническим

тиреотоксикозом, у которых отсутствуют клинические проявления и эндокринная орбитопатия. Для тиреотоксической фазы всех трех тиреоидитов характерно снижение накопления радиофармпрепарата по данным сцинтиграфии ЩЖ. При УЗИ выявляется неспецифическая для всех аутоиммунных заболеваний сниженная эхогенность паренхимы.

Дифференциальная диагностика

Тиреотоксическую фазу всех трех тиреоидитов необходимо дифференцировать от БГ. Последняя достаточно часто манифестирует (рецидивирует) именно в послеродовом периоде и может быть индуцирована назначением препаратов интерферона. Отличить болезнь Грейвса от тиреотоксической фазы деструктивных АИТ позволяет сцинтиграфия ЩЖ, которая при БГ выявляет диффузное усиление захвата ^{99m}Tc , а при деструктивных тиреоидитах - снижение или отсутствие его захвата (рис. 3.25). Кроме того, для БГ характерно повышение уровня антител к рецептору ТТГ, которое не выявляется при деструктивных вариантах АИТ.

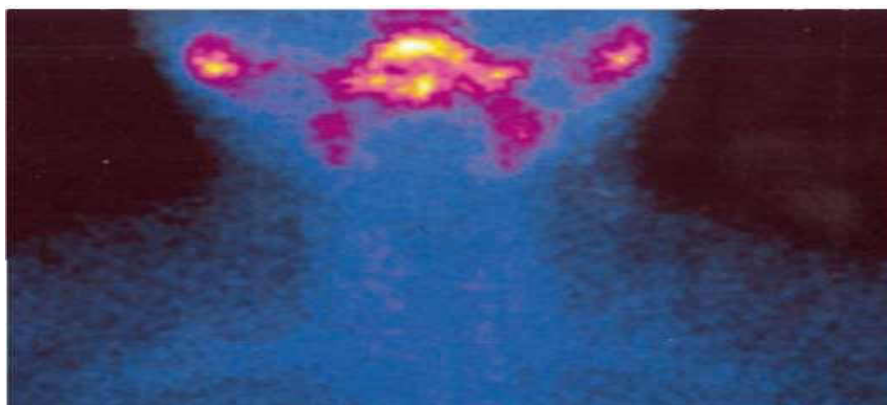


Рис. 3.25. Сцинтиграфия щитовидной железы при послеродовом тиреоидите: резкое снижение захвата ^{99m}Tc в сочетании с усиленным захватом слюнными железами

Определенные сложности могут возникнуть при дифференциальной диагностике БГ с послеродовым тиреоидитом у кормящих женщин, которым противопоказано проведение сцинтиграфии ЩЖ. В этой ситуации помогает динамическое наблюдение (при послеродовом тиреоидите происходит постепенное снижение уровня тиреоидных гормонов в крови) и определение АТ-рТТГ.

Гипотиреодную фазу деструктивных тиреоидитов необходимо дифференцировать от стойкого гипотиреоза в исходе хронического АИТ. В этом плане помогают анамнез (недавние роды, терапия интерферонами) и динамическое наблюдение с попыткой отмены назначенной заместительной терапии.

Лечение

В тиреотоксическую фазу назначение тиреостатиков (тиамазол, пропилтиоурацил) не показано, поскольку гиперфункция ЩЖ при деструктивном тиреотоксикозе отсутствует; при выраженной

тахикардии назначаются β -адреноблокаторы. В гипотиреоидной фазе назначается заместительная терапия левотироксином. Спустя 9-12 мес делается попытка его отмены: если гипотиреоз был транзиторным, у пациента сохранится эутиреоз, при сохранении стойкого гипотиреоза произойдет повышение уровня ТТГ и снижение Т₄.

Прогноз

У женщин с послеродовым тиреоидитом вероятность его повторения после следующей беременности составляет 70%. Примерно у 25-30% женщин, перенесших послеродовой тиреоидит, в дальнейшем развивается хронический вариант АИТ с исходом в стойкий гипотиреоз.

3.7.2. Подострый тиреоидит

Подострый тиреоидит (тиреоидит Де Кервена, гранулематозный тиреоидит) - воспалительное заболевание ЩЖ, предположительно вирусной этиологии, при котором деструктивный тиреотоксикоз сочетается с болевым синдромом в области шеи и симптомами острого инфекционного заболевания (табл. 3.18).

Этиология

Предположительно вирусная, поскольку во время заболевания у части пациентов обнаруживается повышение уровня антител к вирусам гриппа, эпидемического паротита, аденовирусам. Кроме того, подострый тиреоидит часто следует за инфекциями верхних дыхательных путей, гриппом, эпидемическим паротитом, корью. Доказана генетическая предрасположенность к развитию заболевания. Среди пациентов с подострым тиреоидитом в 30 раз чаще встречаются носители антигена HLA-Bw35.

Патогенез

Если придерживаться вирусной теории патогенеза подострого тиреоидита, внедрение вируса в тиреоцит вызывает разрушение последнего с попаданием фолликулярного содержимого в кровеносное русло (деструктивный тиреотоксикоз). Тканевая реакция на внедрение вируса гистологически проявляется фокальной гранулематозной инфильтрацией гистиоцитами и гигантскими клетками. В дальнейшем функции ЩЖ восстанавливаются, иногда после короткой гипотиреоидной фазы. В большинстве случаев подострый тиреоидит протекает без нарушения функций ЩЖ.

Таблица 3.18. Подострый тиреоидит

Этиология	Предположительно вирусная
Патогенез	Разрушение фолликулярного эпителия с развитием деструктивного тиреотоксикоза в сочетании с воспалительными изменениями ЩЖ
Эпидемиология	Распространенность не известна. Как правило, развивается в возрасте 30–60 лет, чаще у женщин. У детей — казуистически редко
Основные клинические проявления	Боль в области шеи, иррадирующая в затылок, уши, нижнюю челюсть, усиливающаяся при поворотах головы и пальпации ЩЖ. Симптомы тиреотоксикоза, субфебрилитет
Диагностика	Повышение СОЭ (часто значительное); отсутствие лейкоцитоза, тиреотоксикоз (чаще легкий), облаковидные зоны гипозоногенности при УЗИ, снижение или отсутствие накопления ^{99m} Tc по данным скинтиграфии, положительный тест Крайля (выраженный и быстрый эффект от терапии преднизолоном)
Дифференциальная диагностика	Болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб, заболевания, протекающие с повышением СОЭ, инфекции верхних дыхательных путей
Лечение	При легких формах — ацетилсалициловая кислота по 300–600 мг каждые 6 ч, при выраженном болевом синдроме и интоксикации — преднизолон по 30 мг/сут в течение 1–3 мес
Прогноз	Как правило, полное выздоровление; заболевание склонно к самопроизвольной ремиссии и при отсутствии какого-либо лечения

Эпидемиология

Заболевают в основном люди в возрасте 30-60 лет, при этом женщины в 5 и более раз чаще, чем мужчины; у детей встречается казуистически редко. Можно предположить некоторую гиподиагностику подострого тиреоидита, так как он часто имеет легкое течение, маскирующееся под инфекционные заболевания (ангина, ОРВИ), с последующей самопроизвольной ремиссией.

Клинические проявления

Развернутая клиническая картина представлена *тремя группами симптомов*: болевой синдром в области шеи, тиреотоксикоз (легкий или умеренной выраженности) и симптомы острого инфекционного заболевания (интоксикация, повышенная потливость, субфебрилитет). Типично для подострого тиреоидита внезапное появление диффузных болей в области шеи. Шейные движения, глотание и различные раздражения в области ЩЖ весьма неприятны и болезненны. Боль часто иррадирует в затылок, уши и нижнюю челюсть. При пальпации ЩЖ болезненная, плотная, как правило, умеренно увеличенная; болезненность может быть локальной или диффузной в зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс. Характерны переменная интенсивность и боль, переходящая (блуждающая) из области одной доли в другую, а также выраженные общие явления: тахикардия, сильная потливость, потеря массы тела. Повышение температуры (субфебрилитет или легкая лихорадка) встречается примерно у 40% пациентов. Нередко боль в области шеи - единственное клиническое

проявление подострого тиреоидита, при этом тиреотоксикоз у пациента может вообще отсутствовать.

Диагностика

Увеличение СОЭ - одно из типичных проявлений подострого тиреоидита, при этом она может быть увеличена значительно (более 50-70 мм/ч). Лейкоцитоз, свойственный бактериальным инфекциям, отсутствует, может определяться умеренный лимфоцитоз. Как и при других заболеваниях, протекающих с деструктивным тиреотоксикозом, уровень тиреоидных гормонов повышен умеренно; часто встречаются субклинический тиреотоксикоз, нередко эутиреоидное течение заболевания.

По данным УЗИ, для подострого тиреоидита характерны нечетко ограниченные гипоэхогенные ареалы, реже диффузная гипоэхогенность. При сцинтиграфии выявляется снижение захвата ^{99m}Tc . Важное диагностическое значение имеют результаты лечения преднизолоном (диагностика *ex juvantibus*), начало которого известно как тест Крайля. Последний считается положительным, если в первые 12-48 ч после назначения препарата в дозе около 30 мг/сут у пациента происходит значительное уменьшение или исчезновение болей в области шеи, улучшение общего самочувствия и появляется заметная тенденция к снижению СОЭ. Нередко это происходит спустя всего несколько часов после приема преднизолона. Отсутствие положительной динамики при его назначении - веский аргумент против диагноза подострого тиреоидита.

Дифференциальная диагностика

От заболеваний, при которых тиреотоксикоз обусловлен гиперфункцией ЩЖ (болезнь Грейвса, многоузловой токсический зоб), подострый тиреоидит отличается снижением накопления ^{99m}Tc по данным сцинтиграфии, отсутствием эндокринной орбитопатии и отсутствием повышения антител к рецептору ТТГ. При очень редко встречающемся остром гнойном тиреоидите наряду с болезненностью в области шеи наблюдается лейкоцитоз, отсутствует тиреотоксикоз, при УЗИ выявляется жидкостная полость (абсцесс), при пункционной биопсии которой обнаруживается гнойное содержимое. Тест Крайля положителен только при подостром тиреоидите. Кроме того, необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями, сопровождающимися повышением СОЭ, инфекциями верхних дыхательных путей и другими лихорадочными состояниями.

Лечение

В случае легкого подострого тиреоидита с болезненностью в области шеи и отсутствием интоксикация лечение вообще может не потребоваться и заболевание заканчивается самопроизвольно, без какого-либо вмешательства. При легком болевом синдроме могут

назначаться нестероидные противовоспалительные препараты (ацетилсалициловая кислота по 300-600 мг каждые 6 ч, ибупрофен). При выраженном болевом синдроме назначается преднизолон в суточной дозе 30 мг с постепенным уменьшением и отменой на протяжении 2-3 мес в зависимости от тяжести заболевания. В ряде случаев после окончания лечения, а иногда и спустя несколько месяцев происходит рецидив заболевания (редко не один), подходы к лечению которого аналогичны. В случае достаточно редко встречающегося при подостром тиреоидите транзиторного гипотиреоза показана временная заместительная терапия левотироксином.

Прогноз

В большинстве случаев подострый тиреоидит не рецидивирует и заканчивается полным выздоровлением. Заболевание склонно к самопроизвольному разрешению, т.е. если лечение по каким-то причинам не назначается, подострый тиреоидит все равно постепенно разрешается, заканчиваясь полным выздоровлением.

3.7.3. Редкие тиреоидиты

К редким тиреоидитом относятся острый гнойный тиреоидит, фиброзирующий тиреоидит Риделя, а также специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический, грибковый, актиномикозный и др.). Большинство из них встречаются казуистически редко (табл. 3.19).

Таблица 3.19. Редкие тиреоидиты

Тиреоидит	Особенности клинической картины, диагностики и лечения
Острый гнойный	Причина, как правило, гематогенное или лимфогенное инфицирование из других очагов инфекции (челюстно-лицевая область, легкие) или инфицирование послеоперационной раны. Возбудителями чаще других бывают золотистый стафилококк и кишечная палочка. <i>Клиническая картина:</i> симптомы острой бактериальной инфекции (лихорадка, СОЭ↑, лейкоциты↑) в сочетании с локальными проявлениями (боль в области ЩЖ, формирование абсцесса). Тяжелым осложнением может стать гнойный медиастенит. Лечение: антибиотикотерапия, дренирование при абсцедировании
Фиброзирующий тиреоидит Риделя	Причина неизвестна, ранее его рассматривали как вариант АИТ или фиброзирующей болезни (синдром Ормонда), поскольку описаны его сочетания с медиастинальным и ретроперитонеальным фиброзом. Морфологически отмечаются распространенный фиброз ЩЖ с проникновением грубоволокнистой соединительной ткани через капсулу в мышцы шеи. При пальпации ЩЖ деревянистой плотности, могут быть симптомы сдавления окружающих органов. Лечение: при компрессионном синдроме хирургическое (часто предпринимается в связи с подозрением на рак ЩЖ); после него возможна ремиссия
Специфические тиреоидиты (туберкулезный, сифилитический, грибковый, актиномикозный и др.)	Диагноз ставится на основании характерных признаков основного заболевания и данных пункционной биопсии. Как правило, лечение основного заболевания ведет к ликвидации специфического тиреоидита. При гуммах, туберкуломах и актиномикотических свищах может встать вопрос об иссечении пораженной доли ЩЖ

3.8. УЗЛОВОЙ И МНОГОУЗЛОВОЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Узловой зоб - собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и инструментальных методов диагностики (прежде всего УЗИ). Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований. Клиническое понятие узлового (многоузлового) зоба включает следующие наиболее частые нозологические (морфологические) формы:

- узловой коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб;
- доброкачественные опухоли ЩЖ (аденомы);
- злокачественные опухоли ЩЖ (раки) (см. раздел 3.11).

Кроме того, формирование так называемых *псевдоузлов* (воспалительный инфильтрат и другие узлоподобные изменения) может происходить при хроническом АИТ, а также при подостром тиреоидите и ряде других заболеваний ЩЖ. При большинстве заболеваний ЩЖ с образованием узлов возможно развитие *кистозных изменений*; истинные кисты ЩЖ не встречаются. Многоузловой зоб может быть представлен разными по морфологии заболеваниями ЩЖ (например, один узел - аденома, другой - коллоидный зоб). Узловой (многоузловой) зоб относится к наиболее распространенной патологии ЩЖ, при этом наиболее частое (около 90%) узловое образование ЩЖ - узловой коллоидный пролиферирующий зоб, который морфологически не является опухолью (табл. 3.20).

Таблица 3.20. Узловой и многоузловой эутиреоидный зоб

Этиология	Этиология опухолей ЩЖ неизвестна; предрасполагающий фактор к развитию коллоидного пролиферирующего зоба — дефицит йода
Патогенез	При опухолях — активная пролиферация пула опухолевых клеток, формирующих узел ЩЖ; при узловом коллоидном зобе — гиперплазия и гипертрофия тиреоцитов в сочетании со скоплением избыточного количества коллоида
Эпидемиология	При пальпации выявляется у 5% в общей популяции; при УЗИ в отдельных группах населения распространенность достигает 50%. С возрастом распространенность увеличивается; у женщин в 5–10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1% популяции в год. В структуре узлового зоба: коллоидный пролиферирующий зоб — 85–90%, аденомы ЩЖ — 5–8%, злокачественные опухоли — 1–5%
Основные клинические проявления	В подавляющем большинстве случаев отсутствуют. При крупных узловых образованиях возможны косметический дефект, компрессионный синдром. В регионах йодного дефицита при узловом (многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза
Диагностика	Пальпируемые и/или выявляемые при УЗИ образования более 10 мм в диаметре — показание для ТАБ. Сцинтиграфия ЩЖ позволяет выявить функционально автономные образования («горячие» узлы)

Дифференциальная диагностика	Заболевания, проявляющиеся узловым зобом. ТАБ с цитологическим исследованием не позволяет дифференцировать фолликулярную аденому и высокодифференцированный рак ЩЖ
Лечение	При опухолях — оперативное (при высокодифференцированном раке в сочетании с терапией ¹³¹ I). При коллоидном пролиферирующем зобе — динамическое наблюдение (ТТГ, УЗИ); показания к операции ограничиваются случаями зоба значительного размера с косметическим дефектом или компрессионным синдромом, при этом альтернативным методом лечения служит терапия ¹³¹ I
Прогноз	Чаще всего узловой коллоидный зоб не имеет патологического значения; риск развития компрессионного синдрома достаточно низок; в регионах йодного дефицита прогноз может определяться развитием тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется их морфологией

Этиология

Этиология большинства опухолей ЩЖ неизвестна. Часть случаев узлового токсического зоба обусловлена мутациями гена рецептора ТТГ и α -субъединицы G-белка каскада аденилатциклазы (см. раздел 3.9.2.2). Ряд наследуемых и соматических мутаций обнаружены при раке ЩЖ, в первую очередь при медулярном (см. раздел 3.11). Причина развития узлового коллоидного пролиферирующего зоба неизвестна. Учитывая увеличение его распространенности с возрастом, которая у лиц пожилого возраста и по данным аутопсий достигает 40-60%, узловой коллоидный зоб часто рассматривается как возрастная трансформация ЩЖ. Предрасполагает к развитию коллоидного зоба йодный дефицит, однако его распространенность значительна и в регионах с нормальным потреблением йода. В регионах йодного дефицита при узловом (чаще многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза (см. раздел 3.9.2.2).

Патогенез

При опухолях ЩЖ происходит активная пролиферация пула опухолевых клеток, постепенно формирующих узел. Фолликулярная аденома - доброкачественная опухоль из фолликулярного эпителия, чаще происходит из А-клеток. Среди фолликулярных аденом выделяют трабекулярную (эмбриональную), микрофолликулярную (фетальную), макрофолликулярную (простую). Реже аденома происходит из В-клеток (онкоцитомы). Патологическое значение фолликулярной аденомы ограничивается потенциальной возможностью развития компрессионного синдрома при достижении ею больших размеров. Она, вероятно, не может подвергаться злокачественному перерождению, тем не менее показания к оперативному лечению определяются сложностью дифференциальной диагностики с высокодифференцированным раком ЩЖ при цитологическом исследовании.

Наиболее часто встречающийся узловой коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб - не опухоль, и, что важно, он никогда не подвергается озлокачествлению. При

цитологическом исследовании по строению он не отличается от диффузного эутиреоидного (эндемического) зоба (см. раздел 3.9.2.1); по данным гистологического исследования его отличает капсула. Основные компоненты его патогенеза - гиперплазия и гипертрофия тиреоцитов в сочетании с избыточным накоплением коллоида в полости фолликулов. Гиперплазия полифокальна, поэтому изменения могут выявляться за пределами узла. В результате весьма вероятно появление в ЩЖ новых узлов. Патологическое значение узлового коллоидного пролиферирующего зоба определяется:

- относительно небольшим риском значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
- в регионах йодного дефицита риском развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза (см. раздел 3.9.2.2).

Эпидемиология

При пальпации выявляется не менее чем у 5% в общей популяции; по данным УЗИ, в отдельных группах населения распространенность узлового зоба может достигать 50% и более. С возрастом распространенность заболевания увеличивается; у женщин узловой зоб встречается в 5-10 раз чаще. Частота новых случаев пальпируемых узловых образований составляет около 0,1% популяции в год. В структуре узлового зоба на коллоидный пролиферирующий зоб приходится 85-90%, на аденомы - 5-8%, на злокачественные опухоли - 1-5%.

Клинические проявления

В подавляющем большинстве случаев отсутствуют. При крупных узловых образованиях возможен косметический дефект на шее, отмечается компрессионный синдром, обусловленный сдавлением трахеи. В регионах йодного дефицита при узловом (многоузловом) зобе может формироваться функциональная автономия ЩЖ с развитием тиреотоксикоза.

Диагностика

Метод первичной диагностики узлового зоба - пальпация ЩЖ. При обнаружении узлового образования пациенту показано УЗИ ЩЖ для точной оценки размера узла и объема ЩЖ. Есть ряд характерных УЗИ-признаков различных заболеваний, протекающих с узловым зобом, но их диагностическая чувствительность и специфичность по сравнению с цитологическим исследованием невысока. Именно поэтому при выявлении пальпируемого узлового образования и/или превышающего, по данным УЗИ, 10 мм в диаметре показано проведение ТАБ. При случайно выявленных образованиях меньшего размера ТАБ целесообразна только при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ по данным УЗИ. ТАБ необходимо проводить

под контролем УЗИ для точного контроля места забора материала из узлового образования. По цитологическому исследованию пунктата узлового образования могут быть даны заключения, представленные в табл. 3.21.

Таблица 3.21. Заключение по цитологическому исследованию пунктата узловых образований щитовидной железы

Неопухольевые заболевания	Коллоидный, в разной степени пролиферирующий зоб Аутоиммунный тиреоидит Подострый (гранулематозный) тиреоидит
Злокачественные опухоли	Папиллярная карцинома Медуллярная карцинома Анапластическая карцинома Лимфома Метаастазы экстращитовидной опухоли в ЩЖ
Подозрительные на злокачественные (предположительные или промежуточные) заболевания	Фолликулярная неоплазия Неоплазия из клеток Гюртле-Ашкенази

Цитологическое исследование не позволяет отличить фолликулярную аденому (в том числе из клеток Гюртле-Ашкенази) от высокодифференцированного фолликулярного рака (также из клеток Гюртле-Ашкенази). Клеточная атипия при высокодифференцированном фолликулярном раке выражена достаточно слабо, и по разрозненным клеткам цитологическая картина будет практически неотличима от таковой при доброкачественной фолликулярной аденоме ЩЖ. Признаки злокачественной опухоли - инвазивный рост в собственную капсулу и окружающие сосуды, что при цитологическом исследовании выявить невозможно. По этой причине, если при цитологическом исследовании выявляется фолликулярная неоплазия, пациенту показано оперативное удаление пораженной доли с последующим гистологическим исследованием для постановки морфологического диагноза.

Для оценки функции ЩЖ пациентам с узловым зобом показано определение уровня ТТГ. Сцинтиграфия ЩЖ характеризует функциональную активность узлового образования («горячий», «холодный») и служит основным методом диагностики функциональной автономии ЩЖ (см. раздел 3.9.2.2). При крупном, особенно загрудинно расположенном зобе с целью диагностики смещения и риска компрессии трахеи проводится КТ или МРТ органов грудной клетки и шеи. Ранее применявшимся менее точным косвенным методом диагностики загрудинного зоба с компрессионным синдромом является рентгенография грудной клетки и контрастированного барием пищевода (рис. 3.26).



Рис. 3.26. Рентгенография грудной клетки контрастированного барием пищевода. Определяется выраженная девиация и компрессия пищевода большим за грудиной расположенным зобом

Дифференциальная диагностика

Следует дифференцировать от заболеваний, проявляющихся узловым зобом. В основе дифференциальной диагностики - результаты ТАБ, а также результаты УЗИ, сцинтиграфии и гормонального исследования.

Лечение

Подавляющее большинство коллоидных пролиферирующих узловых образований без нарушения функции ЩЖ имеют небольшой размер, не создающий угрозу компрессии или косметическую проблему. Их патологическое и клиническое значение для организма чаще всего сомнительно. Особенно это касается мелких, случайно выявленных узлов. Таким образом, при выявлении узлового (многоузлового) коллоидного пролиферирующего зоба активное медикаментозное и тем более инвазивное вмешательство (операция, склеротерапия и т.д.) в большинстве случаев не показаны. Динамическое наблюдение таких пациентов подразумевает периодическую (1 раз в 1-2 года) оценку функции ЩЖ и УЗИ. Показания к хирургическому лечению при узловом (многоузловом) эутиреоидном коллоидном пролиферирующем зобе ограничиваются случаями значительного увеличения ЩЖ с косметическим дефектом или компрессионным синдромом, при этом альтернативный метод лечения в таких случаях - терапия ^{131}I . При узловом коллоидном пролиферирующем зобе с кистозным компонентом ТАБ может рассматриваться как лечебная манипуляция, поскольку она позволяет эвакуировать содержимое кисты.

Лечение опухолей ЩЖ - оперативное, а при высококодифференцированном раке ЩЖ после тиреоидэктомии проводится терапия ^{131}I (см. раздел 3.11). Если по данным ТАБ пациенту ставится диагноз фолликулярной неоплазии, которая представлена солитарным узловым образованием, обычно проводится гемитиреоидэктомия с удалением перешейка. Если образование по данным планового гистологического исследования - аденома, лечение на этом заканчивается, а в случае фолликулярного рака ЩЖ при повторном вмешательстве удаляется противоположная доля ЩЖ, после чего рассматривается вопрос о терапии ^{131}I .

Прогноз

Чаще всего узловым коллоидный эутиреоидный зоб, не являющийся опухолевым заболеванием, не имеет патологического и прогностического значения для пациента. Риск значительного увеличения ЩЖ с развитием компрессионного синдрома весьма низок. В регионах йодного дефицита прогноз определяется развитием тиреотоксикоза вследствие формирования функциональной автономии ЩЖ. Прогноз при злокачественных опухолях ЩЖ определяется их морфологией.

3.9. ЙОДОДЕФИЦИТНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Йододефицитные заболевания (ЙДЗ) - все патологические состояния, развивающиеся в популяции вследствие йодного дефицита, которые могут быть предотвращены при нормализации потребления йода (табл. 3.22). Из этого определения следует, что заболевания ЩЖ - не единственные и не самые тяжелые последствия дефицита йода. Минимальная потребность в йоде варьирует в зависимости от возраста и физиологического состояния организма (табл. 3.23).

3.9.1. Эпидемиология йододефицитных заболеваний

Дефицит йода - естественный экологический феномен, поскольку плодородная почва, а также растительная и животная пища содержат очень мало этого микроэлемента. В связи с этим ЙДЗ являются проблемой в большинстве регионов мира. Согласно данным ВОЗ, около 1,57 млрд человек (30% населения земного шара) имеют риск развития ЙДЗ, в том числе более 500 млн проживают в регионах с тяжелым дефицитом йода и высокой распространенностью эндемического зоба.

Таблица 3.22. Спектр йододефицитной патологии

Внутриутробный период	Аборты Мертворождение Врожденные аномалии Повышение перинатальной смертности Повышение детской смертности Неврологический кретинизм: – умственная отсталость – глухонемота – косоглазие Микседемагозный кретинизм (гипотиреоз, карликовость): – умственная отсталость – низкорослость – гипотиреоз Психомоторные нарушения
Поворожденные	Неонатальный гипотиреоз
Дети и подростки	Нарушения умственного и физического развития
Взрослые	Зоб и его осложнения Йодиндуцированный тиреотоксикоз
Все возрасты	Зоб Гипотиреоз Нарушения когнитивной функции Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

Таблица 3.23. Нормы потребления йода (ВОЗ, 2005)

Группы людей	Потребность в йоде, мкг/сут
Дети дошкольного возраста (от 0 до 59 мес)	90
Дети школьного возраста (от 6 до 12 лет)	120
Взрослые (старше 12 лет)	150
Беременные и женщины в период грудного вскармливания	250

Основной показатель напряженности йодного дефицита в популяции - уровень экскреции йода с мочой в репрезентативной группе населения, проживающего в том или ином регионе. Репрезентативной группой принято считать детей младшего школьного возраста (7-12 лет), при этом само обследование обычно проводится непосредственно в школах, что предопределяет случайность отбора и репрезентативность выборки. После определения уровня экскреции йода в индивидуальных порциях мочи рассчитывается интегральный показатель - медиана йодурии (табл. 3.24). Косвенный и менее надежный показатель выраженности йодного дефицита - распространенность увеличения ЩЖ (зоба) в этой же группе детей.

Таблица 3.24. Эпидемиологические критерии оценки тяжести йодного дефицита в зависимости от концентрации йода в моче на популяционном уровне

Выраженность йодного дефицита	Медиана концентрации йода в моче в репрезентативной группе, мкг/л
Йодный дефицит отсутствует	Более 100
Легкий йодный дефицит	50–99
Умеренный йодный дефицит	20–29
Тяжелый йодный дефицит	Менее 20

В соответствии с этими критериями на период 2012 г. йодный дефицит преимущественно легкой, реже умеренной тяжести определяется на всей территории Российской Федерации, Украины, а также ряда стран Западной и Восточной Европы (Франция, Испания, Бельгия) и других континентов. Спектр ЙДЗ существенно отличается в регионах с разной выраженностью йодного дефицита и варьирует от тяжелых степеней нарушения психического развития до некоторого увеличения распространенности эутиреоидного зоба (табл. 3.25).

Таблица 3.25. Преимущественный спектр йододефицитных заболеваний при различной выраженности йодного дефицита

Йодный дефицит	Медиана йодурии, мкг/л	Спектр заболеваний
Тяжелый	<25	Пороки развития нервной системы Репродуктивные расстройства Высокая детская смертность Зоб Гипотиреоз
Умеренный	25 - 60	Тиреотоксикоз в средней и старшей возрастной группе
Легкий	60–120	Тиреотоксикоз в старшей возрастной группе

Благодаря массовой йодной профилактике йодный дефицит ликвидирован в Польше, ФРГ, странах Скандинавии, Великобритании, Китае, Туркмении, Армении, странах Южной Америки и в большинстве других стран мира. Основным методом йодной профилактики - йодирование пищевой поваренной соли, поэтому важным критерий ликвидации йодного дефицита - количество населения, потребляющего йодированную соль. О ликвидации йодного дефицита можно говорить в ситуации, когда его доля превышает 90%.

3.9.2. Йододефицитные заболевания щитовидной железы

3.9.2.1. Диффузный эутиреоидный зоб

Этиология

Самая частая причина увеличения ЩЖ (зоба) - йодный дефицит. Зоб, выявляемый в регионах йодного дефицита, обозначается термином эндемический, а в регионах с нормальным потреблением йода - спорадический. Достаточно редко эндемический зоб связан не только с йодным дефицитом, но и с действием других зобогенных факторов (флавоноиды, тиоцианаты). Этиология спорадического зоба малоизучена и, вероятно, связана с генетически детерминированными особенностями синтеза гормонов ЩЖ и полиморфизмом белков - транспортеров йода в тироцитах (табл. 3.26).

Таблица 3.26. Диффузный эутиреоидный зоб

Этиология	Наиболее частая причина — йодный дефицит, редко другие зобогенные факторы окружающей среды (флавоноиды, тиоцианаты). При спорадическом зобе — неизвестна
Патогенез	Гиперплазия тиреоцитов вследствие интенсификации синтеза тканевых факторов роста, снижения ингибирующего влияния интратиреоидных соединений йода
Эпидемиология	Распространенность — 5–10% при легком йодном дефиците, до 100% — при тяжелом
Основные клинические проявления	Как правило, отсутствуют. При значительном увеличении ЩЖ — видимый зоб (косметический дефект), редко — компрессионный синдром
Диагностика	Пальпация ЩЖ, УЗИ ЩЖ, определение уровня ТТГ
Дифференциальная диагностика	Аутоиммунный тиреоидит (повышение уровня АГ-ТПО, гипозохогенность ЩЖ по данным УЗИ, гипотиреоз); болезнь Грейвса (тиреотоксикоз, ЭОП); зобогенные факторы (тиростатики, препараты лития)
Лечение	Калия йодид (по 100–200 мкг/сут), супрессивная терапия препаратами левотироксина, комбинированная терапия калия йодидом и левотироксином
Прогноз	Благоприятный; возможно формирование многоузлового зоба и функциональной автономии ЩЖ (см. раздел 3.9.2.2)

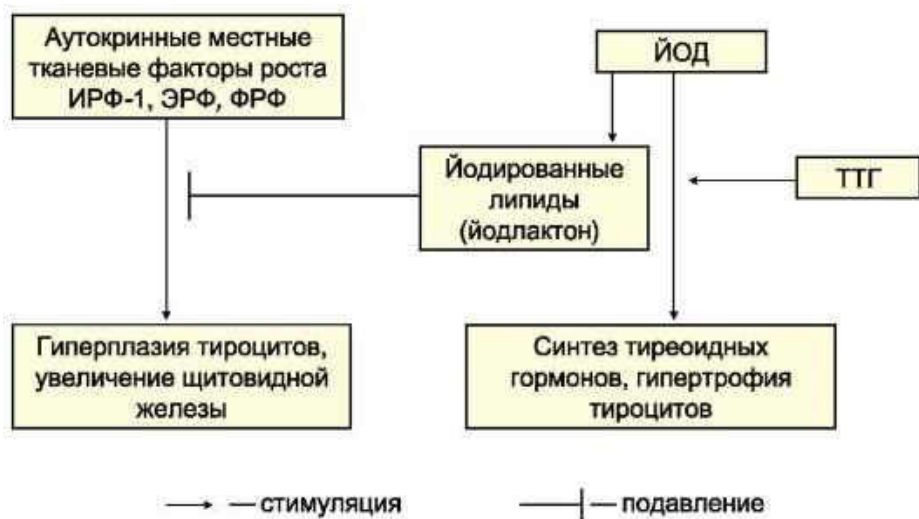


Рис. 3.27. Патогенез йододефицитного зоба Патогенез

Наиболее изучен патогенез йододефицитного зоба (рис. 3.27). При снижении уровня йода в клетках ЩЖ в них снижается содержание йодированных липидов, таких как йодлактоны.

Эти соединения блокируют продукцию местных тканевых факторов роста (эпидермальный и инсулиноподобный ростовой фактор 1, фактор роста фибробластов). В результате при йодном дефиците интенсифицируется продукция этих веществ тиреоцитами с последующей их гиперплазией. Дополнительно влияет на увеличение ЩЖ стимуляция ТТГ, чувствительность к которому повышается при снижении уровня тиреоидных гормонов в крови. Диффузный эутиреоидный зоб небольшого размера далеко не всегда с уверенностью можно трактовать как явную патологию или по крайней мере как ситуацию, требующую агрессивной лечебной тактики. Это связано с тем, что нормативы объема ЩЖ, особенно у детей, дискуссионны.

Эпидемиология

Распространенность заболевания зависит от выраженности йодного дефицита. В регионах легкого йодного дефицита распространенность эутиреоидного зоба составляет около 5-10%, при тяжелом йододефиците она может достигать 100%. В отдельных регионах дополнительное, но, как правило, не определяющее значение имеют другие зобогены (употребляемые в пищу в ряде африканских стран тапиока и маниока, содержащие тиоцианаты).

Клинические проявления

Как правило, отсутствуют, за исключением относительно редких случаев значительного увеличения ЩЖ с компрессионным синдромом. Иногда пациенты жалуются на неприятное ощущение в области шеи, хотя такого рода жалобы редко связаны непосредственно с патологией ЩЖ. Видимый зоб может стать косметической проблемой, в связи с которой пациенты обращаются к врачу.

Диагностика

Пациентам, у которых при пальпации ЩЖ обнаружен зоб, показаны УЗИ ЩЖ для оценки ее объема, а также определение уровня ТТГ для исключения нарушения ее функции. В норме объем ЩЖ у женщин не превышает 18 мл, а у мужчин 25 мл. При диффузном эутиреоидном зобе железа, как правило, увеличена за счет обеих долей, при этом у пациента определяется нормальный уровень ТТГ.

Дифференциальная диагностика

Хронический АИТ нередко протекает с увеличением объема ЩЖ (зоб Хашимото), при этом УЗИ позволяет выявить характерное изменение ее эхогенности, в сыворотке определяются АТ-ТПО, а при гормональном исследовании - зачастую гипофункция ЩЖ. Многие заболевания, протекающие с увеличением объема ЩЖ, сопровождаются нарушением ее функции (болезнь Грейвса). В ряде случаев увеличение ЩЖ обусловлено приемом зобогенных препаратов (препараты лития, тиреостатики).

Лечение

Небольшое увеличение ЩЖ без нарушения ее функции, особенно у лиц пожилого возраста, обычно не требует лечения. При зобе у детей и молодых пациентов целесообразна более активная тактика. В регионах эндемичных по дефициту йода на первом этапе пациенту принято назначать препараты йода в физиологических дозах (100-200 мкг/сут), на фоне приема которых производится динамическая оценка объема ЩЖ. Обычно в пределах 3-6 мес объем ЩЖ существенно уменьшается (примерно на 30% от исходного) или нормализуется. Если этого не происходит, обсуждается назначение пациенту супрессивной терапии препаратами

левотироксина (L-T₄), возможно в комбинации с препаратами калия йодида. Ее цель - поддержание низконормального уровня ТТГ (рис. 3.28).

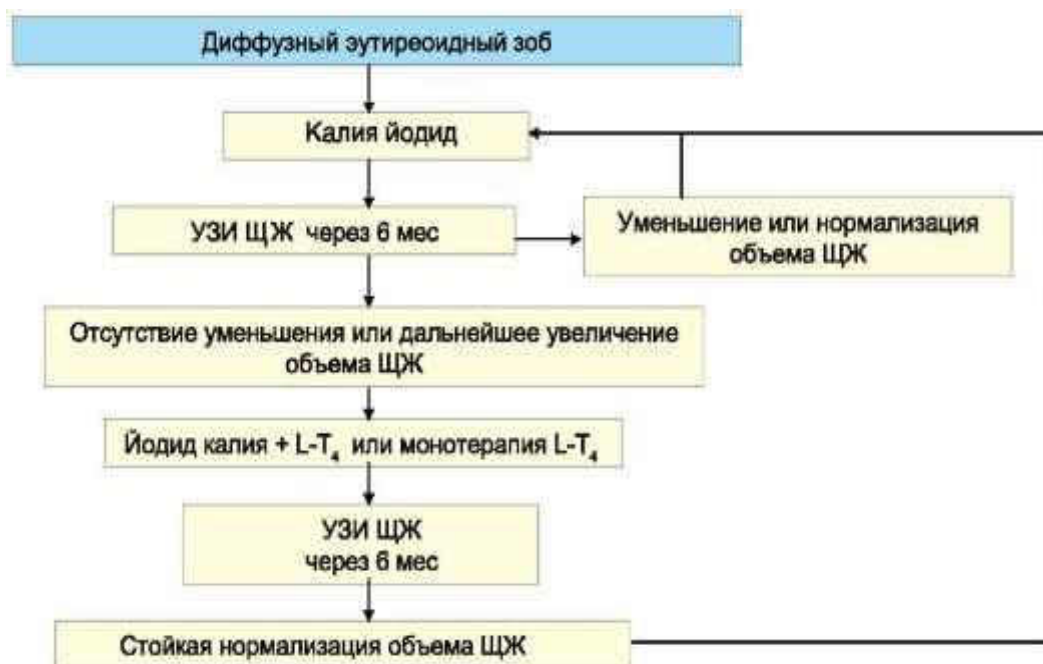


Рис. 3.28. Лечение диффузного эутиреоидного зоба

На фоне такой терапии объем ЩЖ уменьшается у большинства пациентов. В дальнейшем может обсуждаться перевод пациента на монотерапию препаратами калия йодида, поскольку целесообразность длительной супрессивной терапии L-T₄ сомнительна.

Прогноз

Благоприятный: в большинстве случаев указанные лечебные мероприятия позволяют нормализовать объем ЩЖ. В регионах легкого йодного дефицита диффузный эутиреоидный зоб, даже при отсутствии лечения, весьма редко достигает значительных степеней и приводит к компрессионному синдрому; у части пациентов формируются узловые образования, а в дальнейшем может развиваться функциональная автономия ЩЖ с тиреотоксикозом (см. раздел 3.9.2.2).

3.9.2.2. Функциональная автономия щитовидной железы

Функциональная автономия (ФА) ЩЖ - независимая от регулирующих влияний гипофиза продукция тиреоидных гормонов при отсутствии внешних стимуляторов (табл. 3.27).

Этиология

Причина развития ФА - хроническая гиперстимуляция ЩЖ в условиях йодного дефицита легкой и умеренной тяжести. Основная этиологическая подоплека развития ФА -

микрогетерогенность тиреоцитов, у которых существенно отличается пролиферативный потенциал.

Таблица 3.27. Функциональная автономия щитовидной железы

Этиология	Хроническая гиперстимуляция ЩЖ в условиях легкого или умеренного йодного дефицита на фоне пролиферативной микрогетерогенности тиреоцитов
Патогенез	Активирующие мутации (рецептора ТТГ, α -субъединицы каскада аденилатциклазы), приводящие к автономному функционированию тиреоцитов
Эпидемиология	В йододефицитных регионах ФА — вторая после болезни Грейвса причина стойкого тиреотоксикоза и его основная причина у пожилых лиц. В регионах с нормальным потреблением йода встречается редко
Основные клинические проявления	Клинические проявления и осложнения тиреотоксикоза; характерно длительное субклиническое олигосимптомное течение
Диагностика	ТТГ ↓; T_4 и/или T_3 ↑; узловой или многоузловой зоб; «горячие» узлы при скинтиграфии; отсутствие антител к рецептору ТТГ, отсутствие эндокринной орбитопатии
Дифференциальная диагностика	Болезнь Грейвса, реже другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом
Лечение	Терапия ^{131}I , хирургическое (тиреоидэктомия), тиреостатики — как временная мера
Прогноз	Вследствие относительно поздней диагностики и длительного субклинического течения у многих пациентов развиваются осложнения (фибрилляция предсердий, остеопороз), которые определяют прогноз

Патогенез

Этапы патогенеза ФА схематично представлены на рис. 3.29. В условиях легкого и умеренного йодного дефицита ЩЖ находится в состоянии хронической гиперстимуляции, поскольку должна обеспечивать организм тиреоидными гормонами при недостаточном поступлении необходимого субстрата для их синтеза. Вследствие этого на I этапе, преимущественно вследствие гипертрофии тиреоцитов (рис. 3.27), происходит диффузное увеличение ЩЖ (*диффузный эутиреоидный зоб*). В дальнейшем, так как у тиреоцитов разных пролиферативный потенциал, часть из них делится более активно и формирует узловые образования (*многоузловой эутиреоидный зоб*). На следующем этапе часть клеток ЩЖ приобретает свойства автономного функционирования, т.е. производит тиреоидные гормоны независимо от каких-либо регуляторных влияний. Считается, что причина этого - развитие активирующих соматических мутаций делящихся клеток, в генетическом аппарате которых запаздывают репаративные процессы. Среди активирующих мутаций описаны мутация гена рецептора ТТГ, результат которой - конформационное изменение рецептора в стойкое активное состояние, а также мутация, приводящая в активное состояние α -субъединицу пострецепторного аденилатциклазного каскада. Результат обеих мутаций - стойкая активация синтеза тиреоидных гормонов. В результате в ЩЖ сначала формируются «горячие» узлы, а

когда количество автономных клеток превысит некий пороговый уровень, развивается субклинический, а затем манифестный тиреотоксикоз с развернутыми клиническими проявлениями.






Основные этапы					
Заболевания	норма	Диффузный зутиреодный зоб	Многоузловой зутиреодный зоб	Многоузловой зутиреодный зоб («горячие» узлы)	Многоузловой токсический зоб

Рис. 3.29. Патогенез функциональной автономии щитовидной железы (этапы естественного течения йододефицитного зоба)

Весь процесс формирования ФА занимает многие годы, а чаще десятилетия, поэтому она манифестирует у лиц пожилого возраста, как правило, старше 60 лет. Патогенетическая особенность тиреотоксикоза при функциональной автономии, в отличие от БГ, - длительное субклиническое течение, предшествующее постепенной олигосимптомной манифестации явного тиреотоксикоза.

Эпидемиология

В йододефицитных регионах ФА ЩЖ - вторая по распространенности причина стойкого тиреотоксикоза после БГ и основная причина у лиц пожилого возраста. В регионах с нормальным потреблением йода ФА встречается весьма редко.

Клинические проявления

Определяются синдромом тиреотоксикоза и его осложнениями. В целом клинические проявления сходны с таковыми при болезни Грейвса. Основные отличия - отсутствие (принципиальная невозможность развития) эндокринной орбитопатии, олигоили моносимптомное течение заболевания и развитие в пожилом возрасте. Многие пациенты указывают, что в прошлом у них выявлялись узловые образования ЩЖ без нарушения ее функции. На первый план могут выступать такие симптомы, как снижение аппетита, похудение, мышечная слабость, субфебрилитет. Нередко ФА проявляется нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий). Эти нарушения патогенетически связаны с длительно, порой на протяжении десяти лет и более, существующим субклиническим тиреотоксикозом.

Диагностика

При гормональном исследовании выявляется субклинический, или манифестный, тиреотоксикоз, при УЗИ ЩЖ - чаще многоузловой или узловой зоб. При сцинтиграфии ЩЖ выделяют три варианта ФА: *унифокальную* (узловой токсический зоб; см. рис. 3.9 в), *мультифокальную* (многоузловой токсический зоб; рис. 3.30 а) и *диссеминированную* (рис. 3.30 б).

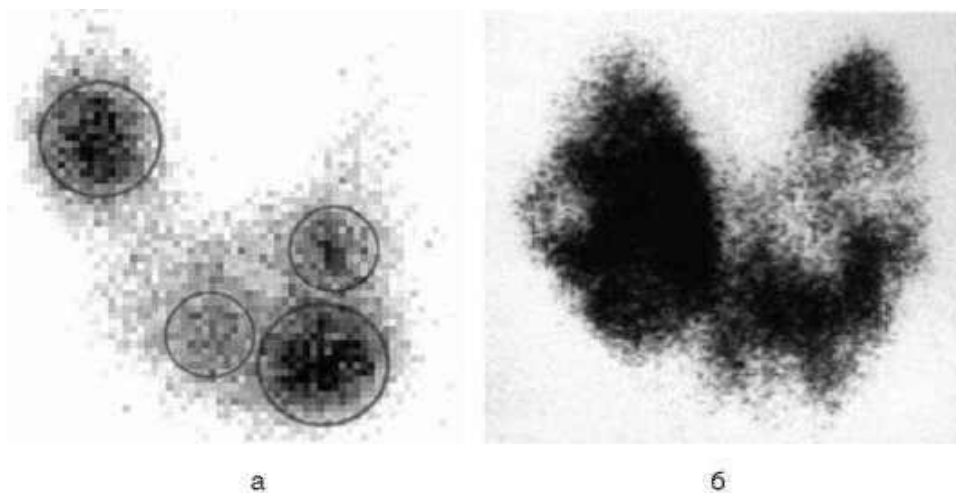


Рис. 3.30. Сцинтиграфия щитовидной железы при функциональной автономии: а - мультифокальная автономия (многоузловой токсический зоб); б - диссеминированная автономия

Первый и второй варианты отличаются числом «горячих» узловых образований, в последнем случае, который встречается редко, клинически значимые узлы ЩЖ отсутствуют, либо зона гипераккумуляции ^{99m}Tc не соответствует узловым образованиям, выявляемым при УЗИ.

Дифференциальная диагностика

Наиболее часто возникает необходимость в дифференциальной диагностике ФА с болезнью Грейвса (БГ), поскольку заболевания, протекающие с деструктивным тиреотоксикозом, достаточно просто отличить по данным сцинтиграфии ЩЖ. Принципы дифференциальной диагностики ФА с БГ представлены в табл. 3.28.

Таблица 3.28. Дифференциальная диагностика функциональной автономии щитовидной железы и болезни Грейвса

Болезнь Грейвса	Функциональная автономия ЩЖ
Аутоиммунное заболевание	Йододефицитное заболевание
Диффузный зоб	Многоузловой зоб
Молодой возраст	Пожилкой возраст
Короткий анамнез	В анамнезе эутиреотидный зоб
Эндокринная орбитопатия	Нет
Манифестные клинические проявления	Оligo- или моносимптомное течение
Антитела к рецептору ТТГ	Отсутствуют
Диффузный захват ^{99m}Tc	«Горячие» узлы
Ремиссия после курса тиреостатической терапии у 15-30% пациентов	Консервативная терапия бесперспективна

Лечение

При компенсированной ФА («горячие» узлы при нормальном уровне ТТГ) у пожилых пациентов наиболее оправданна тактика активного наблюдения. При манифестировавшем тиреотоксикозе тиреостатическая терапия может использоваться только для временной блокады ЩЖ и достижения эутиреоза, поскольку отмена тиреостатиков, вне зависимости от того, как долго они использовались, приведет к возврату тиреотоксикоза. Метод выбора лечения ФА - терапия ¹³¹I. В качестве альтернативы может рассматриваться тиреоидэктомия после достижения эутиреоза на фоне приема тиреостатиков (тиамазол, пропилтиоурацил).

Прогноз

Вследствие длительного субклинического течения тиреотоксикоза при ФА у многих пациентов уже на момент диагностики могут выявляться такие осложнения, как фибрилляция предсердий и остеопороз, предопределяющие прогноз. После радикального лечения (терапия ¹³¹I) при условии поддержания стойкого эутиреоза на фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов качество жизни пациентов страдает незначительно.

3.9.3. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода

Этиология

Тиреоидные гормоны необходимы для адекватного развития большинства структур ЦНС, а их дефицит на начальных этапах ее формирования, в зависимости от выраженности, может приводить к тяжелой психической ретардации (неврологический кретинизм) и менее грубым нарушениям (пограничное снижение интеллекта) (табл. 3.29).

Патогенез

ЩЖ плода начинает производить Т₄ только на 15-18-й неделе внутриутробного развития, следовательно, развитие нервной и других систем плода, как минимум до этого срока, обеспечивается за счет тиреоидных гормонов матери (рис. 3.31). По этой причине продукция Т₄ у женщины буквально с первых недель беременности возрастает примерно на 40%.

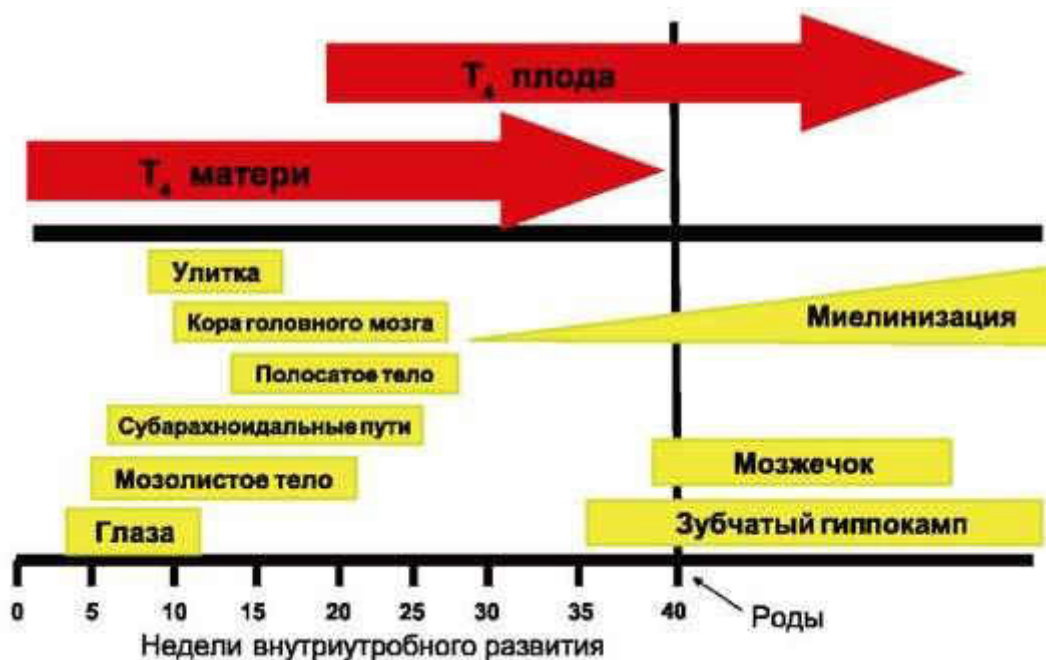


Рис. 3.31. Основные этапы развития центральной нервной системы и продукция тироксина щитовидной железой матери и плода

При тяжелом йодном дефиците уровень T_4 у женщины может быть снижен еще до беременности, в случае наступления которой дефицит T_4 окажется столь выражен, что он приведет к тяжелейшим нарушениям развития, которое обозначается термином неврологический кретинизм. Нарушение психического развития при этом связано не с недостаточностью продукции собственного T_4 у плода, а с его тяжелым дефицитом в первой половине беременности. Вследствие этого, в отличие от микседематозного кретинизма, который связан с нарушением развития у плода собственной ЩЖ (см. раздел 3.6.2) и развивается постнатально, при неврологическом кретинизме у новорожденных обычно отсутствует нарушение функции ЩЖ. Кроме того, при неврологическом кретинизме, в отличие от врожденного гипотиреоза, терапия препаратами тиреоидных гормонов неэффективна, поскольку развивающиеся на начальных этапах эмбриогенеза неврологические нарушения необратимы.

При легком йодном дефиците уровень тиреоидных гормонов у женщины вне беременности остается в норме, поскольку ЩЖ в обычном состоянии легко его компенсирует. Однако во время беременности потребность в тиреоидных гормонах значительно возрастает, вследствие чего продукция T_4 может не достигнуть необходимого уровня, хотя и не выйдет за рамки референсных значений для этого гормона. Этот феномен обозначается термином относительная гестационная гипотироксинемия. Ее результатом могут стать пограничные нарушения интеллектуального развития, не достигающие уровня тяжелой олигофрении.

Таблица 3.29. Нарушения психического и физического развития, связанные с дефицитом йода

Этиология	Дефицит материнских тиреоидных гормонов на этапе формирования нервной системы плода
Патогенез	При тяжелом йодном дефиците гипотиреоз у беременной может привести к неврологическому кретинизму у плода; при легком йодном дефиците у беременной не происходит должного повышения уровня T_4 (относительная гестационная гипотироксинемия), что связано с риском снижения интеллектуального развития ребенка
Эпидемиология	В мире около 20 млн человек имеют умственную отсталость вследствие дефицита йода
Основные клинические проявления	Неврологический кретинизм; олигофрения, глухота, косоглазие, спастическая диплегия. Гипотиреоз отсутствует
Профилактика	Всеобщее йодирование пищевой поваренной соли
Прогноз	Неврологические и психические нарушения, связанные с йодным дефицитом, необратимы

Эпидемиология

В мире около 20 млн человек имеют умственную отсталость вследствие дефицита йода. Оценить вклад легкого йодного дефицита в распространенность пограничного снижения интеллектуального развития достаточно сложно, тем не менее в регионах умеренного и легкого йодного дефицита индекс интеллектуального развития (IQ) детей и подростков примерно на 10% ниже чем в регионах с нормальным потреблением йода.

Клинические проявления

Основные проявления неврологического кретинизма: олигофрения, глухота, спастическая диплегия или тетраплегия, косоглазие. Гипотиреоз отсутствует. Поскольку пациент обычно продолжает проживать в условиях йодного дефицита, у него формируется зуб.

Диагностика

Неврологический кретинизм диагностируется на основании типичных клинических проявлений у пациентов, проживающих и рожденных в регионах тяжелого йодного дефицита.

Дифференциальная диагностика

Для неврологического кретинизма - другие причины олигофрении.

Профилактика

Основным методом массовой йодной профилактики, который показал свою эффективность и рекомендован ВОЗ, служит йодирование пищевой поваренной соли. В качестве индивидуальной йодной профилактики беременным и кормящим женщинам рекомендуется дополнительный прием физиологических доз йода (йодид калия по 150-200 мкг/сут).

Прогноз

Неврологические и психические нарушения любой выраженности, связанные с йодным дефицитом, необратимы.

3.10. АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Амиодарон (кордарон[®]) широко используется как эффективное противоаритмическое средство и во многих ситуациях - препарат выбора, но при этом достаточно часто вызывает ряд изменений метаболизма тиреоидных гормонов и патологию ЩЖ.

Этиология

Амиодарон - производное бензофурана, по структуре похожее на молекулу T_4 , и содержит большое количество йода (39% массы). При приеме амиодарона в суточной дозе 7-21 мг в организм ежедневно поступает 3-9 мг йода (при физиологической потребности около 200 мкг). Амиодарон в больших количествах накапливается в жировой ткани и печени; период его полувыведения составляет в среднем 53 дня и более, в связи с чем амиодарониндуцированные тиреопатии могут возникать спустя долгое время после отмены препарата.

Патогенез

Амиодарон вмешивается в обмен и регуляцию тиреоидных гормонов на всех уровнях. Ингибируя дейодиназу 2-го типа, он нарушает конверсию T_4 в T_3 в тиротропоцитах гипофиза, в результате чего происходит снижение чувствительности гипофиза к тиреоидным гормонам. По этой причине у многих пациентов, получающих амиодарон, особенно в начале терапии, определяется некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном уровне тиреоидных гормонов (*эутиреоидная гипертиротропинемия*). Наибольшую клиническую проблему представляет амиодарониндуцированный тиреотоксикоз (АМИТ), при этом существует два варианта этого заболевания.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа (АМИТ-1) развивается вследствие поступления в организм избытка йода, т.е. по сути дела речь идет о йодиндуцированном тиреотоксикозе. Он обычно возникает на фоне предсуществующего многоузлового зоба и функциональной автономии ЩЖ, или же речь идет об индукции манифестации БГ.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа (АМИТ-2) встречается значительно чаще и обусловлен прямым токсическим действием амиодарона на тиреоциты, в результате чего развивается специфический тиреоидит с деструктивным тиреотоксикозом и присущей ему фазностью течения (см. рис. 3.24). Наконец, в результате приема амиодарона может развиваться гипотиреоз. Поскольку он чаще встречается у женщин с предсуществующим носительством АТ-ТПО, речь, судя по всему, идет об индукции избытком йода прогрессирования АИТ.

Эпидемиология

Те или иные изменения со стороны ЩЖ рано или поздно возникают у 30-50% пациентов, получающих амиодарон. Чаще всего речь идет об эутиреоидной гипертиротропиемии, которая не требует активных действий. Амиодарониндуцированный гипотиреоз со снижением уровня T_4 встречается относительно редко, чаще в регионах с нормальным потреблением йода; в йододефицитных регионах чаще всего встречается АМИТ-2 (табл. 3.30).

Таблица 3.30. Амиодарониндуцированные тиреопатии

Этиология	Содержание в амиодароне большого количества йода и сходство по структуре с молекулой тироксина
Патогенез	Йодиндуцированный тиреотоксикоз, прямое токсическое действие препарата на тиреоциты, пролонгация прогрессирования АИТ
Эпидемиология	Распространенность — 30–50% среди пациентов, получающих амиодарон
Основные клинические проявления	Симптомы тиреотоксикоза или гипотиреоза; часто бессимптомное течение
Диагностика	Оценка функции ЩЖ, сцинтиграфия ЩЖ
Дифференциальная диагностика	Эутиреоидная гипертиротропиемия и истинный гипотиреоз; тиреотоксикоз 1-го и 2-го типа, а также другие заболевания, протекающие с тиреотоксикозом
Лечение	Повышение уровня ТТГ при нормальном T_4 на фоне приема амиодарона лечения не требует; при гипотиреозе со снижением уровня T_4 показана заместительная терапия. Тиреотоксикоз 1-го типа: тиреостатики, терапия ^{131}I или тиреоидэктомия после достижения эутиреоза; тиреотоксикоз 2-го типа: глюкокортикоиды; очень редко, при длительном отсутствии эффекта и рецидивировании — тиреоидэктомия
Прогноз	Благоприятный

Клинические проявления

Определяются функциональным состоянием ЩЖ. Гипотиреоз чаще всего не имеет каких-либо специфических клинических проявлений и устанавливается в процессе динамической оценки функции ЩЖ на фоне приема амиодарона. АМИТ-2 характеризуется чаще всего недостаточными клиническими проявлениями, прежде всего в связи с тем, что на фоне приема амиодарона стираются сердечно-сосудистые симптомы тиреотоксикоза. В данном случае на первый план чаще выходят похудение и мышечная слабость. У 80% пациентов, получающих амиодарон, вне зависимости от функции ЩЖ снижен аппетит. Клиническая картина реже встречающегося АМИТ-1, как правило, более яркая.

Диагностика

У пациентов, получающих амиодарон, оценку функции ЩЖ необходимо проводить каждые 3 мес. В процессе этого чаще всего и обнаруживаются те или иные нарушения.

Амиодарониндуцированные тиреопатии могут развиваться и через год после отмены препарата, что требует внимательного анализа анамнеза у любого пациента с тиреотоксикозом. Особое внимание в этом плане следует обращать на пожилых пациентов с аритмиями сердца. При выявлении у пациента тиреотоксикоза ему показано проведение скинтиграфии ЩЖ, что позволит дифференцировать АмИТ-1 от АмИТ-2 (табл. 3.31). Кроме того, характерной особенностью последнего служит значительное повышение уровня свободного Т₄ - часто более 60-80 пмоль/л (норма 11-21 пмоль/л), при парадоксально бедной клинической картине. Уровень свободного Т₃ при этом, вследствие нарушения конверсии из Т₄, повышается весьма умеренно.

Дифференциальная диагностика

На фоне приема амиодарона часто встречается эутиреоидная гипертиротропинемия, для которой характерно некоторое повышение уровня ТТГ при нормальном Т₄ (в ряде случаев несколько повышен как ТТГ, так и свободный Т₄). При индуцированном амиодароном гипотиреозе происходит значительное снижение Т₄, требующее назначения заместительной терапии. Дифференциальная диагностика АмИТ-1 с АмИТ-2, как правило, базируется на данных скинтиграфии ЩЖ (табл. 3.31). При необходимости дифференцировки от БГ может быть проведено определение уровня антител к рецептору ТТГ.

Таблица 3.31. Дифференциальная диагностика типов амиодарониндуцированного тиреотоксикоза

	АмИТ-1	АмИТ-2
Патогенез	Йодиндуцированный	Деструктивный тиреоидит
Клиническая картина	Чаще развернутая	Чаще стертая
Зоб	Чаще многоузловой	Чаще отсутствует
Захват ^{99m} Tc	Повышен	Снижен
Тиреоглобулин	В норме или несколько повышен	Значительно повышен
Кровоток по данным доплерографии	Повышен	Снижен

Лечение

Эутиреоидная гипертиротропинемия лечения не требует. При манифестном гипотиреозе (ТТГ↑, Т₄↓) показана заместительная терапия L-Т₄. Подходы к лечению АмИТ-1 зависят от конкретной клинической ситуации, но в любом случае на начальном этапе назначаются тиреостатические препараты (тиамазол по 30-40 мг/сут), на фоне которых достигается эутиреоз. В дальнейшем пациенту может быть показана терапия ¹³¹I или тиреоидэктомия. Лечение АмИТ-2 - зачастую сложная задача. Поскольку речь идет о деструктивном тиреотоксикозе, тиреостатическая терапия неэффективна и не показана. Назначаются глюкокортикоиды (преднизолон около 30-60 мг/сут *per os*) на протяжении 8-12 нед с постепенным снижением дозы и отменой на фоне

достижения эутиреоидного состояния. У части пациентов после отмены преднизолона развивается рецидив тиреотоксикоза. В том случае, если АмИТ-2 приобретает хронически рецидивирующий характер, что сопровождается одновременным усугублением тиреотоксической кардиомиопатии и развитием медикаментозного синдрома Кушинга на фоне больших доз преднизолона, пациенту показана тиреоидэктомия. Тем не менее у большинства пациентов АмИТ-2 заканчивается единственным эпизодом, за которым, как и при большинстве деструктивных тиреоидитов, может последовать транзиторная гипотиреодная фаза, требующая временного назначения заместительной терапии L-T₄.

Вопрос об отмене амиодарона при развитии патологии ЩЖ всегда решается индивидуально, в зависимости от абсолютности показаний к его исходному назначению, при этом следует помнить, что и после отмены препарата его уровень в крови еще долго остается повышенным, поэтому отмена препарата как таковая редко отражается на течении патологии ЩЖ.

Прогноз

В большинстве случаев благоприятный. АмИТ-1 встречается относительно редко, и его прогноз не отличается от такового при БГ и многоузловом токсическом зобе. АмИТ-2 чаще всего заканчивается единственным эпизодом тиреотоксикоза.

3.11. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Злокачественная опухоль ЩЖ, происходящая из клеток тиреоидного эпителия (фолликулярные, парафолликулярные). Рак ЩЖ (РЩЖ) - относительно редкое заболевание. В подавляющем большинстве случаев речь идет о высокодифференцированном раке ЩЖ (ВДРЩЖ), комплексное лечение которого даже на относительно поздних стадиях обеспечивает высокую выживаемость и приемлемое качество жизни пациентов.

Этиология

В большинстве случаев неизвестна. Отдельно обсуждается радиационный фактор. Доза внешнего облучения, которая индуцирует развитие РЩЖ, точно неизвестна. Доказательные данные о том, что диагностические и терапевтические дозы ¹³¹I могут индуцировать РЩЖ, отсутствуют. Наиболее вероятно, что внешнее облучение также может способствовать индукции рака ЩЖ (как правило, папиллярного) преимущественно у детей и лиц моложе 20 лет. После аварии на Чернобыльской атомной электростанции заболеваемость раком ЩЖ у детей с 1985 по 1993 г. возросла в 34 раза. Тем не менее в соседних регионах Польши, где была налажена массовая йодная профилактика, этого не произошло. В связи с этим выброс радиоактивного йода, наиболее вероятно, способен оказать канцерогенное действие, преимущественно на фоне йодного дефицита, за счет активного поглощения изотопа обедненной йодом ЩЖ.

Йодный дефицит или избыточное потребление йода не приводит к увеличению абсолютной заболеваемости РЩЖ, тем не менее в регионах с нормальным йодным потреблением несколько реже встречается относительно более агрессивный фолликулярный РЩЖ.

Причиной медуллярного рака (МР) ЩЖ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН-2:МРЩЖ + феохромоцитома) (см. раздел 9.2) служит мутация в *RET-протоонкогене* на длинном плече хромосомы 10. Аналогичные мутации обнаруживаются в ряде случаев папиллярного РЩЖ (5-30%), особенно радиационно-индуцированного. Кроме того, при ВДРЩЖ выявлены мутации супрессора опухолей *p53*, гиперэкспрессия *ras-онкогенов* и ряд других генетических изменений. МРЩЖ встречается в трех основных формах: спорадический (75%), изолированный семейный (5%), семейный в рамках МЭН-2 (20%).

Патогенез

Клетки ВДРЩЖ (папиллярный и фолликулярный), как и нормальные тиреоциты, характеризуются способностью к захвату йода. Для него характерен очень медленный рост и достаточно позднее метастазирование. На отдаленном этапе опухолевой прогрессии клетки метастазов могут терять дифференцировку и способность к захвату йода. Очень редко встречающийся МРЩЖ происходит из С-клеток, продуцирующих кальцитонин; этот рак характеризуется ранним метастазированием и плохим прогнозом. Наихудший прогноз у казуистически редко встречающегося недифференцированного анапластического РЩЖ (табл. 3.32).

Таблица 3.32. Рак щитовидной железы

Этиология	В большинстве случаев неизвестна. Увеличение заболеваемости ВДРЩЖ у детей и подростков описано в йододефицитных регионах, пострадавших при чернобыльской аварии. При медуллярном раке — мутация <i>RET-протоонкогена</i>
Патогенез	ВДРЩЖ характеризуется медленным ростом и поздним метастазированием, медуллярный и анапластический раки — агрессивным течением
Эпидемиология	Распространенность — 1 случай на 100 000 населения в год; в 90–95% случаев — высокодифференцированный (папиллярный, фолликулярный) рак; 1–4% — в нозологической структуре узлового зоба
Основные клинические проявления	В большинстве случаев узловой зоб, выявленный при пальпации или УЗИ. Редко: компрессионный синдром, шейные или отдаленные метастазы
Диагностика	УЗИ, ТАБ
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания, протекающие с узловым зобом (см. раздел 3.8)
Лечение	При ВДРЩЖ: тиреоидэктомия + терапия ¹³¹ I + супрессивная терапия L-T ₄ + мониторинг уровня тиреоглобулина. При медуллярном и анапластическом раке: тиреоидэктомия + комбинированная шейная лимфаденэктомия + мониторинг уровня кальцитонина
Прогноз	Наилучший при ВДРЩЖ (10-летняя выживаемость >95%; смертность <1%), наихудший при анапластическом раке (5-летняя выживаемость 7%)

Эпидемиология

РЩЖ - относительно редкое заболевание. На него приходится менее 1% раков всех локализаций и менее 0,5% смертей от рака. Частота новых случаев РЩЖ составляет 0,5-10,0 случая на 100 000 населения в год. В США ежегодно диагностируется 18 000 случаев РЩЖ, от которого каждый год умирает 1200 человек. В большинстве случаев РЩЖ диагностируется при обследовании пациентов с узловым зобом (см. раздел 3.8). Как указывалось, в этиологической структуре узлового зоба на РЩЖ приходится 1-4% случаев. Распространенность папиллярных микрокарцином (диаметр <10 мм), как правило, являющихся случайными находками при плановом гистологическом исследовании ткани ЩЖ, удаленной по поводу других заболеваний, достигает 10-20% случаев, при этом клиническое значение таких опухолей весьма ограничено. РЩЖ обычно выявляется в возрасте 40-50 лет, редко у детей и подростков. В целом у женщин встречается чаще (2:1-3:1), но в пожилом и старческом возрасте относительная доля мужчин несколько выше (табл. 3.33).

Таблица 3.33. Эпидемиология РЩЖ

РЩЖ	Доля в общей структуре заболеваемости РЩЖ, %	Возраст манифестации, лет
Папиллярный	70-80	30-50
Фолликулярный	15	40-50
Медулярный	5	Спорадический: 50-60 Семейный: 40-50 При МЭН-2: 10-30
Анапластический	<5	60-80

Клинические проявления

В настоящее время подавляющее большинство РЩЖ диагностируется при ТАБ в рамках обследования пациентов с узловым зобом, который выявляется при пальпации или при УЗИ ЩЖ. Особенности отдельных гистологических вариантов РЩЖ представлены в табл. 3.34.

Таблица 3.34. Особенности клинической картины отдельных гистологических вариантов рака щитовидной железы

РЩЖ	Клинические особенности
Папиллярный	Медленно прогрессирует, может оставаться на одной и той же стадии до 10 лет и более. Мультифокальный в 30% случаев. У 95% пациентов поражение не выходит за пределы шеи; метастазы в шейных лимфатических узлах у 15-20% пациентов. Характерно лимфогенное метастазирование
Фолликулярный	Несколько более агрессивен, чем папиллярный; характеризуется гематогенным метастазированием, чаще в легкие
Медулярный	Ему предшествует мультифокальная гиперплазия С-клеток ЩЖ. Быстрое прогрессирование; на стадии метастазирования частый симптом — диарея (30%). Повышение уровня кальцитонина (гипокальциемия не встречается), крайне редко — других гормонов (АКТГ с развитием эктопированного синдрома Кушинга)
Анапластический	Быстрый инфильтративный рост, захватывающий гортань, крупные сосуды с развитием респираторных клинических проявлений

При анализе анамнеза и клинической картины пациентов, проходящих обследование по поводу узлового зоба, следует обращать внимание на следующие признаки, которые повышают вероятность раковой природы обнаруженного узла ЩЖ:

- облучение головы и шеи в анамнезе;
- медуллярный рак или МЭН-2 у родственников;
- возраст моложе 20 или старше 70 лет;
- мужской пол;
- быстрый рост узлового образования;
- плотная или твердая консистенция узла;
- шейная лимфаденопатия;
- несмещаемость узлового образования;
- постоянная охриплость, дисфония, дисфагия или одышка.

Весьма редко РЩЖ, особенно высокодифференцированный, проявляется отдаленными метастазами; в ряде случаев сначала выявляется шейная лимфаденопатия, после чего при УЗИ обнаруживается РЩЖ.

Диагностика

Основные методы первичной диагностики РЩЖ - ТАБ (см. раздел 3.8) и УЗИ ЩЖ. Большинство раков ЩЖ имеют четкие цитологические критерии диагностики. Исключение составляет фолликулярный рак, который по цитологической картине невозможно отличить от фолликулярной аденомы. Диагностика МРЩЖ, помимо ТАБ, базируется на определении уровня кальцитонина, как базального, так и стимулированного (на фоне введения глюконата кальция). При МРЩЖ, как исходно, так и особенно на фоне введения глюконата кальция, уровень кальцитонина значительно повышается. Функция ЩЖ при РЩЖ в подавляющем большинстве случаев не нарушена.

Дифференциальная диагностика

См. раздел 3.8.

Лечение

Лечение ВДРЩЖ определяется стадией процесса и в основном базируется на четырех основных принципах (рис. 3.32).

- Тиреоидэктомия с удалением претрахеальной шейной клетчатки; при необходимости в ряде случаев показано проведение боковой шейной лимфаденэктомии.
- После тиреоидэктомии (на фоне повышения уровня ТТГ при отмене терапии L-T₄ на 3-6 нед) - терапия радиоактивным ¹³¹I, направленная на ликвидацию всех клеток ЩЖ (нормальных, опухолевых) и потенциально возможных метастазов. Именно полная абляция тиреоидной ткани позволит в дальнейшем использовать уровень тиреоглобулина в качестве маркёра персистенции опухоли. Вместо отмены L-T₄, которая приводит к развитию у пациента гипотиреоза с соответствующими симптомами, терапия радиоактивным ¹³¹I может назначаться на фоне введения рекомбинантного человеческого ТТГ (тироген) без отмены L-T₄.
- Супрессивная терапия L-T₄, направленная на поддержание сниженного уровня ТТГ (<0,1 мЕд/л), стимулирующего рост и пролиферацию тиреоцитов (нормальных и опухолевых).
- Динамическая оценка основного маркёра персистенции и рецидива ВДРЩЖ - тиреоглобулина, продуцируемого как нормальными, так и опухолевыми клетками. Наряду с оценкой уровня тиреоглобулина пациенту, при необходимости, проводится скintiграфия всего тела с ¹²³I или ¹³¹I, которая позволяет визуализировать йоднакапливающую ткань (метастазы); исследование проводится после предварительной отмены L-T₄ на фоне повышенного уровня ТТГ, который стимулирует захват йода клетками опухоли. О персистенции (рецидиве) опухоли свидетельствует повышение уровня тиреоглобулина и/или появление данных в пользу местного рецидива или отдаленных метастазов по результатам скintiграфии.



Рис. 3.32. Алгоритм лечения и наблюдения пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы

При МРЩЖ показано проведение экстирпации ЩЖ с проведением комбинированной шейной лимфаденэктомии. При выявлении у родственников первой линии больных семейной формой

МРЦЖ или МЭН-2 характерной мутации *RET*-протоонкогена в ряде случаев рассматривается вопрос о профилактической тиреоидэктомии, даже при отсутствии данных о МРЦЖ. При выявлении анапластического рака показана операция аналогичного объема, хотя существенная часть пациентов с этим вариантом РЦЖ на момент выявления заболевания уже неоперабельна.

Прогноз

При ВДРЦЖ хороший. Даже в случае отдаленных метастазов, которые накапливают ^{131}I , проведение радикального лечения (тиреоидэктомия + терапия ^{131}I + супрессивная терапия L-T₄) обеспечивает более чем 95% 10-летнюю выживаемость. Наихудший прогноз при анапластическом раке: средняя продолжительность жизни с момента диагностики - 6 мес, 5-летняя выживаемость - 7%.

Глава 4. Заболевания надпочечников

4.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Надпочечник - парная железа внутренней секреции, расположенная в забрюшинном пространстве над верхним полюсом почки, на уровне XI-XII грудных позвонков (рис. 4.1).

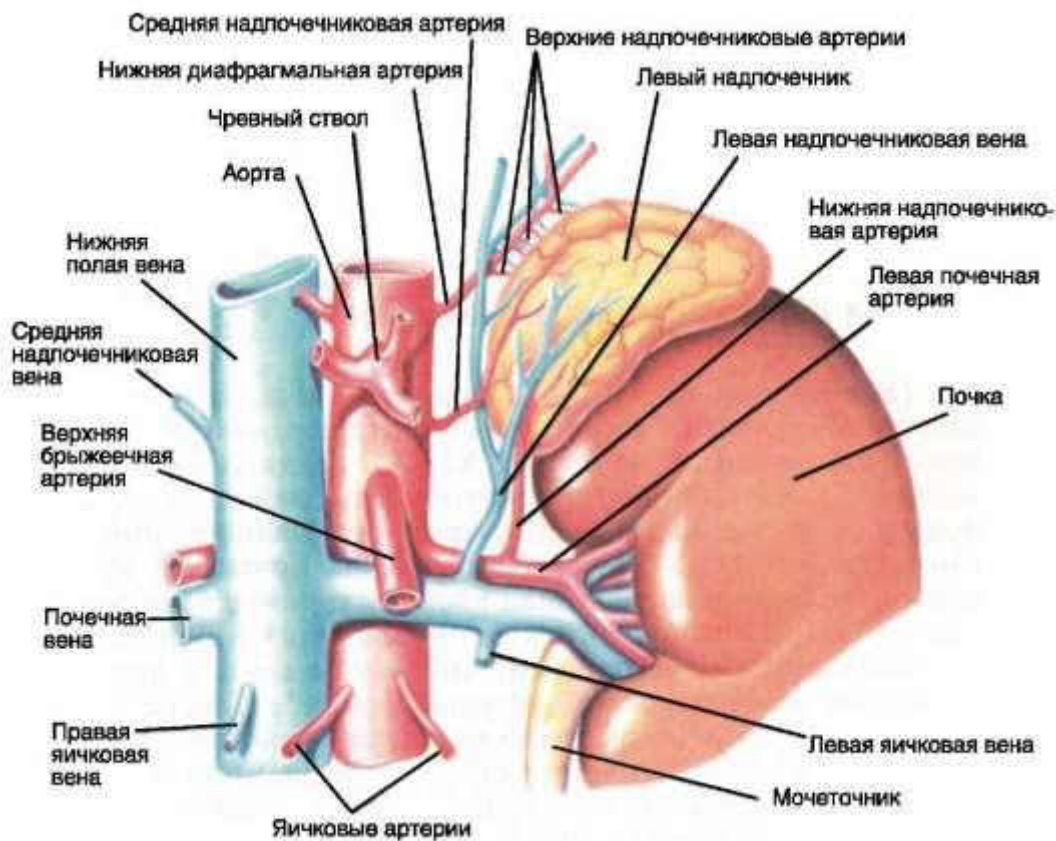


Рис. 4.1. Надпочечники

Надпочечники состоят из двух морфофункционально самостоятельных эндокринных желез - мозгового и коркового вещества, имеющих различное эмбриональное происхождение. Коровое вещество дифференцируется из интерреналовой ткани (часть мезодермы), мозговое вещество имеет общее происхождение с нервной системой, как и экстраадреналовая хромаффинная ткань (параганглии, бифуркационные хромаффинные тельца).

В коре надпочечника, на долю которой приходится 80-90% ткани всего органа, выделяют три зоны. Непосредственно под капсулой располагается клубочковая зона, секретирующая альдостерон. К ней прилежит пучковая зона, основные продукты которой - глюкокортикоидные гормоны. Самая внутренняя зона - сетчатая, в основном секретирует андрогены (рис. 4.2).

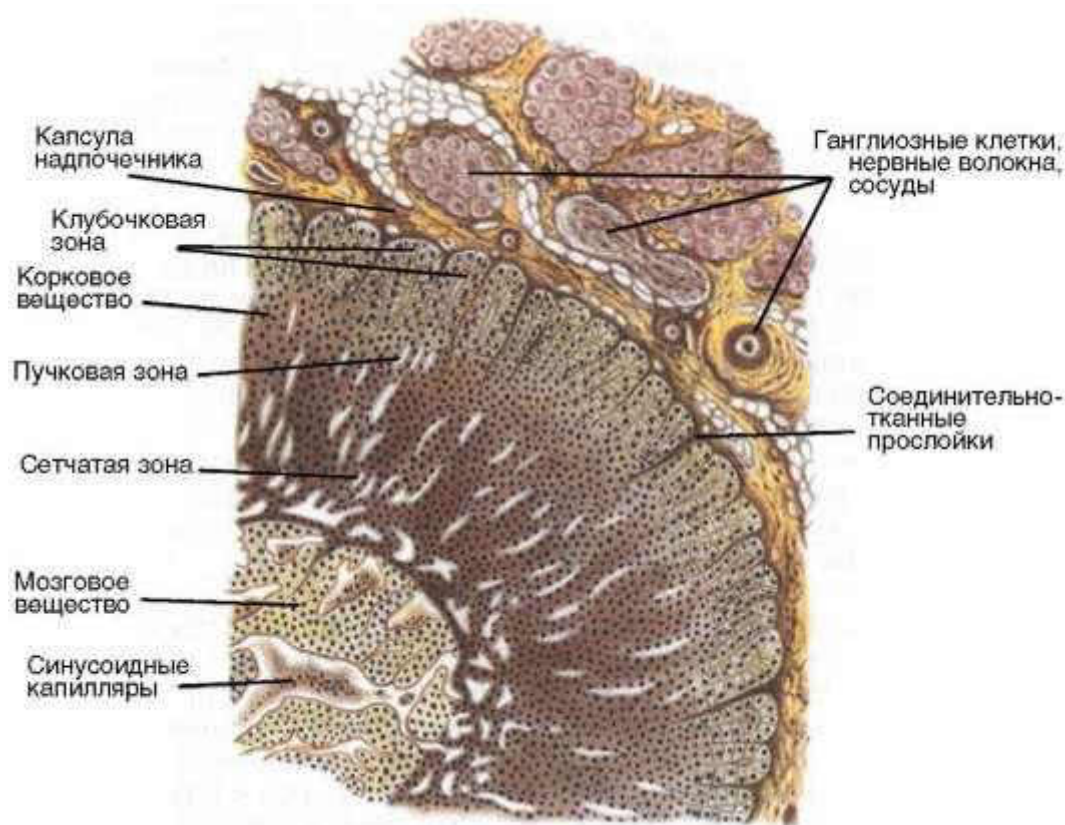


Рис. 4.2. Гистологическое строение надпочечника

Из коры надпочечника выделено около 50 различных стероидов, большинство из которых служат промежуточными продуктами синтеза активных гормонов. Стероидные гормоны практически не накапливаются в клетках, а сразу поступают в кровь по мере синтеза. В соответствии с преобладающим действием на метаболизм гормоны коры надпочечника (кортикостероиды) подразделяются на три основных класса: минералокортикоиды, глюкокортикоиды и андрогены. Кортикостероиды, как и другие стероидные гормоны, синтезируются из холестерина. Первая реакция в синтезе стероидных гормонов - конверсия холестерина (C_{27} -стероид) в прегненолон (C_{21} -стероид) путем отщепления шестой углеродной группы. Соответствующий ферментный комплекс обозначается как P450_{ssc} (фермент

отщепления боковой цепи) или 20,22-десмолаза. В дальнейшем стероидное ядро последовательно гидроксилируется с образованием большого числа стероидных гормонов (рис. 4.3).

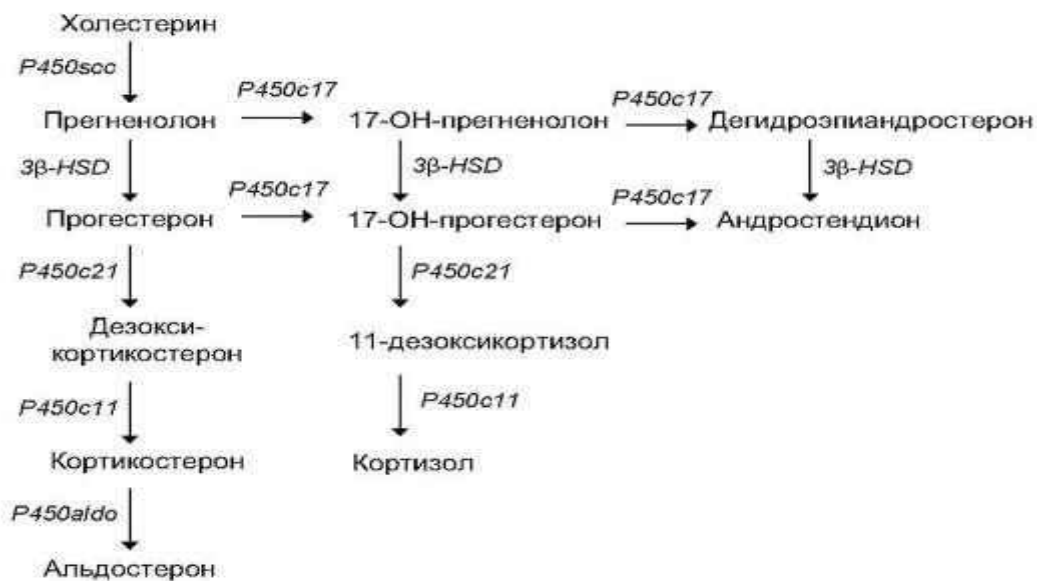


Рис. 4.3. Схема биосинтеза кортикостероидов *Международные названия ферментов:*

- P450scc - фермент отщепления боковой цепи (20,22-десмолаза);
- P450c17 - 17α-гидроксилаза и C₂₀₋₂₂-лиаза;
- 3β-HSD - 3β-гидроксистероиддегидрогеназа и Δ^{5,4}-изомераза;
- P450c21 - 21-гидроксилаза;
- P450c11 - 11β-гидроксилаза;
- P450aldo - альдостеронсинтетаза.

Сходным образом стероидогенез происходит в яичках и яичниках. Специфика направленности стероидогенеза определяется различной экспрессией в этих органах генов гидроксилаз. В клубочковой зоне отсутствует фермент P450c17 (17α-гидроксилаза/C₂₀₋₂₂-лиаза), что делает невозможным синтез в ней кортизола и андрогенов. Фермент P450c11 присутствует только в клубочковой зоне, что делает невозможным синтез альдостерона в пучковой и сетчатой зонах. Действие кортикостероидов, как и других стероидных гормонов, опосредовано внутриклеточными рецепторными белками, представляющими собой факторы транскрипции, меняющие экспрессию различных генов.

Кора надпочечника в функциональном плане может быть разделена на две части: АКТГ-независимую клубочковую зону и зависимые от АКТГ пучковую и сетчатую зоны. Секреция альдостерона клубочковой зоной коры надпочечников регулируется системой ренин-ангиотензин-альдостерон автономно от эффектов АКТГ аденогипофиза. АКТГ влияет только на начальные стадии биосинтеза минералокортикоидов. При выпадении секреции АКТГ клубочковая зона, функционирующая автономно (в отличие от пучковой и сетчатой), атрофии

практически не подвергается. Именно с этим связано более мягкое течение вторичной надпочечниковой недостаточности по сравнению с первичной, при которой разрушаются все зоны коры надпочечника.

Для пучковой и сетчатой зон, как части гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, основной секреторный и трофический стимулятор - адренокортикотропный гормон (АКТГ), выделение которого регулируется кортикотропин-рилизинг-гормоном (КРГ) по принципу отрицательной обратной связи. Суточная динамика продукции кортизола определяется циркадианным ритмом секреции АКТГ. Максимальных значений уровни обоих гормонов достигают к 6 ч утра, минимальных - в 20-24 ч. Предшественник АКТГ - крупный белок проопиомеланокортин (ПОМК), при расщеплении молекулы которого образуются АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон (МСГ) и β -липотропный гормон (β -ЛПГ).

Кора надпочечника - жизненно важный орган ввиду двух ее основных функций:

- задержка в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды обеспечивается альдостероном;
- адаптация организма к стрессовым факторам внешней среды (весь комплекс воздействий на организм: от инфекционных и травмирующих агентов до эмоциональных стрессов) обеспечивается глюкокортикоидами, основной представитель которых у человека - кортизол (гидрокортизон).

Функция системы ренин-ангиотензин-альдостерон - регуляция гомеостаза воды, электролитов и поддержание системного артериального давления. Ангиотензин-II, сам по себе вазоконстриктор, стимулирует синтез альдостерона. Главный орган-мишень альдостерона - почка. Он усиливает реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубчатках (рис. 4.4).



Рис. 4.4. Система ренин-ангиотензин-альдостерон

Глюкокортикоиды многосторонне действуют на обмен веществ. С одной стороны, они активируют печеночный глюконеогенез. С другой - стимулируют высвобождение аминокислот - субстратов глюконеогенеза из периферических тканей (мышечной, лимфоидной) за счет усиления катаболизма белков, чем способствуют развитию гипергликемии. Кроме того, глюкокортикоиды стимулируют гликогеногенез, что приводит к увеличению запасов гликогена в печени. Избыточное количество глюкокортикоидов стимулирует липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез - в других (лицо, туловище), а также приводит к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме крови. В целом глюкокортикоиды действуют анаболически на обмен белков и нуклеиновых кислот в печени и катаболически - в других органах, включая мышцы, жировую, лимфоидную ткань, кожу и кости. Тормозя рост и деление фибробластов, а также продукцию коллагена, глюкокортикоиды нарушают репаративную фазу воспалительного процесса.

Главные надпочечниковые андрогены - дегидроэпиандростерон (ДЭА) и андростендион. По своей андрогенной активности тестостерон превосходит их соответственно в 20 и 10 раз. Перед секрецией 99% ДЭА сульфатируется до ДЭА-С (дегидроэпиандростерон-сульфат). В организме женщины 2/3 циркулирующего тестостерона образуется в результате периферического преобразования из ДЭА и андростендиона. Тестостерон и эстрогены в норме в значимых количествах надпочечниками не продуцируются.

В мозговом слое надпочечников вырабатывается адреналин. В отличие от него норадреналин - нейромедиатор и преимущественно (80%) обнаруживается в органах, иннервируемых симпатическими нервами. Предшественником катехоламинов служит аминокислота тирозин. Период полужизни катехоламинов составляет всего 10-30 с. Основным конечным метаболитом адреналина - ванилилминдальная кислота (80%). Небольшая часть гормонов (менее 5%) выделяется с мочой в неизменной форме. Катехоламины-нейромедиаторы метаболизируются в синаптической щели при участии фермента катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), в результате образуются метанефрин и норметанефрин, неопределяемые в норме в системном кровотоке (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Биосинтез и метаболизм катехоламинов: 1 - тирозингидроксилаза; 2 - ДОФА (дофамин)-декарбоксилаза; 3 - дофамингидроксилаза; 4 - фенилэтаноламин-N-метилтрансфераза (ФНМТ); 5 - МАО (моноаминоксидаза); 6 - КОМТ (катехол-O-метилтрансфераза)

Гормоны симпатoadреналовой системы, в отличие от кортикостероидов, не являются жизненно необходимыми. Их основная функция - адаптация организма к острому стрессу. Адреналин способствует активации липолиза, мобилизации глюкозы и подавлению продукции инсулина.

4.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

4.2.1. Физикальные методы

Данные анамнеза и физикального обследования в диагностике патологии надпочечников наиболее важны. У большинства заболеваний яркая клиническая картина (болезнь Аддисона, синдром Кушинга), и дальнейшее обследование зачастую лишь подтверждает диагноз.

4.2.2. Лабораторные методы

Значительная лабильность уровня большинства кортикостероидов, короткий период полужизни, а также структурное сходство стероидных гормонов, определяющее перекрестные реакции при их определении, служат причиной использования большого числа функциональных проб для лабораторной диагностики заболеваний коры надпочечников (табл. 4.1). Однократное определение уровня кортизола в плазме крови вне динамических тестов в большинстве случаев малоинформативно.

Часть гормонов, определение которых используется для диагностики заболеваний надпочечников, достаточно стабильны *in vitro* (кортизол, альдостерон), тогда как другие (АКТГ, ренин) быстро распадаются под влиянием ферментов гемолизирующихся форменных элементов крови. Для адекватного суждения об уровне этих гормонов кровь необходимо забирать в пробирку с антикоагулянтом, после чего быстро отделять плазму.

Таблица 4.1. Диагностика нарушения продукции гормонов надпочечников

Гормон	Избыток	Дефицит
Кортизол	Подавляющие тесты с дексаметазоном	Проба с ¹⁻²⁵ АКТГ, проба с инсулиновой гипогликемией
Альдостерон	Соотношение ренин/альдостерон, проба с натриевой нагрузкой	Альдостерон, ренин
Надпочечниковые андрогены	Базальный уровень ДЭА (ДЭА-С), 17-гидроксипротестерон, проба с ¹⁻²⁵ АКТГ	Не имеет клинического значения
Катехоламины	Метанефрин и норметанефрин в крови и моче	Не имеет клинического значения

Помимо гормональных исследований важную роль в диагностике играет определение уровня электролитов. Так, для гиперкортицизма и гиперальдостеронизма характерны гипокалиемия и гипернатриемия, а для гипокортицизма - гиперкалиемия и гипонатриемия. Надо помнить, что гемолиз способствует завышению реального уровня калия.

4.2.3. Инструментальные методы

Основные методы визуализации надпочечников - КТ, МРТ и УЗИ. Верхний полюс надпочечника появляется на томографическом срезе на уровне XI-XII грудных позвонков, чаще в виде небольшой полоски позади нижней полой вены. Слева от него лежит правая ножка диафрагмы и внутридиафрагмальный отдел брюшной части аорты. Справа расположена правая доля печени. Левый надпочечник обычно виден в виде буквы «Y» или треугольного образования, расположенного кпереди и медиальнее верхнего полюса левой почки. Кпереди от левого надпочечника и позади хвоста поджелудочной железы находится селезеночная артерия. Корковое и мозговое вещество при КТ и МРТ не дифференцируются. Оба метода позволяют определить размер надпочечников, выявить патологические образования и оценить их размер и форму (рис. 4.6, 4.7).

В первую очередь КТ или МРТ надпочечников показаны при лабораторно подтвержденной гиперпродукции кортикостероидов или катехоламинов. Преимущество КТ - возможность определения злокачественного потенциала выявленного объемного образования при оценке нативной КТ-плотности. Если последняя превышает 20 ед. Хаунсфилда, вероятность злокачественного характера объемного образования высока. Кроме того, высокая КТ-плотность

характерна для феохромоцитом. Однако МРТ более точно характеризует взаимоотношения надпочечника с окружающими структурами. При УЗИ надпочечники визуализируются не так четко, как при МРТ и КТ, но УЗИ позволяет достаточно четко диагностировать кисты надпочечников и липомы.

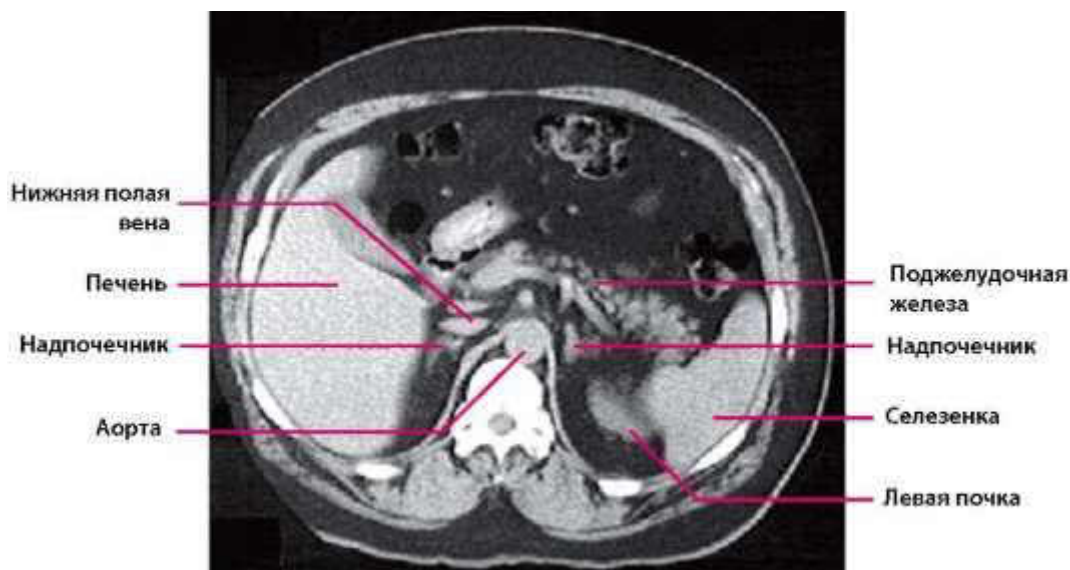


Рис. 4.6. Компьютерная томограмма надпочечников в норме

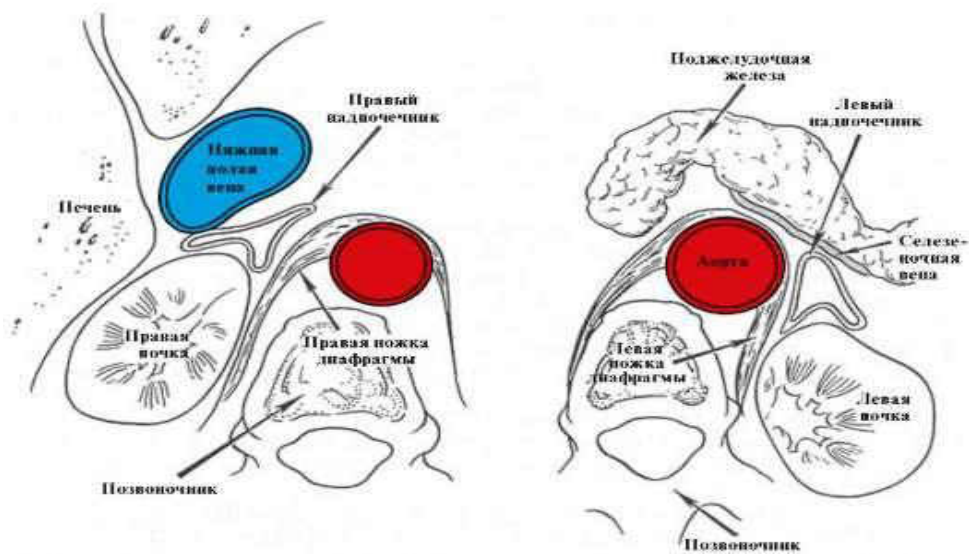


Рис. 4.7. Схематическое изображение компьютерной или магнитно-резонансной томограммы надпочечников

Значительную ценность в топической диагностике феохромоцитомы представляет скинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ). В диагностике первичного гиперальдостеронизма используется ангиографическое исследование с селективным забором крови из надпочечниковых вен с целью латерализации поражения.

4.3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Помимо состояний с гипер- и гиподисфункцией в патологии коры надпочечников (в отличие от других желез внутренней секреции) выделяют группу заболеваний, характеризующихся дисфункцией органа. При дисфункции коры надпочечников продукция одних гормонов избыточна, а других недостаточна. Заболевания надпочечников подразделяются по функциональному состоянию органа: гиперфункция, гиподисфункция, дисфункция (табл. 4.2).

Таблица 4.2. Классификация заболеваний надпочечников

Гиперкортицизм	Болезнь и синдром Кушинга Первичный гиперальдостеронизм Андростерома (вирилизирующая опухоль) Кортикоэстрома (феминизирующая опухоль) Смешанные опухоли (гиперпродукция нескольких гормонов)
Гипокоортицизм	Первичный гипокоортицизм Вторичный гипокоортицизм
Дисфункция коры надпочечников	Дефицит StAR-протеина (липоидная гиперплазия коры надпочечников, синдром Прадера) Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы Дефицит P450c17 Дефицит P450c21 Дефицит P450c11
Эукортицизм	Гормонально-неактивные объемные образования надпочечников (доброкачественные, злокачественные)
Патология мозгового вещества надпочечников	Феохромоцитомы (доброкачественная, злокачественная)

4.4. СИНДРОМ КУШИНГА

Синдром Кушинга (СК; гиперкортицизм) - клинический синдром, обусловленный эндогенной гиперпродукцией или длительным экзогенным приемом препаратов кортикостероидов (табл. 4.3). Впервые клиническая картина эндогенного гиперкортицизма была описана в 1912 г. Гарвеем Кушингом (1864-1939).

Таблица 4.3. Синдром Кушинга

Этиология	Кортикотропинома гипофиза (болезнь Кушинга — БК), кортикостерома (доброкачественная, злокачественная) надпочечника, эктопированный АКТГ-синдром (мелкоклеточный рак легких, нейроэндокринные опухоли, продуцирующие АКТГ), назначение глюкокортикоидов извне
Патогенез	Кatabолические, конпринсудлярные и минералокортикоидные эффекты избытка кортизола
Эпидемиология	Частота новых случаев БК — 2 на 1 млн населения в год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы. В 8–15 раз чаще встречается у женщин; чаще в возрасте 20–40 лет
Основные клинические проявления	Кушингоидное ожирение, миопатия, атрофия кожи, стрии, остеопороз (переломы), кардиомиопатия (сердечная недостаточность, аритмии), артериальная гипертензия, стероидный сахарный диабет, аменорея, гирсутизм, гипокалиемия, гипернатриемия, гиперпигментация кожи при эктопированном АКТГ-синдроме, реже при БК
Диагностика	Ночной подавляющий тест с дексаметазоном, суточная экскреция кортизола с мочой, уровень кортизола в слюне, большая дексаметазоновая проба, МРТ гипофиза, КТ (МРТ) надпочечников, градиент АКТГ в крови из нижних каменных синусов
Дифференциальная диагностика	Ожирение подросткового периода, алкогольный псевдокупинг, сочетание характерных симптомов (ожирение, артериальная гипертензия, остеопороз)
Лечение	При БК — трансфеноидальная аденомэктомия, стереотаксическая радиохирurgia; при кортикостероме — адреналэктомия. Симптоматически: ингибиторы стероидогенеза (митотан®, кетоконазол, аминоглутетимид)
Прогноз	При отсутствии лечения смертность в первые 5 лет составляет 30–50%. Наиболее благоприятен при доброкачественной кортикостероме, наименее — при эктопированном АКТГ-синдроме

Этиология

В соответствии с этиологией СК подразделяют на АКТГ-зависимый и АКТГ-независимый: в первом случае гиперпродукция кортикостероидов связана с избытком АКТГ (крайне редко КРГ), во втором - нет (табл. 4.4).

Таблица 4.4. Этиологическая классификация синдрома Кушинга

Синдром Кушинга	Этиология	Доля в общей структуре, %
АКТГ-зависимый	Кортикотропинома гипофиза (гиперплазия кортикострофов) — БК	70
	Эктопическая продукция АКТГ	10
	Эктопическая продукция КРГ	<1
АКТГ-независимый	Кортикостерома надпочечника	10
	Карцинома надпочечника	8
	Нодулярная гиперплазия надпочечников	1
Экзогенный	Прием препаратов глюкокортикоидов	?

Гипофизарный АКТГ-зависимый синдром традиционно обозначается термином «болезнь Кушинга». Последняя - нейроэндокринное заболевание, патогенетическая основа которого - формирование кортикотропиномы или гиперплазии кортикотрофов гипофиза, сочетающееся с повышением порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к ингибирующему влиянию кортизола. Это приводит к нарушению суточной динамики секреции АКТГ с развитием двусторонней гиперплазии коры надпочечников. Таким образом, несмотря на

значительную гиперпродукцию кортизола, последний не подавляет продукцию АКТГ, как в норме. Следовательно, есть нарушение механизма отрицательной обратной связи секреции кортизола, на котором базируются лабораторные тесты для диагностики гиперкортицизма. Кортикотропинома гипофиза при БК выявляется в 50-70% случаев, при этом в 90% случаев речь идет о микроаденоме (<10 мм). При БК, в отличие от АКТГ-продуцирующих опухолей других локализаций (эктопированный АКТГ-синдром), продукция АКТГ аденомой гипофиза не полностью автономна, т.е. может быть подавлена большой дозой кортикостероидов (большая дексаметазоновая проба).

Этиология СК, вызванного кортизолпродуцирующей опухолью надпочечника (кортикостерома, злокачественная кортикостерома), неизвестна. В данном случае речь идет о гиперпродукции кортизола, которая не зависит от АКТГ и абсолютно автономна. Эктопированный АКТГ-синдром, или синдром эктопической (внегипофизарной) продукции АКТГ (крайне редко - КРГ), обусловлен гиперпродукцией АКТГ рядом нейроэндокринных опухолей (чаще всего легкого, реже других локализаций: поджелудочная железа, тимус, кишечник, щитовидная железа и др.). Причины, по которым эти опухоли приобретают способность к паранеопластической продукции АКТГ, неизвестны.

Патогенез

В основе патогенеза изменений, развивающихся при СК в большинстве органов и систем, лежит гиперпродукция кортизола. Избыток кортизола действует катаболически на белковые структуры тканей и органов (кости, скелетные мышцы, миокард, кожа, внутренние органы). В них постепенно развиваются выраженные дистрофические и атрофические изменения. Нарушения углеводного обмена обусловлены стойкой стимуляцией глюконеогенеза и гликолиза в мышцах и печени, что приводит к гипергликемии (стероидный сахарный диабет). На жировой обмен и жировую ткань избыток кортизола действует комплексно: в одних частях тела избыточно откладывается жировая клетчатка, а в других - атрофируется. Это объясняется разной чувствительностью отдельных жировых компартментов к глюкокортикоидам (ГК). Важнейший компонент патогенеза СК - электролитные расстройства (гипокалиемия, гипернатриемия). Они вызваны влиянием избытка кортизола на рецепторы альдостерона в почках. Кортизол и альдостерон имеют одинаковое сродство к рецептору последнего, но в норме кортизол на уровне рецептора быстро превращается в метаболически неактивный кортизон ферментом 11 α -гидроксистероиддегидрогеназой; при гиперкортизолемии активности этого фермента недостаточно и кортизол начинает воздействовать на рецептор альдостерона. Прямое следствие этих электролитных сдвигов - артериальная гипертензия и миопатия, в частности гипокалиемическая, приводящие к развитию сердечной недостаточности и аритмиям. Иммуносупрессивное действие ГК обуславливает склонность к инфекциям.

Эпидемиология

Наиболее частый вариант СК - экзогенный, развивающийся на фоне длительной терапии ГК. Его реальная распространенность неизвестна. По имеющимся данным, около 0,5% популяции и 1,7% всех женщин получают или получали минимум на протяжении 3 мес терапию ГК, в группе населения старше 55 лет их доля достигает 1,4%.

Частота новых случаев БК составляет 2 на 1 млн населения в год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы. Как БК, так и кортикостерома в 8-15 раз чаще встречаются у женщин. Болеют в основном лица в возрасте 20-40 лет. Синдром эктопической продукции АКТГ наблюдается примерно у 12% пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, чаще в более старшем возрасте (40-60 лет) и у мужчин (соотношение 1:3). Двусторонняя АКТГ-независимая нодулярная гиперплазия надпочечников встречается в основном в детском и юношеском возрасте. Тотальный гиперкортицизм у детей - чрезвычайная редкость, при этом, в отличие от взрослых, доминируют опухоли коры надпочечника, а среди них - злокачественные кортикостеромы.

Клинические проявления

Данные осмотра имеют решающее значение в диагностике СК, но практически никогда не позволяют уверенно диагностировать конкретную его форму (гипофизарную или надпочечниковую). В ряде случаев, основываясь на данных клинической картины, может быть заподозрен эктопированный АКТГ-синдром. При БК клиника развивается постепенно, так что от начала заболевания до постановки диагноза проходит от 2 до 10 лет. Быстрее всего клинические проявления развиваются при эктопированном АКТГ-синдроме, что определяет своеобразие клинической картины, так как типичные проявления могут не успеть развиваться.

- Ожирение наблюдается у 90% больных. Жир откладывается диспластично (*кушингоидный тип ожирения*): на животе, груди, шее, щеках (лунообразное лицо, часто багрово-красного цвета, иногда с цианотичным оттенком - *матронизм*) и спине (*климактерический горбик*). Жировая клетчатка и кожа рук и ног заметно истончаются (особенно заметно на тыле кисти), чего не бывает при других формах ожирения. Даже при отсутствии ожирения подкожной жировой клетчатки характерно перераспределяется (рис. 4.8).
- Атрофия мышц особенно выражена и заметна на плечевом поясе и бедрах. Типична атрофия ягодичных и бедренных мышц (скошенные ягодицы). При попытке больного присесть и встать, оба эти движения значительно затруднены, особенно вставание. Атрофия мышц передней брюшной стенки (лягушачий живот) приводит к появлению грыжевых выпячиваний по белой линии живота. Для эктопированного АКТГ-синдрома характерна выраженная миопатия, связанная с тяжелой гипокалиемией и мышечной дистрофией.

- Кожа истончена, имеет мраморный вид с подчеркнутым сосудистым рисунком, сухая, с участками региональной потливости, шелушится. Сочетание прогрессирующего ожирения и распада коллагена кожи объясняет появление полос растяжения - стрий. *Стрии* багрово-красного или фиолетового цвета располагаются на коже живота, внутренней поверхности бедер, молочных желез, плеч; ширина их может достигать нескольких сантиметров (рис. 4.9). На коже нередко определяются высыпания типа акне, многочисленные мелкие подкожные кровоизлияния. *Гиперпигментация* в отдельных случаях наблюдается при БК и закономерно, но далеко не всегда, при эктопированном АКТГ-синдроме. В последнем случае меланодермия может быть особенно резко выражена, при этом ожирение обычно весьма умеренно, а в ряде случаев вообще отсутствует, как и характерное перераспределение жира. Пигментация чаще наиболее выражена на открытых частях тела, ладонных линиях, локтях и кожных складках.
- Остеопороз - тяжелейшее осложнение гиперкортицизма, развивается у 90% пациентов. Наиболее выражены изменения в грудном и поясничном отделах позвоночника, сопровождающиеся снижением высоты тел позвонков и компрессионными переломами (рис. 4.10). На рентгенограмме на фоне выделяющихся концевых пластинок тело позвонка может полностью просвечиваться («стеклянные позвонки»). Переломы часто сопровождаются сильными болями, иногда симптомами сдавления корешков спинного мозга. Сочетаясь с атрофией мышц спины, такие изменения часто приводят к сколиозу и кифосколиозу. Если болезнь начинается в детском возрасте, отмечается значительное отставание ребенка в росте в связи с торможением развития эпифизарных хрящей под влиянием избытка глюкокортикоидов.



Рис. 4.8. Внешний вид больного с синдромом Кушинга



Рис. 4.9. Стрии при синдроме Кушинга



Рис. 4.10. Остеопороз грудного и поясничного отделов позвоночника при синдроме Кушинга

• Кардиомиопатия при СК имеет смешанный генез. Ее развитию способствуют катаболическое воздействие стероидов на миокард, электролитные сдвиги и артериальная гипертензия. Клинически она проявляется нарушениями ритма сердца (фибрилляция предсердий, экстрасистолия) и сердечной недостаточностью, которая в большинстве случаев бывает непосредственной причиной смерти пациентов.

- Нервная система. Клинические проявления варьируют от заторможенности и депрессии до эйфории и стероидных психозов. Часто обнаруживается несоответствие скудных жалоб тяжести состояния.

- Стероидный сахарный диабет встречается у 10-20% пациентов; для него характерно относительно легкое течение и компенсации на фоне диетотерапии и назначения таблетированных сахаропонижающих препаратов, хотя общая тяжесть состояния пациента нередко диктует необходимость назначения инсулинотерапии.

- Половая система. Избыток надпочечниковых андрогенов при БК обуславливает у женщин развитие гирсутизма (избыточный рост волос по мужскому типу). Нарушение под влиянием избытка андрогенов циклического выделения гонадолиберина вызывает развитие аменореи.

- Топическая диагностика

- МРТ гипофиза, которая при БК в 50-70% случаев выявляет аденому. Кроме того, проводится КТ или МРТ надпочечников, при которых в случае БК выявляется двусторонняя гиперплазия (рис. 4.11). Эти же методы применяются для визуализации кортикостеромы.

- Селективная двусторонняя катетеризация нижних каменистых синусов используется для дифференциальной диагностики БК с эктопированным АКТГ-синдромом. Уровень АКТГ оценивается непосредственно в крови нижних каменистых синусов (отсюда в системный кровоток попадает кровь, оттекающая от гипофиза) и в кубитальной вене: при БК уровень АКТГ в 2 раза и более выше в крови из каменистых синусов.

- МРТ и КТ органов брюшной полости, забрюшинного пространства и грудной клетки, а также ПЭТ-сканирование, гастро- и колоноскопия, УЗИ щитовидной железы и органов брюшной полости проводятся с целью поиска источника эктопированной продукции АКТГ. Несмотря на это, в 30-50% случаев опухоль обнаружить не удастся.



Рис. 4.11. Компьютерная томограмма надпочечников при синдроме Кушинга: кортикостерома правого надпочечника

- Диагностика осложнений СК подразумевает проведение рентгенографии позвоночника и костной денситометрии для выявления компрессионных переломов позвоночника, биохимического исследования с целью диагностики электролитных нарушений и стероидного сахарного диабета и пр.

Дифференциальная диагностика

Проводится с заболеваниями и состояниями, клинические проявления которых напоминают таковые при СК.

- Ожирение подросткового периода, часто в сочетании с бурным линейным ростом, нередко сопровождается такими симптомами, как транзиторная артериальная гипертензия, появление розовых стрий. От СК это состояние позволяет дифференцировать отсутствие миопатии и других органических и костных изменений, свойственных СК. В проведении ночного подавляющего теста с дексаметазоном реальная необходимость возникает очень редко.

- Алкогольный псевдосиндром Кушинга развивается у пациентов, хронически злоупотребляющих алкоголем. При этом ряд клинических симптомов очень сходен с таковыми при СК. Так, развивается ожирение по верхнему типу с отложением жира в области живота и щек; кожа лица приобретает красноватый оттенок; характерна миопатия, особенно мышц ног. Кроме того, алкоголизму часто сопутствует сердечно-сосудистая патология, как правило артериальная гипертензия.

- Отдельные проявления, которые встречаются при СК, такие как артериальная гипертензия, остеопороз, сахарный диабет, гипокалиемия, генерализованная миопатия, особенно в случае их сочетания.

- Инциденталомы надпочечника (см. раздел 4.9).

Лечение

- Метод выбора в лечении БК - трансфеноидальная аденомэктомия.

В ближайшем послеоперационном периоде ремиссия развивается у 90% пациентов при микроаденоме и у 65% при макроаденоме. В отдаленном периоде стойкая ремиссия после удаления микроаденомы сохраняется у 70% пациентов. Прогностическими факторами стойкой ремиссии служат развитие в послеоперационном периоде надпочечниковой недостаточности (обычно от нескольких месяцев до года) и восстановление суточного ритма кортизола. Стереотаксическая радиохирurgia - альтернатива аденомэктомии и может

использоваться при послеоперационном рецидиве гиперкортицизма. При отсутствии аденомы один из методов лечения - протонотерапия на область гипофиза, эффект которой развивается примерно через год после процедуры; все это время пациент должен получать ингибиторы стероидогенеза. При неконтролируемом гиперкортицизме в ряде ситуаций в качестве вынужденной меры предпринимается двусторонняя адреналэктомия. После двусторонней адреналэктомии при БК может происходить значительный рост аденомы гипофиза (синдром Нельсона).

- При кортикостероме показана адреналэктомия. Вследствие атрофии здорового надпочечника после операции у пациента, как правило, развивается транзиторная надпочечниковая недостаточность.
- При эктопированном АКТГ-синдроме лечение будет зависеть от локализации и распространенности опухолевого процесса. В большинстве случаев радикальное лечение из-за распространенного метастазирования невозможно и пациенты получают ингибиторы стероидогенеза. В отдельных случаях показано симптоматическое проведение двусторонней адреналэктомии.
- При всех вариантах гиперкортицизма пациентам назначаются ингибиторы стероидогенеза: кетоконазол (начиная с 200 мг 3 раза в сутки, с последующим повышением до 400 мг 3 раза в сутки), митотан[®] (0,5-1,0 г в сутки с постепенным повышением дозы до максимум 10 г в сутки), аминоглутетимид (500 мг в сутки на 4 приема, с повышением до максимум 2 г в сутки). Цель назначения этих препаратов - подготовка к оперативному лечению или, если радикальное лечение невозможно, поддержание медикаментозного эукортицизма.

Прогноз

При отсутствии адекватного лечения смертность при СК в первые 5 лет от начала заболевания достигает 30-50%. Прогноз наиболее благоприятен при доброкачественной кортикостероме, хотя восстановление функции второго надпочечника происходит не у всех пациентов (80%). При БК прогноз благоприятен в случае ранней диагностики и своевременно начатого лечения. После достижения эукортицизма у большинства пациентов требуется длительное лечение развившихся осложнений, в первую очередь остеопороза. Наиболее неблагоприятен прогноз при эктопированном АКТГ-синдроме и при распространенном метастазировании злокачественной кортикостеромы. При злокачественной кортикостероме 5-летняя выживаемость составляет 20-25%; средняя продолжительность жизни пациента - 14 мес.

4.5. ГИПОКОРТИЦИЗМ

Надпочечниковая недостаточность (НН; недостаточность коры надпочечников, гипокортицизм) - клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры

надпочечников в результате нарушения функционирования одного или нескольких звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (табл. 4.5).

Таблица 4.5. Гипокортицизм

Этиология	<i>Первичный гипокортицизм (1-НН):</i> аутоиммунный аденалит, аденолейкодистрофия, туберкулез <i>Вторичный гипокортицизм (2-НН):</i> опухоли и другие деструктивные процессы гипоталамо-гипофизарной области
Патогенез	Дефицит альдостерона и кортизола, гипонатриемия, гиперкалиемия, обезвоживание, гипотония
Эпидемиология	Распространенность 1-НН: 100–140 случаев/млн, частота новых случаев — 5–6 на 1 млн в популяции белых
Основные клинические проявления	Гиперпигментация*, гипотония*, похудение, общая слабость, диспепсия* (тошнота, рвота, диарея), пристрастие к соленой пище* (* <i>симптомы только при 1-НН</i>)
Диагностика	Кортизол, АКТГ, альдостерон, ренин, калий, натрий, тест с ¹⁻²⁴ АКТГ, тест с инсулиновой гипогликемией Этиологическая диагностика: антитела к P450c21, уровень длинноцепочечных жирных кислот, туберкулез легких
Дифференциальная диагностика	Другие причины меланодермии (гемохроматоз, интоксикации, хлоазма и др.), похудения, гипотонии
Лечение	Заместительная терапия: гидрокортизон по 10–20 мг утром, 5–10 мг во второй половине дня (или преднизолон по 5,0 и 2,5 мг соответственно) в комбинации с флудрокортизоном по 0,05–0,1 мг/сут
Прогноз	Хороший при ориентированности пациента в заболевании и отсутствии частых эпизодов передозировки глюкокортикоидов, неблагоприятный при аденолейкодистрофии

НН подразделяют на первичную (в результате деструкции самой коры надпочечников) и вторичную (гипоталамо-гипофизарную), возникающую вследствие недостаточности секреции АКТГ аденогипофизом.

В клинической практике наиболее часто встречается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (95% случаев) (1-ХНН). Заболевание, обусловленное деструктивным процессом в надпочечниках, впервые было описано в 1855 г. английским врачом Томасом Аддисоном (1793-1860). Первичный гипокортицизм аутоиммунной и туберкулезной этиологии обозначается как болезнь Аддисона.

Этиология

Основные причины 1-ХНН.

- Аутоиммунная деструкция коры надпочечников (аутоиммунный аденалит) (>80% случаев). Органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором происходит лимфоцитарная инфильтрация коры надпочечников (вначале клубочковой зоны, затем остальных). В крови большинства пациентов обнаруживаются антитела к надпочечниковому ферменту 21-

гидроксилазе (P450c21). У 60-70% пациентов развиваются другие аутоиммунные заболевания, чаще всего аутоиммунный тиреоидит (см. раздел 3.7.1). 1-ХНН аутоиммунного генеза - компонент аутоиммунных поли-гландулярных синдромов (см. раздел 9.1).

- Аденолейкодистрофия (АЛД) (1-2%) - X-сцепленное рецессивное заболевание, при котором наследуется дефект ферментных систем, ответственных за обмен длинноцепочечных жирных кислот. В результате происходит их аккумуляция в белом веществе ЦНС и коре надпочечников, что приводит к дистрофическим изменениям. Фенотипически АЛД варьирует от тяжелых нейродегенеративных форм до состояний, в клинической картине которых доминирует 1-ХНН.
- Туберкулез надпочечников (менее 1%) развивается вследствие гематогенного распространения микобактерий. Большинство пациентов страдают туберкулезным поражением легких.
- Адреналэктомия по поводу двусторонних опухолей надпочечников.
- Редкие причины [коагулопатии, двусторонний геморрагический инфаркт надпочечников (синдром Уотерхауса-Фридериксена), метастазы опухолей, двусторонняя адреналэктомия, ВИЧ-ассоциированный комплекс].

Основные причины стойкого вторичного гипокортицизма - различные опухолевые и деструктивные процессы гипоталамуса и гипофиза, а чаще всего - оперативные вмешательства по поводу опухолей этой области. В целом самая частая причина вторичного гипокортицизма (чаще транзиторного) - *хронический прием препаратов глюкокортикоидов*. Острая надпочечниковая недостаточность (аддисонический криз) в подавляющем большинстве случаев имеет те же причины, что и хроническая, и представляет собой ее декомпенсацию.

Патогенез

При первичном гипокортицизме в результате разрушения более 90% коры обоих надпочечников формируется дефицит альдостерона и кортизола. Дефицит альдостерона приводит к *потере натрия, задержке калия и прогрессирующему обезвоживанию*. Вследствие водных и электролитных расстройств возникают изменения со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной системы. Дефицит кортизола приводит к снижению адаптивных возможностей организма, снижению процессов глюконеогенеза и синтеза гликогена. В связи с этим 1-ХНН обычно манифестирует на фоне различных физиологических стрессов (инфекции, травмы, декомпенсация сопутствующей патологии). Дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению продукции АКТГ и его предшественника проопиомеланокортина (ПОМК). В результате протеолиза последнего помимо АКТГ образуется еще и меланоцитстимулирующий гормон (МСГ). Таким образом, при

первичном гипокортицизме кроме избытка АКТГ формируется избыток МСГ, который и обуславливает наиболее яркий симптом 1-ХНН - гиперпигментацию кожи и слизистых оболочек.

В связи с тем что продукция альдостерона корой надпочечников происходит практически независимо от эффектов АКТГ, при вторичном гипокортицизме вследствие недостатка АКТГ развивается дефицит одного только кортизола, а *продукция альдостерона сохраняется*. Именно это определяет тот факт, что вторичный гипокортицизм имеет относительно более легкое течение по сравнению с первичным.

Вторичный гипокортицизм вследствие *хронической терапии препаратами глюкокортикоидов* (зачастую необратимый) может развиваться у пациентов, получающих эту терапию на протяжении более 1 года. Если продолжительность назначения глюкокортикоидов не превышает 3 мес, то независимо от использовавшихся доз (включая пульс-терапию) 2-НН практически никогда не развивается. Возможность отмены и снижения дозы препаратов глюкокортикоидов, как правило, лимитируется течением основного заболевания, по поводу которого они назначены.

Эпидемиология

Распространенность 1-НН составляет около 100-140 случаев на 1 млн населения, а частота новых случаев - 5-6 на 1 млн в год среди белого населения. Оценить распространенность вторичного гипокортицизма достаточно сложно, особенно если принимать во внимание случаи, обусловленные хроническим приемом кортикостероидов.

Клинические проявления

Основные клинические симптомы 1-НН (болезни Аддисона).

- Гиперпигментация кожи и слизистых оболочек. Выраженность гиперпигментации соответствует тяжести и давности процесса. Вначале темнеют открытые части тела, наиболее подверженные действию солнца, - лицо, шея, руки, а также места, которые и в норме более сильно пигментированы (соски, мошонка, наружные половые органы) (рис. 4.12). Велика диагностическая ценность гиперпигментации мест трения и видимых слизистых оболочек. Характерны гиперпигментация ладонных линий, которые выделяются на относительно светлом фоне окружающей ткани, потемнение мест трения одеждой, воротником, поясом. Оттенок кожи может варьировать от дымчатого, бронзового (бронзовая болезнь), цвета загара, грязной кожи вплоть до выраженной диффузной гиперпигментации. Достаточно специфична, но не всегда выражена гиперпигментация слизистых оболочек губ, десен, щек, мягкого и твердого нёба. Отсутствие меланодермии - достаточно серьезный довод против диагноза 1-ХНН, тем не менее встречаются случаи так называемого белого аддисонизма, когда гиперпигментация почти

отсутствует. На фоне гиперпигментации у больных часто обнаруживаются беспигментные пятна (витилиго). Размер их колеблется от мелких, едва заметных, до крупных, с неправильными контурами пятен, ярко выделяющихся на общем темном фоне. Витилиго характерно почти исключительно для 1-ХНН аутоиммунного генеза.

- Похудение. Его выраженность колеблется от умеренного (3-6 кг) до значительного (15-25 кг), особенно при исходно избыточной массе тела.
- Общая слабость, астения, депрессия, снижение либидо. Общая слабость прогрессирует от легкой до полной потери работоспособности. Пациенты подавлены, вялы, неэмоциональны, раздражительны, у половины из них диагностируются депрессивные расстройства.
- Артериальная гипотензия вначале может иметь только ортостатический характер; пациенты часто сообщают об обморочных состояниях, которые провоцируются различными стрессами. Обнаружение у пациента артериальной гипертензии - веский довод против диагноза надпочечниковой недостаточности, хотя, если 1-ХНН развилась на фоне предшествовавшей гипертонической болезни, артериальное давление может быть нормальным.



Рис. 4.12. Гиперпигментация кожи при болезни Аддисона

- Диспепсические расстройства. Наиболее часто отмечаются плохой аппетит и разлитые боли в эпигастрии, чередование поносов и запоров. При выраженной декомпенсации заболевания появляются тошнота, рвота, анорексия.
- Пристрастие к соленой пище связано с прогрессирующей потерей натрия. В ряде случаев оно доходит до употребления соли в чистом виде.
- Гипогликемия в виде типичных приступов практически не встречается, но может выявляться при лабораторном исследовании.

Клиническую картину вторичного гипокортицизма отличает отсутствие гиперпигментации и симптомов, связанных с дефицитом альдостерона (артериальная гипотония, пристрастие к соленой пище, диспепсия). На первый план выступают такие малоспецифические симптомы, как общая слабость и приступы гипогликемий, которые описываются как эпизоды плохого самочувствия через несколько часов после еды. Как правило, речь идет о пациентах с известной гипоталамо-гипофизарной патологией (см. раздел 2.6) или о пациентах, длительно принимавших препараты глюкокортикоидов.

Клиническая картина острой надпочечниковой недостаточности (аддисонического криза) представлена комплексом симптомов, по преобладанию которых можно выделить три клинические формы.

- Сердечно-сосудистая форма. При этом варианте доминируют явления острой недостаточности кровообращения: бледность лица с акроцианозом, похолодание конечностей, выраженная артериальная гипотония, тахикардия, нитевидный пульс, анурия, коллапс.
- Желудочно-кишечная форма. По клиническим проявлениям может напоминать пищевую токсикоинфекцию или даже состояние острого живота. Преобладают боли в животе спастического характера, тошнота, неукротимая рвота, жидкий стул, метеоризм, признаки выраженного обезвоживания.
- Нервно-психическая форма. Преобладают головная боль, менингеальные симптомы, судороги, очаговые симптомы, бред, заторможенность, ступор.

Диагностика

Первичный гипокортицизм

- Лабораторное подтверждение гипокортицизма. Для 1-ХНН характерна гиперкалиемия, гипонатриемия, лейкопения, лимфоцитоз, сниженный уровень кортизола и альдостерона, высокий уровень АКТГ и ренина. Как указывалось, информативность определения базального уровня кортизола ограничена (он чаще всего в норме или лишь погранично снижен). Тем не менее базальный уровень кортизола более 500 нмоль/л практически исключает НН. В основе лабораторной диагностики 1-ХНН лежит тест с $^{1-24}$ АКТГ (тетракозактидом, синактеном[®]). $^{1-24}$ АКТГ вводится внутривенно в дозе 250 мкг либо внутримышечно в дозе 500-1000 мкг (синактен-депо[®]). В первом случае уровень кортизола оценивается через 60 мин, во втором - через 8-12 ч. Если уровень кортизола на фоне стимуляции превышает 500 нмоль/л, диагноз 1-ХНН может быть исключен.
- Этиологическая диагностика. Маркёром 1-ХНН аутоиммунного генеза служат антитела к P450c21. Для адренолейкодистрофии характерно повышение в крови уровня

длинноцепочечных жирных кислот (C24:0-C26:0), а также достаточно специфичные изменения, выявляемые при МРТ головного и спинного мозга (симметричная демиелинизация, вовлекающая мозолистое тело и перивентрикулярное перилокситальное белое вещество). При 1-ХНН туберкулезного генеза практически всегда выявляются изменения со стороны легких, кроме того, при КТ надпочечников, как правило, выявляются значительное увеличение и кальцинаты.

Вторичный гипокортицизм

- Лабораторное подтверждение гипокортицизма. С этой целью проводится тест с инсулиновой гипогликемией, которая в норме приводит к значительному выбросу АКТГ гипофизом и последующему повышению продукции кортизола. Инсулин короткого действия вводится натощак в дозе 0,1-0,2 Ед/кг; если гипогликемия не достигается, доза инсулина увеличивается. На фоне клинически выраженной гипогликемии производится забор крови для определения уровня кортизола; если последний превышает 500 нмоль/л, НН может быть исключена. Проба противопоказана пациентам с декомпенсированной сердечно-сосудистой патологией.
- Этиологическая диагностика. Причина вторичного гипокортицизма, как правило, очевидна по анамнестическим данным (аденома гипофиза, оперативное вмешательство на гипофизе и т.п.). При необходимости проводится МРТ гипофиза.

Дифференциальная диагностика

Другие причины меланодермии [гемохроматоз, склеродермия, хлоазма, интоксикации (мышьяк, серебро)], синдром мальабсорбции, синдром Пейтца-Джегера, похудение (тиреотоксикоз, опухоли и пр.), гипотония, диспепсические расстройства.

Лечение

Лечение заключается в пожизненной заместительной терапии препаратами кортикостероидов. При установленном диагнозе ХНН. Прекращение этой терапии невозможно ни при каких обстоятельствах; в прошлом, до появления препаратов кортикостероидов, заболевание неминуемо заканчивалось смертью пациента.

После постановки диагноза, в связи с тяжелым состоянием многих пациентов, лечение начинается с внутримышечного или внутривенного введения гидрокортизона (около 100 мг/сут на 2-3 инъекции). Выраженный положительный эффект от терапии гидрокортизоном - важное свидетельство правильности установленного диагноза. После стабилизации состояния пациента с 1-ХНН назначается поддерживающая терапия: комбинация препаратов с глюко- и минералокортикоидной активностью (табл. 4.6).

Таблица 4.6. Заместительная терапия хронической надпочечниковой недостаточности

Препарат	Доза, режим приема
Глюкокортикоид	Гидрокортизон: 10–20 мг утром, 5–10 мг днем или преднизолон: 5 мг утром, 2,5 мг днем
Минералокортикоид	Флудрокортизон: 0,05–0,1 мг утром

С целью имитации циркадианного ритма продукции кортизола 2/3 дозы глюкокортикоидов обычно назначается рано утром, а 1/3 дозы - в обеденное время. Адекватности проводимой терапии соответствуют постепенный регресс гиперпигментации, нормальное самочувствие и артериальное давление, отсутствие отеков. При любых инфекционных заболеваниях дозу гидрокортизона необходимо увеличить в 2-3 раза; при тяжелых лихорадочных заболеваниях может понадобиться переход на инъекции гидрокортизона. Перед различными инвазивными медицинскими манипуляциями (экстракция зуба, гастроскопия и пр.) необходимо однократное введение 50-100 мг гидрокортизона. Особенность заместительной терапии при вторичном гипокортицизме состоит в отсутствии необходимости назначения флудрокортизона, за исключением отдельных случаев выраженной гипотонии.

Лечение острой надпочечниковой недостаточности базируется на следующих основных принципах.

- Регидратационная терапия: изотонический раствор в объеме 2-3 л в 1-е сутки в сочетании с 10-20% раствором декстрозы.
- Заместительная терапия гидрокортизоном: 100 мг внутривенно, затем каждые 3-4 ч по 50-100 мг внутривенно или внутримышечно. По мере стабилизации состояния пациента доза снижается до поддерживающей. При отсутствии гидрокортизона (например, на время доставки пациента в клинику) возможно назначение эквивалентных доз преднизолона или дексаметазона.
- Симптоматическая терапия сопутствующих заболеваний, вызвавших декомпенсацию ХНН (чаще всего - антибиотикотерапия инфекционных заболеваний).

Профилактика развития признаков острого гипокортицизма у пациентов, длительно получающих терапию глюкокортикоидами с противовоспалительной целью, подразумевает увеличение их дозы при развитии сопутствующих инфекционных заболеваний, а также при малых и больших оперативных вмешательствах. Если пациент получал глюкокортикоиды более 3 мес и планируется их отмена, то с целью профилактики развития симптомов гипокортицизма (*синдром отмены*) доза препарата снижается постепенно. Снижение дозы до эквивалентной 15 мг преднизолона, если позволяет течение основного заболевания, может быть

произведено практически сразу. Дальнейшее снижение дозы проводится с шагом около 2,5 мг преднизолона в 3-5 дней, а при необходимости еще медленнее.

Прогноз

Продолжительность и качество жизни пациентов, ориентированных в своем заболевании, которые при необходимости могут адекватно изменять дозу глюкокортикоидов при сопутствующих заболеваниях, у которых отсутствуют явления передозировки кортикостероидов, мало отличаются от обычных. Прогноз ухудшается при развитии сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Прогноз при АДД плохой и определяется скоростью демиелинизирующего процесса в ЦНС, а не гипокортицизмом. Летальность от острой надпочечниковой недостаточности может достигать 40-50%.

4.6. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН; адреногенитальный синдром) - группа аутосомно-рецессивно наследуемых нарушений синтеза кортикостероидов (табл. 4.7). Более чем 90% всех случаев ВДКН связано с дефицитом 21-гидроксилазы (P450c21) вследствие мутации гена *CYP21A2*. Остальные формы ВДКН встречаются казуистически редко.

Таблица 4.7. Врожденная дисфункция коры надпочечников (дефицит P450c21)

Этиология	Мутация гена <i>CYP21A2</i> , кодирующего P450c21, аутосомно-рецессивное наследование
Патогенез	Снижение продукции кортизола и альдостерона, гиперпродукция АКТГ и надпочечниковых андрогенов
Эпидемиология	Распространенность составляет 1 на 10–20 тыс. новорожденных, значительно чаще встречается в отдельных этнических группах (эскимосы Аляски и др.). Неклассическая форма — 0,1–0,2% в европейской популяции, 1–2% среди восточноевропейских евреев
Основные клинические проявления	<i>Сольтеряющая форма:</i> женский псевдогермафродитизм, преждевременное половое развитие у мальчиков в сочетании с явлениями надпочечниковой недостаточности (обезвоживание, гипотония, гипонатриемия, гиперкальциемия). <i>Простая вирильная форма:</i> аналогично, но надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона) отсутствует. <i>Постпубертатная (неклассическая) форма:</i> гирсутизм, акне, олигоменорея, бесплодие
Диагностика	17-Гидроксипрогестерон (17-ОНРg) ↑, ДЭА ↑, андростендион ↑, АКТГ ↑, ренин ↑, Na ↓, K ↑; тест с ¹⁻²⁴ АКТГ с определением уровня 17-ОНРg. В ряде стран проводится неонатальный скрининг на дефицит P450c21
Дифференциальная диагностика	Андрогенпродуцирующие опухоли гонад и надпочечников, преждевременное половое созревание другого генеза, синдром поликистозных яичников, физиологическое повышение уровня 17-ОНРg (беременность)

Окончание табл. 4.7

Лечение	При классических формах: заместительная терапия глюкокортикоидами, при сольтеряющей форме — в комбинации с флуоидокортизоном. При постпубертатной форме лечение назначается при косметических дефектах (акне, гирсутизм) и снижении фертильности: антиандрогены (ципротерон) и/или глюкокортиконы
Прогноз	При классических формах благоприятен как в плане психосоциальной адаптации, так и фертильности при своевременной диагностике, адекватной заместительной терапии, своевременном проведении пластики наружных половых органов

Этиология

Дефект P450c21 может быть обусловлен различными мутациями гена *CYP21*, кодирующего данный фермент. Ген состоит из 10 экзонов и расположен на коротком плече хромосомы 6. В непосредственной близости с геном *CYP21* расположен псевдоген *CYP21P*. *CYP21* и *CYP21P* высокоомологичны, однако функционально активен только *CYP21*, тогда как *CYP21P* - псевдоген, так как содержит ряд мутаций, нарушающих нормальный ход транскрипции и последующей трансляции полноценного белка. Тандемная организация высокоомологичных генов создает предпосылки к частым рекомбинациям между ними в виде замещения большого фрагмента гена *CYP21* аналогичным фрагментом псевдогена или переноса маленьких фрагментов псевдогена в активный ген (генная конверсия). Подобные мутации могут приводить к полной или частичной потере ферментативной активности P450c21. В настоящее время описаны десятки мутаций *CYP21*, приводящих к дефекту P450c21, при этом тяжесть дефицита P450c21 и клинический фенотип заболевания коррелируют с вариантами мутации *CYP21A2*. На хромосоме 6 рядом с генами *CYP21* находятся гены *HLA*, которые наследуются кодоминантно, в результате чего у всех гомозиготных сибсов будет определяться идентичный HLA-гаплотип.

Патогенез

Патогенетическая сущность ВДКН - угнетение выработки одних кортикостероидов при одновременном увеличении выработки других вследствие дефицита того или иного фермента, обеспечивающего один из этапов стероидогенеза. В результате дефицита P450c21 нарушается процесс перехода 17-гидроксипрогестерона в 11-дезоксикортизол и прогестерона в дезоксикортикостерон (рис. 4.13).

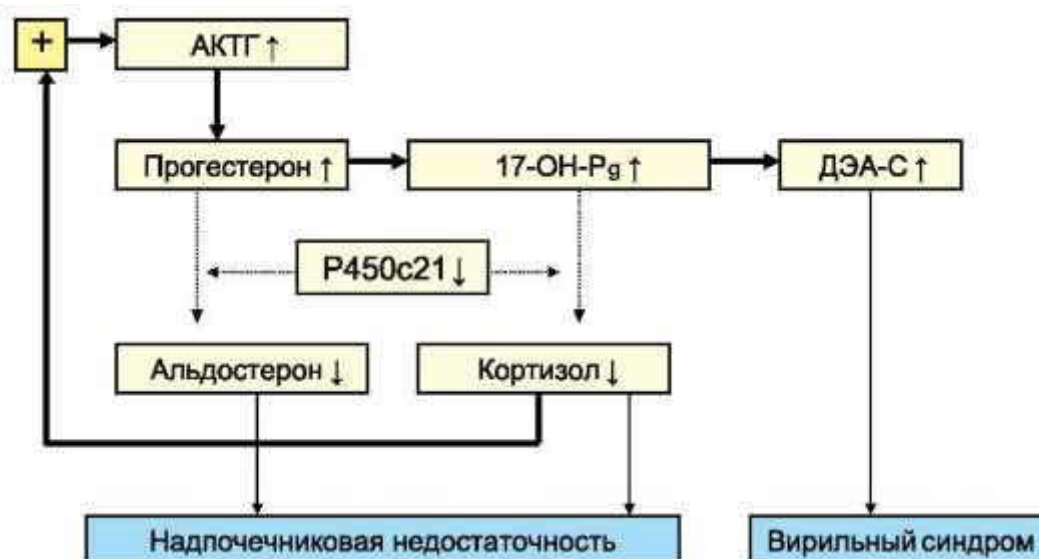


Рис. 4.13. Схема патогенеза врожденной дисфункции коры надпочечников при дефиците P450c21

В результате, в зависимости от выраженности дефицита фермента, развивается дефицит кортизола и альдостерона. Дефицит кортизола по механизму отрицательной обратной связи стимулирует продукцию АКТГ, воздействие которого на кору надпочечника приводит к ее гиперплазии и стимуляции синтеза кортикостероидов «выше блока». Таким образом, стероидогенез смещается в сторону синтеза избытка андрогенов. Развивается гиперандрогения надпочечникового генеза. Клинический фенотип определяется степенью активности мутировавшего гена *CYP21A2*. При ее полной утрате развивается сольтеряющий вариант синдрома с нарушением синтеза как глюкокортикоидов, так и минералокортикоидов. При сохранении умеренной активности фермента минералокортикоидная недостаточность не развивается в связи с тем, что физиологическая потребность в альдостероне примерно в 200 раз ниже, чем в кортизоле. Выделяют три варианта дефицита P450c21:

- дефицит P450c21 с сольтеряющим синдромом;
- простая вирильная форма (неполный дефицит P450c21);
- неклассическая форма (постпубертатная).

Эпидемиология

Распространенность ВДКН значительно варьирует среди разных национальностей. Среди представителей европейской расы распространенность классических вариантов (сольтеряющий и простой) дефицита P450c21 составляет около 1:10 000-1:20 000 новорожденных. Значительно выше этот показатель у евреев (неклассическая форма дефицита P450c21 - до 19% евреев ашкенази). Среди эскимосов Аляски распространенность классических форм дефицита P450c21 составляет 1 на 282 новорожденных.

Клинические проявления

- Сольтеряющая форма дефицита P450c21.

- Избыток андрогенов, начиная с ранних стадий развития плода, у новорожденных девочек обуславливает интерсексуальное строение наружных половых органов (*женский псевдогермафродитизм*). Выраженность изменений варьирует от простой гипертрофии клитора до полной маскулинизации наружных половых органов: пенисообразный клитор с экстензией отверстия уретры на его головку (рис. 4.14). Строение внутренних половых органов у плодов с женским генотипом при ВДКН всегда нормальное. У мальчиков отмечаются увеличение размера пениса и гиперпигментация мошонки. При отсутствии лечения в постнатальном периоде происходит быстрое прогрессирование вирилизации. Быстро закрываются зоны роста костей, в результате чего у взрослых больных, как правило, отмечается низкорослость. У девочек при отсутствии лечения определяется первичная аменорея, связанная с подавлением гипофизарно-яичниковой системы избытком андрогенов.

- Надпочечниковая недостаточность (дефицит альдостерона и кортизола) проявляется у новорожденных такими симптомами, как вялое сосание, рвота, обезвоживание, метаболический ацидоз, нарастающая адинамия. Развиваются характерные для НН электролитные изменения и дегидратация. Указанные симптомы в большинстве случаев манифестируют между 2-й и 3-й неделей после рождения ребенка. Одно из проявлений дефицита глюкокортикоидов - прогрессирующая гиперпигментация.

- Простая вирильная форма дефицита P450c21 развивается вследствие умеренного дефицита фермента, при этом сольтеряющий синдром (надпочечниковая недостаточность) не развивается. Однако выраженный избыток андрогенов, начиная с внутриутробного периода, обуславливает описанные выше проявления вирилизации.

- Неклассическая (постпубертатная) форма дефицита P450c21. Пренатальная вирилизация наружных половых органов и признаки надпочечниковой недостаточности отсутствуют. Клиническая картина значительно варьирует. Чаще всего эта форма синдрома диагностируется у женщин репродуктивного возраста при целенаправленном обследовании по поводу олигоменореи (50% пациенток), бесплодия, гирсутизма (82%), акне (25%). В ряде случаев какие-либо клинические проявления и снижение фертильности практически отсутствуют.



Рис. 4.14. Наружные половые органы у девочки с врожденной дисфункцией коры надпочечников (выраженная гипертрофия клитора)

Диагностика

Основным маркёром дефицита P450c21 служит высокий уровень предшественника кортизола - 17-ОНРg. В норме он не превышает 5 нмоль/л. Уровень 17-ОНРg более 15 нмоль/л подтверждает дефицит P450c21. У большинства пациентов с классическими формами ВДКН уровень 17-ОНРg превышает 45 нмоль/л. При пограничном уровне 17-ОНРg (5-15 нмоль/л) показано проведение теста с $^{1-24}$ АКТГ (тетракозактидом), при этом диагноз постпубертатной формы будет подтвержден только в 20% случаев. В основном он используется для диагностики неклассической формы дефицита P450c21. Если после введения $^{1-24}$ АКТГ уровень 17-ОНРg не превышает 30 нмоль/л, диагноз ВДКН вследствие дефицита P450c21 может быть исключен.

Кроме того, для дефицита P450c21 характерно повышение уровня ДЭА-С и андростендиона. Для сольтеряющей формы типично повышение уровня ренина в плазме крови, что отражает дефицит альдостерона и дегидратацию. При классических формах наряду с этим повышен уровень АКТГ.

В ряде стран, включая РФ, осуществляется неонатальный скрининг ВДКН вследствие дефицита P450c21, который подразумевает определение уровня 17-ОНРg у новорожденных.

Дифференциальная диагностика

Простой вирильный вариант синдрома необходимо дифференцировать от андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников и гонад, идиопатического преждевременного полового созревания у мальчиков. Сольтеряющий синдром при дефиците

P450c21 необходимо дифференцировать от редких вариантов ВДКН, псевдогиперальдостеронизма и ряда других состояний.

Наиболее частой дифференциально-диагностической проблемой бывает интерпретация погранично повышенного уровня 17-ОНРg. Поскольку 17-ОНРg частично продуцируется желтым телом, его уровень может быть несколько повышен во второй фазе менструального цикла и почти всегда во время беременности. Наряду с этим во время беременности, как правило, несколько повышен уровень общего тестостерона и других андрогенов, что может приводить к гипердиагностике неклассической формы ВДКН.

Лечение

При классических формах детям назначается таблетированный гидрокортизон в суточной дозе 15-20 мг/м² поверхности тела или (менее предпочтительно) преднизолон в дозе 5 мг/м². Доза разбивается на два приема: 1/3 дозы утром, 2/3 дозы на ночь для максимального подавления продукции АКТГ гипофизом. При сольтерющей форме дополнительно необходимо назначение флудрокортизона (50-200 мкг/сут). При тяжелых сопутствующих заболеваниях и оперативных вмешательствах дозу глюкокортикоидов необходимо увеличить. При поздней постановке диагноза вирильной формы ВДКН у лиц с генетически женским полом могут понадобиться хирургические вмешательства для пластики наружных половых органов.

При постпубертатной (неклассической) форме дефицита P450c21 терапия требуется только при выраженных косметических проблемах (гирсутизм, акне) или при снижении фертильности (бесплодие). Обычно назначается по 0,25-0,5 мг дексаметазона или по 2,5-5,0 мг преднизолона на ночь. Гирсутизм и акне могут даже более эффективно корригировать при помощи антиандрогенов (ципротерон), как правило, с эстрогенами в составе оральных контрацептивов. Мужчинам с неклассической формой дефицита P450c21 лечение не требуется.

Прогноз

При классических формах в полной мере зависит от своевременности постановки диагноза (предотвращает развитие выраженных нарушений строения наружных половых органов у девочек) и качества проводимой заместительной терапии, а также от своевременности проведения пластических операций на наружных половых органах. Сохраняющаяся гиперандрогения или, наоборот, передозировка кортикостероидов способствует тому, что большинство пациентов остаются низкорослыми, что наряду с возможными косметическими дефектами (маскулинизация фигуры у женщин) нарушает психосоциальную адаптацию. При адекватном лечении у женщин с классическими формами ВДКН (в том числе и сольтерющей) возможно наступление и нормальное вынашивание беременности.

4.7. ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Гиперальдостеронизм - группа различных по патогенезу расстройств, при которых происходит повышение продукции альдостерона корой надпочечников. Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) - клинический синдром, развивающийся вследствие избыточной автономной (или частично автономной) продукции альдостерона, проявляющийся низкорениновой артериальной гипертензией в сочетании с гипокалиемией (не обязательный признак) (табл. 4.8). АГ - *облигатный признак ПГА*. Впервые АГ, сопровождаемая гиперпродукцией альдостерона в сочетании с опухолью коры надпочечников, была описана Джеромом Конном в 1955 г.

Вторичный гиперальдостеронизм (ВГА) - повышение продукции альдостерона, развивающееся в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при различных нарушениях водно-электролитного обмена и других заболеваниях; отличительная особенность ВГА - повышение (или отсутствие снижения) продукции ренина.

Этиология

В прошлом наиболее частой причиной ПГА (70%) считалась одиночная альдостеронпродуцирующая аденома (альдостерома, синдром Конна). В дальнейшем, после широкого внедрения определения уровня ренина и альдостерона в клиническую практику, выяснилось, что на альдостерому приходится только 20-30% случаев ПГА, тогда как на двустороннюю гиперплазию коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм) - 70-80% случаев. Последний характеризуется неопухолевым двусторонней гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников с микроили макронодулярными изменениями или без таковых; причина его развития неизвестна. Казуистически редко встречаются злокачественные альдостеромы и глюкокортикоид-подавляемый ПГА.

Таблица 4.8. Первичный гиперальдостеронизм

Этиология	Альдостерома — 20–30%, двусторонняя гиперплазия клубочковой зоны коры надпочечников (идиопатический гиперальдостеронизм) — до 70–80%; казуистически редко — карцинома коры надпочечника, глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм
Патогенез	Задержка натрия и воды, потеря ионов калия и водорода благодаря влиянию избытка альдостерона на почки. В результате развиваются артериальная гипертензия, гипокалиемия и метаболический алкалоз
Эпидемиология	2–10% всех случаев артериальной гипертензии; альдостерома — 1% всех случайно выявленных объемных образований надпочечников; в 2 раза чаще встречается у женщин
Основные клинические проявления	Артериальная гипертензия (облигатный признак) и ее осложнения, гипокалиемия (10–40% случаев), осложнения гипокалиемии (мышечная слабость, судороги, полиурия, никтурия)
Диагностика	Ренин ↓, альдостерон ↑, альдостерон-рениновое соотношение ↑, КТ надпочечников, селективная катетеризация надпочечниковых вен с определением градиента альдостерона
Дифференциальная диагностика	Унилатеральный (альдостерома) и двусторонний (идиопатический гиперальдостеронизм) процесс, эссенциальная гипертензия, вторичный гиперальдостеронизм
Лечение	При альдостероме — адреналэктомия, при идиопатическом гиперальдостеронизме и при невозможности его дифференцировки от альдостеромы — верошпирон, эплеренон
Прогноз	После адреналэктомии по поводу альдостеромы артериальное давление и уровень калия нормализуются у 70–80% пациентов

Патогенез

При ПГА избыток альдостерона воздействует на дистальный отдел нефрона и способствует задержке натрия и воды в сочетании с потерей ионов калия и водорода. В результате за счет увеличения объема циркулирующей крови (ОЦК) развивается артериальная гипертензия, сопровождаемая подавлением продукции ренина почкой. Потеря ионов калия и водорода приводит к развитию гипокалиемии (10-40% случаев) и метаболического алкалоза. Гипернатриемия, как правило, не развивается, вследствие одновременной с натрием задержки жидкости. Гипокалиемия, которая чаще встречается при альдостероме, может приводить к развитию таких достаточно поздних симптомов, как слабость проксимальных скелетных мышц, мышечные судороги. Выраженная и длительная гипокалиемия приводит к дистрофическим изменениям почечных канальцев (калипеническая почка). У пациентов с ПГА, помимо риска развития осложнений, обусловленных артериальной гипертензией, развивается специфическое для гиперальдостеронизма осложнение - *альдостерониндуцированная гипертрофия миокарда*.

При ВГА повышение продукции альдостерона - вторичное компенсаторное изменение в ответ на снижение объема почечного кровотока любого генеза. Это происходит при стенозе почечной артерии, при нарушении кровообращения в большом круге, при сердечной недостаточности

(застойная почка), при снижении ОЦК на фоне терапии мочегонными и при многих других состояниях.

Эпидемиология

ПГА диагностируется у 1-2% в общей массе пациентов с АГ, при этом по данным клиник, где проводится рутинное определение соотношения ренина и альдостерона, эта цифра возрастает до 10% и более. Альдостеромой бывает около 1% случайно выявленных объемных образований надпочечников (инциденталом) (см. раздел 4.9). Альдостеромы в 2 раза чаще выявляются у женщин, обычно в возрасте 30-60 лет, казуистически редко - у детей. Пациенты с альдостеромой чаще моложе, у них выявляется более выраженная АГ, чаще наблюдаются гипокалиемия и более высокий уровень альдостерона, при этом они лучше отвечают на терапию спиронолактоном (верошпироном*), чем пациенты с двусторонней гиперплазией коры надпочечников. Последняя чаще встречается у мужчин и чаще в более пожилом возрасте по сравнению с альдостеромой. Распространенность ВГА точно не известна, но она многократно выше, чем ПГА.

Клинические проявления

Первичный гиперальдостеронизм

В отличие от многих эндокринных заболеваний ПГА не имеет специфических клинических проявлений.

- Артериальная гипертензия (облигатный признак), как правило, умеренной тяжести, при этом часто резистентная к стандартной гипотензивной терапии. При отсутствии АГ обследование пациента на предмет ПГА не показано.
- Осложнения гипокалиемии на поздних стадиях выраженного ПГА (чаще при альдостероме): мышечная слабость, судороги, парестезии; тяжелая гипокалиемия может осложниться дистрофическими изменениями почек, клинически проявляющимися полиурией и никтурией (гипокалиемический нефрогенный несахарный диабет).

Вторичный гиперальдостеронизм не имеет специфических клинических проявлений, поскольку это компенсаторный феномен при многих заболеваниях и состояниях, при этом характерные для ПГА электролитные изменения при нем никогда не развиваются. Поскольку ВГА не самостоятельное заболевание, он не требует целенаправленного выявления.

Диагностика

Показания для обследования пациента на предмет ПГА.

- Артериальная гипертензия средней и тяжелой степени - выше 160-179/100-109 мм рт.ст.

- АГ, резистентная к медикаментозной терапии.
- Сочетание АГ и произвольной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии.
- Сочетание АГ и инциденталомы надпочечников (см. раздел 4.9).
- Сочетание АГ и отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития АГ или острых цереброваскулярных нарушений в возрасте до 40 лет.
- Пациенты с АГ, имеющие родственников первой степени родства с ПГА.

В основе диагностики ПГА лежит определение уровня альдостерона и ренина и расчет их соотношения. Для ПГА характерны высокий уровень альдостерона и низкий ренина [активность ренина плазмы (АРП)] и высокое альдостерон-рениновое соотношение (АРС). Характерные, но не облигатно выявляемые электролитные сдвиги: гипокалиемия и достаточно редко - гипернатриемия. Диагностика ПГА строится на этапном принципе (рис. 4.15).

• Тест первого уровня в диагностике ПГА-определение АРС. Кровь для определения АРС берут амбулаторно без особой подготовки, за исключением предварительной отмены ряда лекарственных препаратов. Спиронолактон (верошпирон[®]), калийсберегающие, тиазидные и петлевые диуретики, а также блокаторы рецепторов ангиотензина-II *отменяются за 4 нед до исследования*. На результаты оценки АРС не влияют: недигидропиридиновые Ca²⁺-блокаторы (верапамил), α-адреноблокаторы (доксазозин, теразозин), вазодилататоры прямого действия (дигидралазин). Диагноз ПГА устанавливается, если АРС превышает пороговые значения, приведенные в табл. 4.9 (зависят от единиц измерения уровня гормонов).



Рис. 4.15. Этапный алгоритм диагностики первичного гиперальдостеронизма

• Если АРС превысит приведенный критический уровень, пациенту показано проведение подтверждающего нагрузочного теста. Наиболее отработанным и простым тестом служит проба с физиологическим раствором. Она подразумевает внутривенное введение пациенту 2 л физиологического раствора на протяжении 4 ч. Тест проводится в стационаре, при этом с

наибольшей осторожностью у лиц с нестабильной АГ, поскольку у них может быть спровоцирован гипертонический криз с соответствующими осложнениями. В норме введение жидкости и натрия приведет к увеличению ОЦК и снижению уровня ренина с альдостероном. При автономной гиперпродукции альдостерона его продукция в ответ на натриевую нагрузку не изменится. Диагноз ПГА подтверждается, если после введения физиологического раствора уровень альдостерона не упадет ниже 10 пг/мл.

Таблица 4.9. Диагностика первичного гиперальдостеронизма: интерпретация альдостерон-ренинового соотношения

Единицы измерения	Активность ренина плазмы		Прямая концентрация ренина	
	нг/мл в час	пмоль/л в мин	мЕд/л	нг/л
Альдостерон, нг/дл	30	2,5	3,7	5,7
Альдостерон, пмоль/л	750	60	91	144

- При подтверждении диагноза ПГА в пробе с физиологическим раствором проводится визуализация надпочечников при помощи КТ. При отсутствии у пациента объемных образований ему ставится диагноз идиопатического ПГА (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников) и назначается консервативное лечение. При выявлении одноили двусторонних объемных образований необходима дифференциальная диагностика с одиночной альдостеронпродуцирующей опухолью (альдостеромой) и идиопатическим гиперальдостеронизмом, который может сочетаться с гормонально-неактивными объемными образованиями надпочечников, распространенность которых в общей популяции достигает 5-10% (см. раздел 4.9). Об односторонней гиперпродукции альдостерона (альдостерома) будет свидетельствовать высокий уровень альдостерона в крови, оттекающей непосредственно от пораженного надпочечника, по сравнению с уровнем альдостерона в крови от контралатерального надпочечника. Альдостеромы обычно имеют размер 5-30 мм в диаметре.
- Селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен с определением градиента альдостерона - инвазивное исследование, требующее высокой квалификации и опыта специалиста по эндоваскулярным манипуляциям (рис. 4.16).

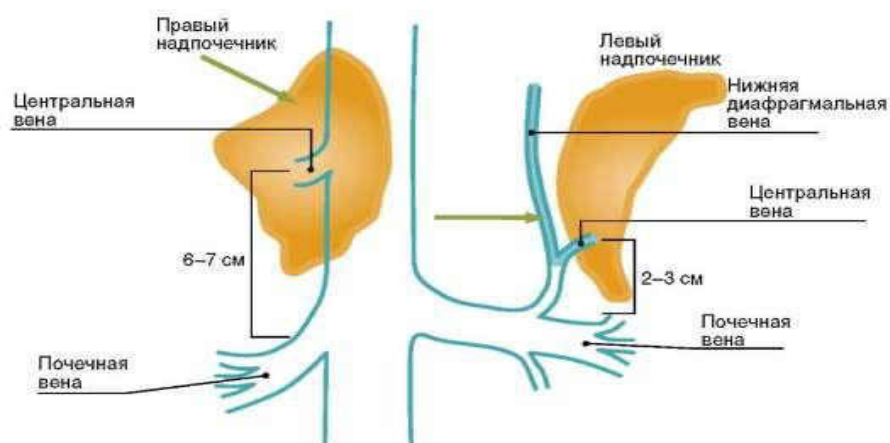


Рис. 4.16. Схема селективной катетеризации надпочечниковых вен с определением градиента альдостерона (стрелками указаны места забора крови)

Показаниями для его проведения - верифицированный в нагрузочном тесте ПГА в сочетании с объемным образованием в одном или обоих надпочечниках. Кроме того, это исследование имеет смысл проводить только у пациентов, у которых можно ожидать эффекта от хирургического лечения (см. ниже), поскольку при осложненном ПГА (почечная недостаточность, выраженная гипертрофия миокарда, кардиофиброз, осложнения тяжелой АГ), даже если его причиной является альдостерома, адреналэктомия не приведет к купированию АГ. Наибольшую техническую сложность представляет катетеризация короткой правой надпочечниковой вены. Чтобы убедиться в попадании катетера в нужный сосуд, в месте его введения и в нижней полой вене определяется уровень кортизола. В крови надпочечниковых вен уровень кортизола примерно в 3-5 раз выше, чем в нижней полой вене. Далее в крови обеих надпочечниковых вен определяется уровень альдостерона; о латерализации, т.е. об одностороннем поражении, будет свидетельствовать в 2-4 раза больший уровень альдостерона с одной из сторон.

Дифференциальная диагностика

- Эссенциальная и другая симптоматическая АГ.
- Дифференцировать ПГА от ВГА позволяет определение уровня ренина и АРС.
- Дифференцировка одностороннего (альдостерома) от двустороннего (идиопатический ПГА) процесса (см. выше).

Лечение

- При идиопатическом гиперальдостеронизме показана консервативная терапия, направленная на купирование АГ и гипокалиемии (при ее наличии). Препарат выбора - спиронолактон (верошпирон[®]) (200-400 мг в день); при развитии выраженных побочных эффектов (гинекомастия, эректильная дисфункция, нарушения менструального цикла) альтернативным препаратом служит антагонист рецепторов альдостерона эплеренон. Как правило, эти препараты назначаются в комбинации с другими гипотензивными средствами. Кроме того, указанная консервативная терапия назначается пациентам с верифицированным ПГА при невозможности дифференциальной диагностики альдостеромы и идиопатического гиперальдостеронизма, а также в том случае, если такая дифференциальная диагностика (проведение селективной катетеризации надпочечниковых вен) лишена практического смысла. Речь идет о пациентах, у которых адреналэктомия сопряжена с высоким операционным риском (преклонный возраст, полиорганная недостаточность, морбидное ожирение), либо о ситуациях, когда от адреналэктомии не приходится ожидать какого-либо эффекта в плане купирования АГ

(тяжелая, длительно существующая АГ, почечная недостаточность, кардиофиброз, перенесенные инсульты и т.д.).

- Адrenaлэктомия показана пациентам с подтвержденным диагнозом ПГА, у которых при помощи селективной катетеризации надпочечниковых вен подтвержден односторонний характер поражения (альдостерома), в тех случаях, когда от оперативного вмешательства можно ожидать эффективности в плане купирования АГ (относительно молодые пациенты, отсутствие сопутствующих заболеваний, относительно короткий анамнез, резистентная к терапии АГ).

Прогноз

После адrenaлэктомии по поводу альдостеромы АД и уровень калия нормализуются у 70-80% пациентов, у которых не успели развиться необратимые изменения в почках.

4.8. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома (от греч. *phaios* - темный, серый и лат. *chromium* - хром, название которого происходит от греч. *chroma, chromatosa* - цвет, краска; клетки окрашиваются солями хрома) - опухоль мозгового вещества надпочечников или экстраадrenalовой хромоаффинной ткани, секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин), клинически проявляется злокачественной АГ кризового течения (табл. 4.10).

Этиология

Хромоаффинные клетки мозгового вещества надпочечников и симпатической нервной системы имеют общее эмбриональное происхождение - они формируются из клеток гребешка нервной трубки. Помимо мозгового вещества надпочечников хромоаффинные клетки в больших количествах обнаруживаются в симпатических ганглиях и многочисленных хромоаффинных тельцах. Крупные скопления хромоаффинных клеток расположены в области бифуркации аорты и подвздошных вен (орган Цуккеркандля). Все эти структуры могут стать источником вненадпочечниковых феохромоцитом (рис. 4.17).

Таблица 4.10. Феохромоцитома

Этиология	80–85% — в надпочечнике, 15–20% — экстраадrenalовые, 10% — двусторонние, 15–20% — злокачественные, 15–25% — в рамках наследственных синдромов: множественные эндокринные неоплазии 2-го типа, болезнь Гиппеля–Линдау, нейрофиброматоз, семейные гломерулы опухоли
Патогенез	Гиперсекреция опухолью адреналина и норадреналина
Эпидемиология	Менее 0,1% случаев АГ, в возрасте 30–50 лет — 1% Распространенность — 1 на 10 000–200 000 населения; заболеваемость — 1 случай на 1,5–2,0 млн человек в год; 5% инциденталом, 25% феохромоцитом выявляются исходно как инциденталомы
Основные клинические проявления	АГ (в типичных случаях — кризового течения), ортостатическая гипотензия, сердцебиения, диспноэ, болевые ощущения различной локализации (в груди, животе), потливость, ощущение жара, беспокойство, тошнота, запоры, головная боль, парестезии, нарушения зрения <i>Осложнения:</i> синдром неуправляемой гемодинамики, катехоламинный шок, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, отек легких, нарушение мозгового кровообращения, энцефалопатия, нарушение толерантности к углеводам
Диагностика	Лабораторная диагностика: свободные метанефрины (метанефрин, норметанефрин) в плазме или конъюгированные метанефрины в моче КТ надпочечников Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином Исследование на генетические синдромы
Дифференциальная диагностика	Эссенциальная гипертензия кризового течения, тиреотоксикоз, панические атаки (симптоадреналовые кризы), истерический невроз, нейроциркуляторная дистония, инциденталом надпочечника
Лечение	Адреналэктомия после подготовки α -адреноблокаторами (феноксibenзамин, доказозин)
Прогноз	Смертность в специализированных учреждениях менее 2% После адреналэктомии 5-летняя выживаемость более 95% Рецидивы менее 10% (появление опухоли в контралатеральном надпочечнике). АГ после операции купируется в 75% случаев

Феохромоцитомы, происходящие из мозгового вещества надпочечников, составляют 80-85%, 15-20% феохромоцитом - экстраадrenalовые, при этом 98% расположены ниже диафрагмы, 10% феохромоцитом - двусторонние, 15-20% - злокачественные. Дифференцировка доброкачественных и злокачественных феохромоцитом достаточно сложна и чаще базируется на обнаружении отдаленных метастазов (забрюшинная клетчатка, лимфатические узлы, кости, печень, средостение). Большинство двусторонних опухолей встречается в рамках наследственных синдромов, на которые приходится 15- 25% всех феохромоцитом. Феохромоцитомы в 25-70% случаев встречаются при синдроме множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (см. раздел 10.2.2), обусловленном мутацией *RET*-протоонкогена на хромосоме 10, в 25% случаев - при болезни Гиппеля-Линдау (рак почки, гемангиобластома мозжечка, ангиома сетчатки, кисты почек и поджелудочной железы; обусловлена мутацией гена опухолевого супрессора *VHL* на хромосоме 3) и в 1% случаев - при нейрофиброматозе 1-го типа (мутация гена *NF-1* на хромосоме 17). Мутации гена сукцинатдегидрогеназы (*SDH*) лежат в

основе развития параганглиом и гломусных опухолей. Этиология спорадически встречающихся феохромоцитом неизвестна.

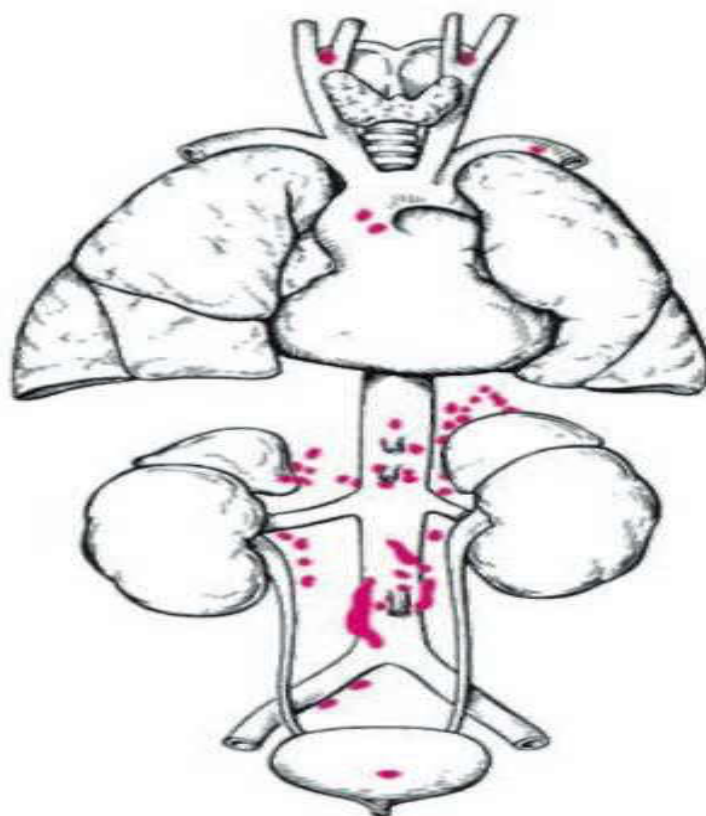


Рис. 4.17. Возможные варианты локализации хромаффинных опухолей

Патогенез

Связан с выраженным избытком в организме катехоламинов (адреналина и/или норадреналина), которые воздействуют на адренорецепторы всех органов и систем. Продукция катехоламинов опухолью может происходить в постоянном или, наиболее часто, в импульсном режиме, что определяет кризовый характер АГ. Адреналинсекретирующие феохромоцитомы преимущественно локализуются в надпочечниках, тогда как норадреналинсекретирующие опухоли могут быть как надпочечниковыми, так и экстраадреналовыми. Выброс катехоламинов опухолью может провоцироваться различными внешними воздействиями: физической нагрузкой, эмоциональной травмой, переменной позы, медицинскими манипуляциями и пр. В патогенезе изменений со стороны сердечно-сосудистой системы помимо гипертензии важную роль играет гиперкатехоламинемия (токсическая катехоламиновая кардиомиопатия, или катехоламиновые некрозы миокарда). АГ при феохромоцитоме сопровождается централизацией кровообращения, а стойкая вазоконстрикция приводит к развитию фибромускулярной дисплазии сосудов с экстравазацией плазмы крови. Все это приводит к развитию гиповолемии. Наиболее тяжелые осложнения феохромоцитомы - синдром неуправляемой гемодинамики и катехоламиновый шок. При первом происходит частая и беспорядочная смена эпизодов повышенного и пониженного АД, которое практически не

корректируется медикаментозно или характеризуется парадоксальным ответом на введение препаратов. При катехоламиновом шоке развивается стойкая неуправляемая гипотония на фоне нарушения сердечного ритма. В генезе гипотонии основное значение придается изменению чувствительности адренорецепторов на фоне постоянной интенсивной стимуляции, гиповолемии, резкому снижению уровня катехоламинов (удаление опухоли, кровоизлияние, некроз). Влияние избытка катехоламинов на углеводный обмен может проявиться развитием нарушения толерантности к глюкозе или сахарным диабетом. Помимо катехоламинов феохромоцитомы могут продуцировать кальцитонин, вазоактивный интестинальный пептид, дофамин, нейропептид Y, АКТГ и ряд других гормонов.

Эпидемиология

Встречается редко. С феохромоцитомой связано менее 0,1% случаев АГ, а у лиц с АГ в возрасте 30-50 лет - в 1% случаев. Распространенность, по разным данным, составляет 10 000-200 000 населения, а заболеваемость - 1 случай на 1,5-2,0 млн человек в год. На 100 000 аутопсий феохромоцитомы выявляется в 20-150 наблюдениях. Заболевание может развиваться в любом возрасте, но чаще выявляется у лиц в возрасте 30-50 лет, с одинаковой частотой у мужчин и женщин. Среди инциденталом надпочечника (см. раздел 4.9) на феохромоцитомы приходится 5%, при этом 25% всех феохромоцитом исходно выявляются как инциденталомы.

Клинические проявления

- АГ может быть постоянной, но чаще носит кризовый характер, при этом АД зачастую достигает очень высокого уровня (систолическое - >250 мм рт.ст.). АГ часто сочетается с ортостатической гипотензией в межприступном периоде. Характерны сердцебиения, диспноэ, болевые ощущения различной локализации (в груди, животе). У 5% пациентов с феохромоцитомой АГ отсутствует.
- Общие симптомы: повышенная потливость, ощущение жара, беспокойство, тошнота, запоры.
- Неврологические проявления: головная боль, парестезии, нарушения зрения. Зачастую приступы протекают по типу панических атак с выраженным психомоторным возбуждением (симпато-адреналовый криз).
- Злокачественные феохромоцитомы помимо гиперпродукции катехоламинов характеризуются инвазивным ростом и метастазированием (лимфатические узлы, кости, печень, средостение).
- Осложнения феохромоцитомы: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, отек легких, нарушение мозгового кровообращения, гипертензионная энцефалопатия, нарушение толерантности к углеводам. При отсутствии своевременного лечения пациенты практически

неизбежно погибают во время феохромоцитомного криза при явлениях сердечной недостаточности и неуправляемой гемодинамики.

Диагностика

Обследование для исключения у пациента феохромоцитомы показано в следующих ситуациях:

- семейный анамнез синдрома множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (см. раздел 10.2.2), синдрома Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоза;
 - АГ кризового течения в сочетании с симпатoadреналовыми клиническими проявлениями;
 - АГ в молодом возрасте;
 - развитие гипертонического криза при общей анестезии и хирургических вмешательствах;
 - сердечная недостаточность неясного генеза;
 - инциденталомы надпочечников (см. раздел 4.9).
- Лабораторная диагностика.
 - Определение уровня катехоламинов в крови для диагностики феохромоцитомы неинформативно.
 - Наибольшую диагностическую ценность имеет определение уровня промежуточных продуктов метаболизма катехоламинов: свободных метанефринов (метанефрин и норметанефрин) в плазме крови и конъюгированных метанефринов в моче (чувствительность 99%, специфичность 89%).
 - Топическая диагностика.
 - КТ надпочечников - весьма информативное исследование, поскольку 90% феохромоцитом имеют надпочечниковую локализацию. Обычно феохромоцитомы выявляются как опухоли диаметром 3-5 см. Наибольшие сложности возникают при диагностике внемочечниковых феохромоцитом. При неясной локализации опухоли проводятся УЗИ сердца (перикарда), мочевого пузыря, МРТ с исследованием паравертебральных и парааортальных зон, КТ грудной клетки.
 - Сцинтиграфия с метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) - наиболее ценное исследование в топической диагностике внемочечниковых феохромоцитом. ^{123}I -МЙБГ концентрируется в клетках хромоаффинной ткани, при этом нормальная надпочечниковая ткань редко поглощает изотоп, но его поглощают 90% феохромоцитом.

- Скрининговое исследование для выявления генетических синдромов, в рамках которых встречается феохромоцитома: МЭН-2 (определение уровня кальция и кальцитонина для исключения медуллярного рака щитовидной железы); синдром Гиппеля-Линдау (офтальмоскопия, МРТ головного мозга, УЗИ почек). Показания для скрининга для выявления наследственных синдромов: двусторонние, вненадпочечниковые и злокачественные феохромоцитомы, возраст пациента до 50 лет.

Дифференциальная диагностика

Эссенциальная гипертензия кризового течения, тиреотоксикоз, панические атаки (симпатоадреналовые кризы), истерический невроз, соматоформные расстройства, искусственные состояния, инциденталомы надпочечника (с АГ или без нее).

Лечение

Открытая или эндоскопическая адреналэктомия после подготовки α -адреноблокаторами на протяжении минимум 1-3 нед. α -Адреноблокаторы (феноксibenзамин, доксазозин) назначаются сразу после постановки диагноза вплоть до оперативного лечения. β -Адреноблокаторы (пропранолол) назначаются не ранее чем через 48-72 ч после назначения α -адреноблокаторов. Последние назначаются в постепенно возрастающей дозе: феноксibenзамин (по 20-40 мг 2 раза в сутки, начиная с 10 мг 2 раза в сутки), доксазозин (по 1-16 мг в сутки на 1-2 приема, начиная с 1-2 мг/сут). При обширно метастазирующих злокачественных феохромоцитомах может использоваться терапия большими дозами ^{131}I -МЙБГ.

Прогноз

Смертность в специализированных хирургических учреждениях составляет менее 2%. АГ после операции купируется у 75% пациентов. После адреналэктомии по поводу феохромоцитомы 5-летняя выживаемость превышает 95%. Частота рецидивов не превышает 10%, как правило, речь идет о появлении опухоли в контралатеральном надпочечнике при наследственных синдромах. Пятилетняя выживаемость при злокачественной феохромоцитоме составляет около 40%.

4.9. ИНЦИДЕНТАЛОМА

Инциденталомы (англ. *incidental* - внезапный, случайный, от лат. *incidens, incidentis* - событие) - случайно выявленное объемное образование надпочечника, не имеющее клинических проявлений (табл. 4.11).

Таблица 4.11. Инциденталомы надпочечника

Этиология

Надпочечники локализируются в области, которая очень часто визуализируется при КТ, МРТ и УЗИ, выполняемых по другим показаниям, т.е. не с целью диагностики заболеваний надпочечников. При этом объемные образования надпочечников, не имеющие каких-либо проявлений, бывают случайной находкой.

Патогенез

Подавляющее большинство инциденталом не имеет патологического значения для организма. Исключение составляют злокачественные и гормонально-активные опухоли. К последним относятся кортикостерома (см. раздел 4.4), альдостерома (см. раздел 4.7) и феохромоцитомы (см. раздел 4.8), казуистически редко опухоли, производящие другие гормоны.

Дифференциальная диагностика

Злокачественные и гормонально-активные опухоли надпочечника, метастазы злокачественных опухолей в надпочечник.

Лечение

Оперативное лечение (открытая или эндоскопическая адреналэктомия) показано в следующих ситуациях.

- Гормонально-активное образование.
- Образования с высокой вероятностью злокачественности (пре-контрастная КТ-плотность более 20 ед. Н).
- Быстрый рост образования, по данным динамического наблюдения, в сочетании с изменением злокачественного потенциала, по данным КТ и УЗИ. Быстрым ростом следует считать увеличение размера образования на 25% в год, при этом сам по себе размер инциденталомы и его увеличение, при отсутствии КТ- и УЗИ-данных о злокачественности, как показание к операции, как правило, не рассматривается.

При отсутствии гормональной активности и низком злокачественном потенциале (признаки кисты или миелолипомы по данным УЗИ, низкая КТ-плотность) показано динамическое наблюдение с проведением КТ и/или УЗИ надпочечников с интервалом 6-12, а затем 24 мес и гормональное исследование ежегодно в течение 4-5 лет.

Прогноз

В подавляющем большинстве случаев благоприятный. При динамическом наблюдении постепенный рост инциденталом отмечается в 15% случаев, а гормональную активность при ее исходном отсутствии приобретает только 1% образований.

Глава 5. Репродуктивная эндокринология женского пола

5.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Яичник (лат. *ovarium*; *oophoron*, от греч. *oophoros* - несущий яйца) - парный орган женской репродуктивной системы и одновременно железа внутренней секреции (рис. 5.1). Масса яичника в норме не превышает 5-8 г, размеры составляют 25-55 мм в длину, 15-30 мм в ширину и до 20 мм в толщину. Яичник состоит из двух слоев: коркового вещества, покрытого белочной оболочкой, и мозгового. Корковое вещество образовано фолликулами различной степени зрелости.

Основные стероидные гормоны, секретируемые яичниками, - эстрогены и прогестерон, а также андрогены. Эстрогены представлены эстрадиолом, эстроном и эстриолом. *Эстрадиол* (E₂) секретируется преимущественно клетками гранулезы. *Эстрон* (E₁) образуется путем периферической ароматизации эстрадиола. *Эстриол* (E₃) синтезируется яичниками в следовых количествах; основной источник эстриола - гидроксирование эстрадиола и эстрона в печени. Основной прогестагенный гормон (прогестин) - прогестерон, секретируемый преимущественно желтым телом. Основной яичниковый андроген, секретируемый клетками теки, - андростендион. В норме большая часть андрогенов в женском организме имеет надпочечниковое происхождение.

Исходное соединение для синтеза эстрогенов и прогестерона - холестерин. Биосинтез половых гормонов происходит аналогично биосинтезу кортикостероидов. Стероидные гормоны яичников так же, как и надпочечников, практически не накапливаются в клетках, а секретируются в процессе синтеза. В кровеносном русле значительная часть стероидов связывается с транспортными белками: эстрогены - с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ), прогестерон - с кортизолсвязывающим глобулином (транскортином). Механизм действия эстрогенов, прогестинов и андрогенов аналогичен таковому у других стероидных гормонов. Основные метаболиты эстрогенов - катехолэстрогены (2-оксиэстрон, 2-метоксиэстрон, 17-эпистриол), обладающие слабой эстрогенной активностью; основной метаболит прогестерона - прегнандиол.

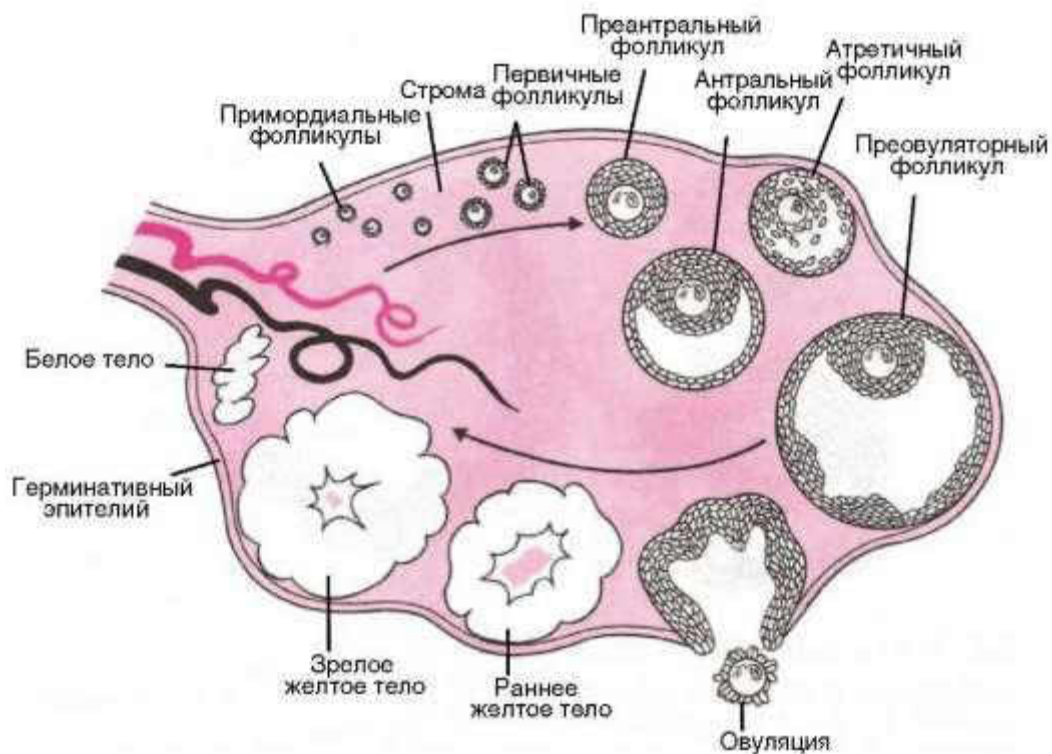


Рис. 5.1. Яичник: процессы, происходящие в течение овуляторного цикла

До начала пубертатного периода в яичниках происходит независимый от гонадотропинов очень медленный рост первичных фолликулов. Дальнейшее развитие зрелых фолликулов возможно лишь под действием гормонов гипофиза: фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ), продукция которых, в свою очередь, регулируется гонадолиберином гипоталамуса. В овуляторном цикле различают две фазы - фолликулярную и лютеиновую, которые разделены двумя событиями - овуляцией и менструацией (рис. 5.2).

В фолликулярной фазе секреция ФСГ гипофизом стимулирует процессы роста и развития первичных фолликулов, а также выработку эстрогенов клетками фолликулярного эпителия. Преовуляторный выброс гонадотропинов определяет сам процесс овуляции. Овуляторный выброс ЛГ и в меньшей степени ФСГ обусловлен сенсibilизацией гипофиза к действию гонадолиберина и связан с резким падением уровня эстрадиола в течение 24 ч, предшествующих овуляции, а также с существованием механизма положительной обратной связи сверхвысоких концентраций эстрогенов и уровня ЛГ.

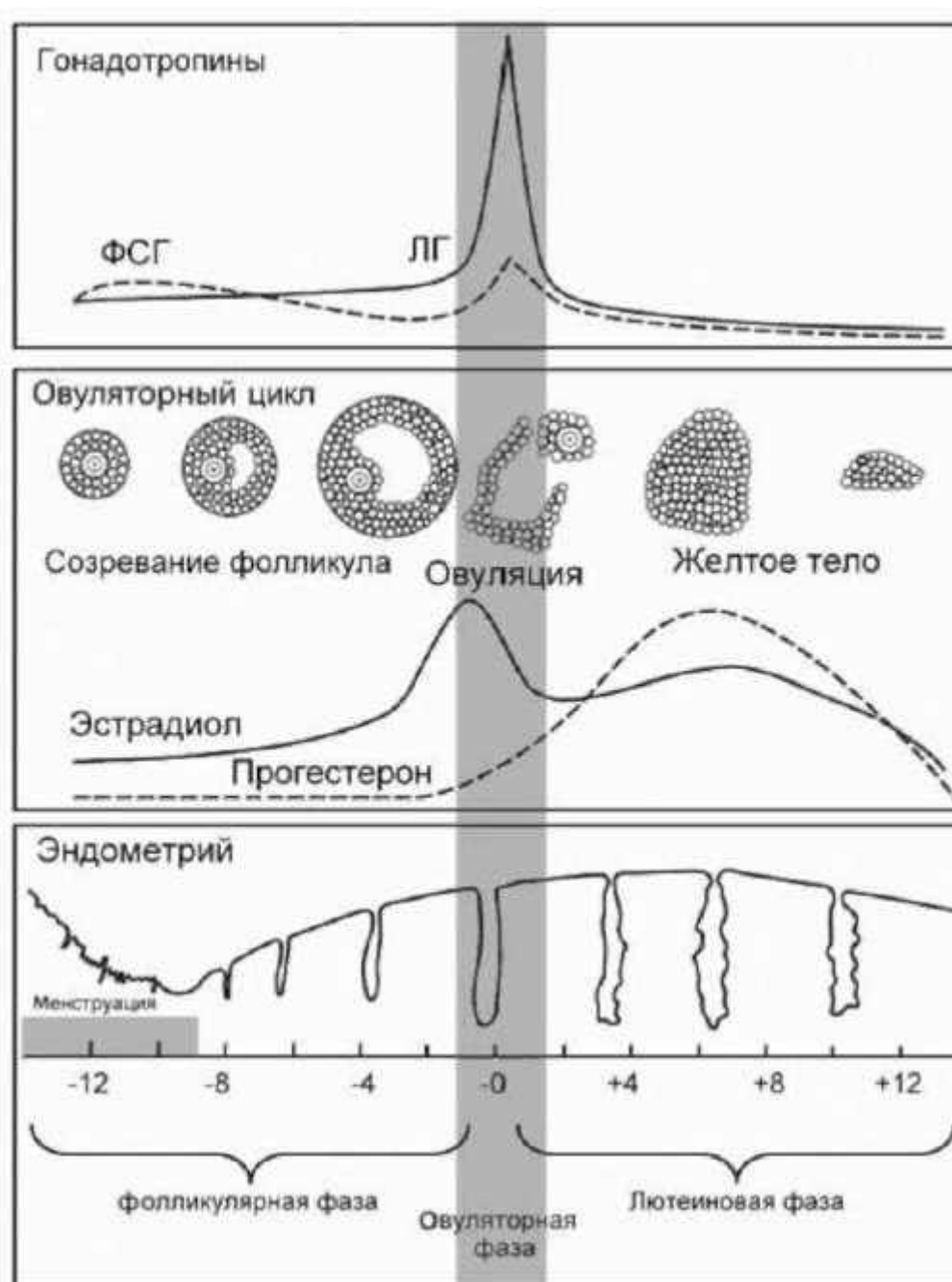


Рис. 5.2. Циклические изменения в репродуктивной системе у женщины на протяжении менструального цикла

Под влиянием овуляторного увеличения уровня ЛГ происходит формирование желтого тела, которое начинает продуцировать прогестерон. Последний ингибирует рост и развитие новых фолликулов, а также участвует в подготовке эндометрия к внедрению оплодотворенной яйцеклетки. Плато сывороточной концентрации прогестерона соответствует плато ректальной (базальной) температуры (37,2-37,5 °С), что может использоваться для диагностики произошедшей овуляции. Если в дальнейшем оплодотворение не происходит, через 10-12 дней наступает регресс желтого тела, если же оплодотворенная яйцеклетка внедрилась в эндометрий и образующаяся бластула стала синтезировать хорионический гонадотропин (ХГ), желтое тело становится желтым телом беременности.

Длительность овуляторного (менструального) цикла в норме варьирует от 21 до 35 дней. Самым распространенным считается 28-дневный цикл, существующий в течение длительного времени только у 30-40% женщин. В менструальном цикле различают три периода, или фазы: менструальная (фаза десквамации эндометрия), которой заканчивается предыдущий цикл, постменструальная (фаза пролиферации эндометрия), предменструальная (функциональная, или секреторная, фаза). Границей между двумя последними фазами служит овуляция. Отсчет дней менструального цикла начинается с первого дня менструации.

5.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИННОЙ ГИНЕКОЛОГИИ

5.2.1. Физикальные методы

Подразумевают гинекологический и общий осмотр, включающий оценку типа телосложения, выраженности и распределения жировой клетчатки, состояния молочных желез, характера оволосения. При опросе выясняют возраст менархе, наличие или отсутствие нарушений менструального цикла, длительность и характер менструальных выделений, продолжительность менструального цикла. Уточняют число беременностей, срок наступления беременности от начала половой жизни без контрацепции, течение беременности и родов. В целом при тяжелой декомпенсированной эндокринной патологии нормальное наступление и течение беременности, которая заканчивается рождением здорового ребенка, маловероятно. Эти данные позволяют на основании анамнеза сориентироваться в отношении начала того или иного эндокринного заболевания.

5.2.2. Лабораторные методы

При рождении ребенка с неправильным строением наружных половых органов, во всех случаях первичной аменореи, а также для диагностики хромосомных болезней, большинство из которых протекает с нарушением полового развития, обязательно исследование кариотипа.

Лабораторная диагностика при заболеваниях репродуктивной системы у женщин подразумевает исследование содержания яичниковых и надпочечниковых стероидных гормонов, а также гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и пролактина. При регулярном менструальном цикле или олигоменорее исследование базальных уровней гонадотропинов должно проводиться на 5-7-й день менструального цикла (в ранней фолликулярной фазе). Полученные данные в подавляющем большинстве случаев позволяют дифференцировать гипер-, гипоили нормогонадотропные состояния. Первичный гипогонадизм (синдром истощения яичников, менопауза, овариэктомия) характеризуется высоким уровнем ФСГ и ЛГ и низким - эстрадиола. При вторичном (гипофизарном) гипогонадизме снижено содержание как гонадотропинов, так и эстрадиола. Для оценки функциональной активности желтого тела определяют уровень прогестерона в крови в лютеиновой фазе цикла. Для диагностики типа

гиперандрогении при вирильном синдроме проводится определение в плазме крови дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭА-С) и тестостерона, а также 17-гидроксипрогестерона для диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников (см. раздел 4.6).

В отдельных относительно редких случаях для определения характера нарушений и функционального состояния репродуктивной системы используют фармакологические пробы. К ним относится проба с ХГ, которая в рамках дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма позволяет оценить реакцию яичников на гонадотропную стимуляцию. Для дифференциальной диагностики гипоталамического и гипофизарного гипогонадизма может использоваться проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (бусерелин, трипторелин).

5.2.3. Инструментальные методы

В связи с неинвазивностью, безопасностью и доступностью наибольшее распространение в гинекологии получило УЗИ. Помимо визуализации яичников и других органов малого таза оно позволяет контролировать рост и созревание фолликула, оценивать толщину эндометрия, выявлять и наблюдать опухолевидные образования яичников. Кроме того, широко используются эндоскопические методы (кольпоскопия, гистероскопия и лапароскопия) не только для диагностики, но и для лечения различных гинекологических заболеваний.

5.3. АМЕНОРЕЯ

Аменорея - отсутствие менструаций у женщин репродуктивного возраста (табл. 5.1). Под первичной аменореей понимают отсутствие менструаций у девушек старше 14 лет при отсутствии развитых молочных желез и старше 16 лет с развитыми молочными железами, под вторичной аменореей - прекращение менструаций на срок более 6 мес у женщин с ранее установленным менструальным циклом. Для скудных менструаций используется термин опсоменорея, под олигоменореей подразумевают редкие нерегулярные менструации (менее 9 в году). Физиологическая аменорея имеет место во время беременности и в постменопаузе.

Таблица 5.1. Аменорея

Этиология и патогенез	<i>Первичная аменорея:</i> синдромы Тернера, Каллмана, дисгенезия гонад, реже — приобретенная патология (гормонально-неактивная аденома гипофиза и др.) <i>Вторичная аменорея:</i> синдром преждевременного истощения яичников (ПИЯ) (хромосомные аномалии, аутоиммунный оофорит), гиперпролактинемия, гипофизарная недостаточность, синдром поликистозных яичников
Эпидемиология	Распространенность первичной аменореи составляет 0,5–1,2%, вторичной — около 5%; синдром Тернера — 1 случай на 2500 девочек; ПИЯ — 0,1% женщин моложе 30 лет, 1% женщин моложе 40 лет
Основные клинические проявления	Отсутствие менструаций, бесплодие Симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов (приливы жара, ночная потливость, перепады настроения, диспареуния, снижение либидо) Специфические проявления отдельных заболеваний, приведших к аменорее (характерный внешний вид при синдроме Тернера, галакторея при гиперпролактинемии, гирсутизм и т.д.)
Диагностика	Гормональное исследование (ФСГ, эстрадиол, пролактин, тестостерон, ДЭА, 17-гидроксипрогестерон, ТТГ и др.) Кариотипирование при первичной аменорее УЗИ малого таза и гинекологическое обследование. При ПИЯ — скрининг сопутствующих аутоиммунных заболеваний Диагностика осложнений гипогонадизма (остеопороз, урогенитальные нарушения) По показаниям — МРТ гипофиза (гиперпролактинемия, гормонально-неактивные аденомы)

Окончание табл. 5.1

Дифференциальная диагностика	Между заболеваниями, приводящими к аменорее
Лечение	Заместительная терапия эстрогенами Специфическая терапия заболеваний, обусловивших аменорею (дофаминомиметики при гиперпролактинемии и т.д.) Двусторонняя гонадактомия при выявлении Y-хромосомы (синдром тестикулярной феминизации) Лечение осложнений гипогонадизма (остеопороз, урогенитальные расстройства) Вспомогательные репродуктивные технологии
Прогноз	Дефицит эстрогенов сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза

Этиология

Причины заболевания варьируют от наследственных синдромов (Тернера, Каллмана) до приобретенных заболеваний (пролактинома, нервная анорексия), при этом этиология частично перекрывается для первичной и вторичной аменореи, т.е. одно и то же заболевание (например, крупная опухоль гипофиза, вызывающая гипопитуитаризм) может быть причиной как первичной, так и вторичной аменореи. Наиболее частыми причинами первичной аменореи (>60%) служат дисгенезия яичников и пороки развития матки (табл. 5.2).

Большая часть случаев вторичной аменореи связана с гиперпролактинемией (15-30%) (табл. 5.3), гиперандрогенией различного генеза, синдромом ПИЯ (10%).

Патогенез

При первичной аменорее нарушение может локализоваться на любом уровне репродуктивной системы (гипоталамус, гипофиз, яичники, матка, влагалище). Под вторичной аменореей подразумеваются нормальная матка и проходимые половые пути, а также работа яичников, обеспечивавшая в прошлом достаточную эстрогенизацию для появления менструального цикла.

Эпидемиология

Распространенность первичной аменореи составляет 0,5-1,2%, вторичной - около 5%. Распространенность синдрома Тернера - 1 случай на 2500 девочек, ПИЯ - 0,1% женщин моложе 30 лет и 1% женщин моложе 40 лет. В структуре ПИЯ 60% приходится на генетические нарушения (ломкая X-хромосома, мутация гена рецептора ФСГ или ЛГ), 20% - на аутоиммунный оофорит.

Таблица 5.2. Некоторые заболевания, протекающие с первичной аменореей

Заболевание	Матка	ФСГ	Пролактин	Тестостерон	Каротики	Комментарии
Синдром Тернера	+	↑	N	N	45X0 (но- может мо- заицизм)	Типичны низкорослость, крыловидные кожные складки на шее, искривление позвоночника, гипоплазия матки и яичников. Лечение: заместительная терапия эстрогенами, в ряде случаев торможением роста
Дисгенезия гонад	+	↑	N	N	46XX, 46XY	Существуют многочисленные варианты нарушения развития гонад (чистая агенезия гонад, синдром рудиментарных яичек, истинный гермафродитизм и др.)
Нечувствительность к андрогенам (синдром тестикулярной феминизации)	=	N	N	↑↑↑	46XY	Органы яичники вследствие дефекта связывающего домена андрогеновых рецепторов не чувствительны к андрогенам. Формируется нормальный женский фенотип; матка и яичники отсутствуют, в тазу или паховых каналах — рудиментарные яички
Синдром Калмана	+	↓	N	N	46XX, 46XY	Сочетание гипогонадотропного гипонадизма (дефицит гонадотропин-рилизинг-гормона) с гипо- или аносмией

Применяется: +/- - есть/нет (присутствует/отсутствует); ↑, ↓ - повышение/понижение уровня гормона.

Таблица 5.3. Некоторые заболевания, протекающие со вторичной аменореей

Заболевание	Гормональные сдвиги	Комментарии
Синдром преждевременного истощения яичников	ФСГ↑, эстрадиол↓, пролактин N, андрогены N	60% — хромосомные аномалии (ломкая X-хромосома), мутация β-субъединицы ФСГ); 20% — аутоиммунный оофорит. Лечение: заместительная терапия эстрогенами в комбинации с прогестинами
Дефицит массы тела (в том числе нервная анорексия) с ИМТ <15–17 кг/м ²	ФСГ↓ или N, эстрадиол↓ или N, пролактин N, андрогены N	Критическое уменьшение объема жировой клетчатки, где происходит обмен эстрогенов и андрогенов приводит к подавлению пульсаторной продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (см. раздел 11.4)
Гипофизарная недостаточность	ФСГ↓, ЛГ↓, эстрадиол↓, пролактин↑ или N	Дефицит гонадотропинов (см. раздел 2.6)
Гиперпролактинемия	Пролактин↑, ФСГ↓ или N, эстрадиол↓ или N	Подавление продукции гонадотропинов и эстрадиола (см. раздел 2.4)
Синдром поликистозных яичников	Пролактин N, ФСГ N, эстрадиол N, андрогены↑↑	Гиперандрогения яичникового генеза

Клинические проявления

- Отсутствие менструаций, бесплодие. Последнее определяется как ненаступление беременности на протяжении одного года регулярной половой жизни (в среднем 2 раза в неделю) без контрацепции. Вероятность спонтанного наступления беременности при ПИЯ составляет 5%.
- Симптомы, обусловленные дефицитом эстрогенов, при первичной аменорее отсутствуют и встречаются у 75% женщин со вторичной аменореей. К ним относятся приливы жара, ночная потливость, перепады настроения, диспареуния, снижение либидо.
- Специфические проявления отдельных заболеваний, приведших к аменорее (характерный внешний вид при синдроме Тернера, галакторея при гиперпролактинемии, гирсутизм и т.д.).

Диагностика

- Гормональное исследование (рис. 5.3). Диагноз первичного гипогонадизма подтверждается двукратным выявлением повышенного уровня ФСГ (>40 мЕд/л). Кроме того, при этом повышен уровень ЛГ и снижен уровень эстрадиола. Для вторичного гипогонадизма характерен низкий уровень гонадотропинов и эстрадиола. Всем пациенткам со вторичной аменореей показано определение уровня пролактина и ТТГ, по показаниям - ДЭА, тестостерона и 17-гидроксипрогестерона.
- Кариотипирование показано всем женщинам с первичной аменореей.
- УЗИ малого таза и гинекологическое обследование.

- При ПИЯ показан скрининг сопутствующих аутоиммунных заболеваний, в первую очередь определение уровня ТТГ.
- Диагностика осложнений гипогонадизма, к которым относятся остеопороз (костная денситометрия), урогенитальные нарушения.
- По показаниям - МРТ гипофиза (гиперпролактинемия, гормонально-неактивные аденомы).

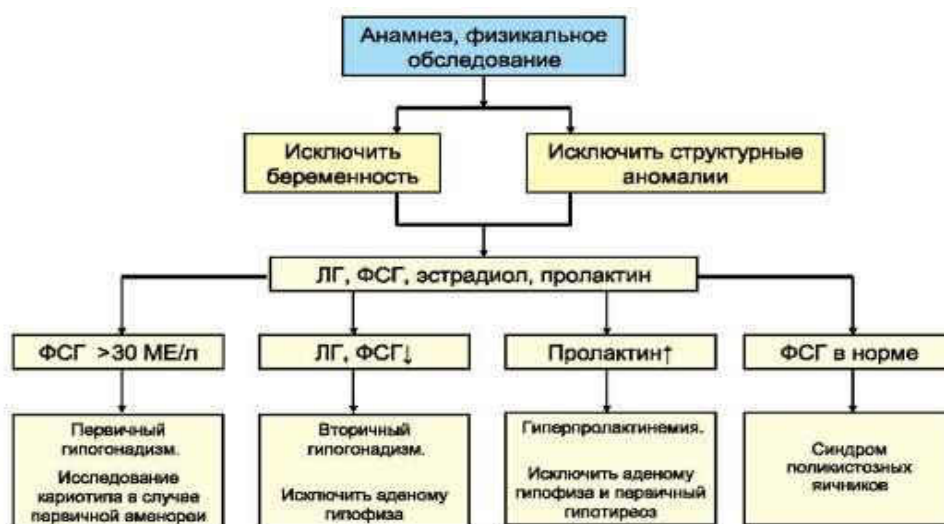


Рис. 5.3. Алгоритм обследования женщин с аменореей

Дифференциальная диагностика

Проводится с многочисленными заболеваниями, приводящими к аменорее.

Лечение

- Заместительная терапия эстрогенами (за исключением случаев отсутствия матки - в комбинации с гестагенами) показана при первичном и вторичном гипогонадизме. Она проводится минимум до возраста, соответствующего естественному наступлению менопаузы (около 50 лет).
- Специфическая терапия заболеваний, обусловивших аменорею (дофаминомиметики при гиперпролактинемии, хирургическое лечение при гормонально-неактивных аденомах гипофиза, антиандрогенная терапия и т.д.).
- При выявлении Y-хромосомы (синдром тестикулярной феминизации) показана двусторонняя гонадэктомия с целью предупреждения развития гонадобластомы.
- Лечение осложнений гипогонадизма (остеопороз, урогенитальные расстройства).

- Вспомогательные репродуктивные технологии (экстракорпоральное оплодотворение) при многих заболеваниях, протекающих с первичной и вторичной аменореей, позволяют планировать беременность.

Прогноз

Зависит от заболевания, приведшего к аменорее. Смертность среди женщин с гипогонадизмом различного генеза существенно выше, чем в общей популяции. Дефицит эстрогенов сопровождается повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза

5.4. ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ СИНДРОМ

Постменопаузальный (климактерический) период - физиологический период жизни, обусловленный возрастными инволютивными изменениями репродуктивной системы. В нем выделяют следующие этапы: пременопауза - период, предшествующий менопаузе (около 2-5 лет), менопауза - последнее менструальное кровотечение (констатируется через 1 год после полного прекращения менструаций), постменопауза - период жизни, наступающий спустя год после менопаузы (табл. 5.4).

Этиология и патогенез

Одной из возможных причин снижения функции яичников в пременопаузе бывает уменьшение количества рецепторов к гонадотропинам, в результате чего происходит постепенное снижение продукции эстрадиола, прогестерона, андростендиона и тестостерона; яичники уменьшаются в 2-3 раза. Выпадение трофических эффектов эстрадиола на мочеполовую систему и кости приводит к развитию осложнений, к которым относится атрофический вагинит, мочепузырные расстройства и остеопороз. С наступлением менопаузы развиваются атерогенные изменения липидного спектра, способствующие развитию атеросклероза.

Таблица 5.4. Климактерический синдром

Этиология и патогенез	Снижение продукции яичниками эстрадиола, прогестерона и андрогенов
Эпидемиология	Менопауза, как правило, наступает в возрасте 45–55 лет
Основные клинические проявления	Нарушение менструального цикла Приливы жара (у 40% женщин) Мочепузырные расстройства (50%) Сексуальные расстройства Эмоциональные расстройства Остеопороз Дислипидемия с прогрессированием атеросклероза Деменция
Диагностика	Прекращение менструаций в возрасте около 50 лет; ФСТ 1. При планировании терапии эстрогенами: маммография, УЗИ малого таза, мазок из шейки матки на атипию, оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбозмобических осложнений
Дифференциальная диагностика	Другие причины урогенитальных расстройств, остеопороза, приливов, эмоциональных расстройств
Лечение	Может назначаться заместительная терапия препаратами эстрогена, симптоматическая терапия
Прогноз	Заместительная терапия эстрогенами купирует вегетативные симптомы (приливы, потливость), урогенитальные симптомы (недержание мочи, сухость влагалища), снижает риск переломов костей, болезни Альцгеймера, рака толстой и прямой кишки; несколько увеличивает риск рака молочной железы и тромбозмобий

Эпидемиология

Как правило, менопауза наступает в возрасте 45-55 лет (чаще в 50-52 года). У курящих менопауза наступает в среднем на 2 года раньше.

Клинические проявления

- Нарушения менструального цикла у 90% женщин начинаются уже примерно за 4 года до менопаузы.
- Приливы жара (у 40% женщин) часто сочетаются с повышенной потливостью и покраснением кожи; в большинстве случаев заканчиваются спустя 5 лет после менопаузы.
- Мочепузырные расстройства (50%) вследствие атрофии уретры и шейки мочевого пузыря проявляются недержанием мочи (при кашле, смехе, быстрой ходьбе), частыми циститами и пиелонефритами.
- Сексуальные расстройства (40%): снижение либидо, сухость влагалища, диспареуния.
- Эмоциональные расстройства (25-50%): раздражительность, перепады настроения, депрессия, фобии.
- Остеопороз, сопровождающийся повышенным риском переломов костей.

- Осложнения атеросклероза, в первую очередь ИБС.
- Деменция; у женщин болезнь Альцгеймера развивается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, и в ее патогенезе придается значение дефициту эстрогенов.
- Атеросклероз и ишемическая болезнь сердца в 2-3 раза чаще встречаются в постменопаузе, чем в пременопаузе.

Диагностика

Прекращение менструаций у женщин в возрасте около 50 лет само по себе свидетельствует о наступлении менопаузы. В ряде случаев факт ее наступления нужно подтверждать при гормональном исследовании, которое выявляет повышенный уровень ФСГ. Степень повышения уровня ФСГ не коррелирует с выраженностью постменопаузальных симптомов и осложнений. Если женщине планируется назначение заместительной гормональной терапии эстрогенами, предварительно необходимо провести следующие обследования: маммография, УЗИ малого таза, мазок из шейки матки на атипию, оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений.

Дифференциальная диагностика

Другие причины урогенитальных заболеваний, остеопороза, приливов, эмоциональных расстройств.

Лечение

Заместительная терапия эстрогенами может назначаться с целью купирования симптомов (приливы, урогенитальные симптомы, атрофический вагинит), а также с целью предотвращения отдаленных осложнений, характерных для климактерического синдрома (остеопороз, атрофия влагалища). Эстрогены (при наличии матки - в комбинации с прогестинами) могут назначаться в виде таблеток, кожных пластырей и вагинальных свечей. При помощи эстрогенов обычно достаточно легко купируются такие симптомы, как приливы, сухость влагалища и урогенитальные расстройства. В то же время единое мнение о целесообразности длительной заместительной терапии эстрогенами в постменопаузе отсутствует. Обычно ее рекомендуется продолжать около 5 лет. Противопоказания к заместительной гормональной терапии: вагинальные кровотечения, тромбоз глубоких вен, рак эндометрия и молочной железы; относительные противопоказания: рак эндометрия в отдаленном анамнезе, семейный анамнез тромбоэмболий, ИБС, тяжелые заболевания печени, гипертриглицеридемия. В качестве альтернативы эстрогенам и при противопоказаниях для купирования выраженных постменопаузальных симптомов может назначаться симптоматическая терапия. При вазомоторных симптомах: пароксетин, флуоксетин, габапентин; при урогенитальных

симптомах - вагинальные лубриканты. Выраженные депрессивные расстройства и остеопороз (см. раздел 8.6). требуют самостоятельного лечения.

Прогноз

Заместительная терапия эстрогенами в постменопаузе позволяет снизить риск переломов костей на 30-50%, болезни Альцгеймера, а также рака толстой и прямой кишки на 20%. Существуют данные о некотором повышении риска рака молочной железы, образования желчных камней (в 2 раза) и тромбозов (в 3 раза). Данные об изменении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений противоречивы.

5.5. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) - гетерогенный клинический синдром, характеризующийся гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией (табл. 5.5). Впервые СПЯ описан Д. Штейном и Д. Левенталем в 1935 г. Под гиперандрогенией подразумевается реакция сально-волосяного комплекса кожи на эффекты андрогенов. Эта реакция включает избыточный рост волос на андрогензависимых зонах (гирсутизм), акне и избыточное выпадение волос по мужскому типу (андрогенная алопеция). Клинические признаки гиперандрогении еще *не свидетельствуют о том, что у пациентки есть избыточная продукция андрогенов надпочечниками или яичниками*, они могут развиваться вследствие особенностей или изменения чувствительности органов-мишеней к андрогенам. Чувствительность кожи и других органов-мишеней к андрогенам во многом определяется индивидуальными и этническими особенностями. Значительный избыток андрогенов в женском организме клинически проявляется вирилизацией: сочетанием гиперандрогении с облысением по мужскому типу, понижением голоса, гипертрофией скелетной мускулатуры и, что наиболее специфично, - клиторомегалией. Истинная вирилизация обычно свидетельствует о выраженном избытке андрогенов (вирилизирующие опухоли яичников или надпочечников, текоматоз яичников). СПЯ - не только репродуктивное, но и метаболическое расстройство.

Таблица 5.5. Синдром поликистозных яичников

Этиология	Генетическая предрасположенность, возможно одновременно к СПЯ, к нарушению толерантности к углеводам и ожирению
Патогенез	Гиперпродукция андрогенов яичниками Увеличение продукции ЛГ, который способствует повышению выработки андрогенов клетками теки и их гиперплазии Ожирение, гиперинсулинемия, стимуляция инсулином в присутствии ЛГ продукции андрогенов; снижение уровня ГСПГ Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию мелких фолликулярных кист и кистозной атрезии фолликулов
Эпидемиология	До 95% случаев гирсутизма связано с СПЯ Распространенность СПЯ в популяции — 8–20%
Основные клинические проявления	Олиго- или аменорея (70%) Бесплодие (30%) Гирсутизм (60%) и другие проявления андрогенной дерматопатии: жирная себорея, угревая сыпь, андрогенная алопеция Ожирение (40%)
Диагностика	Тестостерон ↑, ЛГ ↑, ЛГ/ФСГ ↑, ГСПГ ↓ УЗИ: обнаружение более восьми фолликулярных кист диаметром менее 10 мм в сочетании с увеличением объема овариальной стромы, гиперплазия эндометрия Исключение других причин гиперандрогении и гирсутизма
Дифференциальная диагностика	Андрогенпродуцирующие опухоли яичников и надпочечников Врожденная дисфункция коры надпочечников Гиперпролактинемия (умеренное повышение пролактина у 30% пациенток с СПЯ) Идиопатический гирсутизм
Лечение	Снижение веса (лечение ожирения) Метформин (по 1–2 г/сут) Оральные контрацептивы, ципротерона ацетат, дроспиренон, спиронолактон, флутамид, финастерид Лечение бесплодия (кломифен, препараты гонадотропинов, хирургическое лечение, ЭКО)
Прогноз	При отсутствии лечения гирсутизм прогрессирует вплоть до менопаузы, у 15% пациенток в дальнейшем диагностируется сахарный диабет 2 типа. Повышен риск рака эндометрия

Этиология

Большое значение имеет генетическая предрасположенность; предполагается полигенный характер наследования. Среди генов-кандидатов рассматриваются гены, участвующие в биосинтезе инсулина и стероидных гормонов: *INS*, *VNTR*, *CYP11* и др. Вероятно, генетическая предрасположенность к СПЯ сходна с таковой для сахарного диабета 2 типа (СД-2) и ожирения (см. раздел 7.6). Семейный анамнез большинства пациенток с СПЯ отягощен ожирением, СД-2 и другими компонентами так называемого метаболического синдрома (см. раздел 11.2). СПЯ в семейном анамнезе удастся выявить у 50% пациенток.

Патогенез

- В основе патогенеза лежит гиперпродукция андрогенов яичниками; наряду с этим в избыточных количествах могут продуцироваться и надпочечниковые андрогены (25% случаев). Причина нарушения функции яичников не вполне понятна. Так, описано нарушение активности фермента P450c17a, но, вероятно, это не первичный дефект, а маркёр повышения стероидпродуцирующей активности яичника.
- При СПЯ определяется повышение частоты и амплитуды продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) в результате чего повышается выработка ЛГ; вероятно, это следствие ановуляции и низкого уровня прогестерона. Избыток ЛГ способствует повышению продукции андрогенов клетками теки и их гиперплазии.
- У большинства пациенток с СПЯ есть ожирение, а в 70% случаев выявляют инсулинорезистентность и гиперинсулинемию. Рецепторы инсулина и ИФР-1 обнаруживаются в строме яичника, при этом инсулин в присутствии ЛГ может стимулировать продукцию андрогенов. Кроме того, инсулин способствует снижению уровня ГСПГ, что усугубляет гиперандрогению, так как способствует увеличению уровня свободных фракций андрогенов и эстрогенов (рис. 5.4). По данным длительных наблюдений пациенток с СПЯ, у 30-35% из них в дальнейшем развивается нарушение толерантности к углеводам, а у 7-10% - СД-2.
- Гиперандрогения препятствует нормальному росту фолликулов и способствует формированию мелких фолликулярных кист и кистозной атрезии фолликулов (поликистоз). При СПЯ происходит 3-6-кратное увеличение размеров яичников; у большинства пациенток выявляют склерозирование и значительное утолщение белочной оболочки.

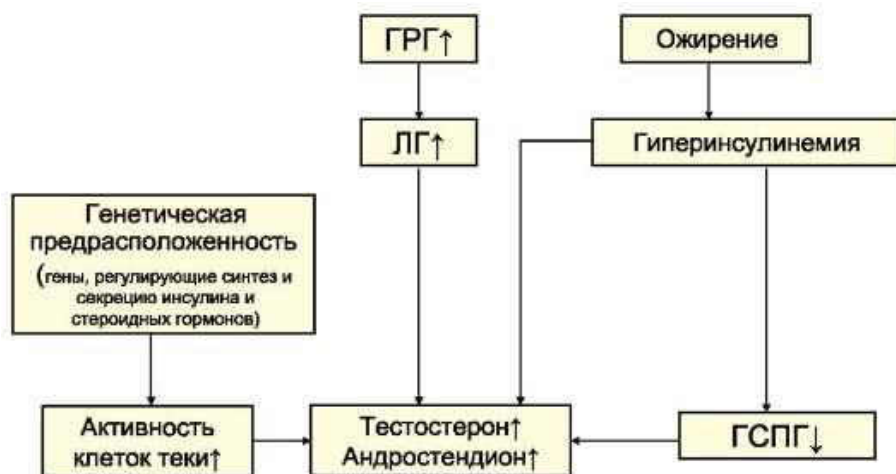


Рис. 5.4. Патогенез синдрома поликистозных яичников

Эпидемиология

СПЯ - одна из самых частых эндокринопатий у женщин репродуктивного возраста. До 95% случаев гирсутизма у женщин связано с СПЯ. Распространенность СПЯ в популяции варьирует

от 5-10%, если для диагностики использовать только данные клинической картины, и до 20% - если использовать данные УЗИ. У девушек в возрасте 20-30 лет с тяжелыми хроническими акне СПЯ выявляют в 40% случаев.

Клинические проявления

- Клиническая картина значительно варьирует; заболевание, как правило, начинается в молодом возрасте, по времени совпадает с менархе, началом половой жизни, беременностью, значительной прибавкой массы тела.
- Олигоили аменорея (70%) - следствие ановуляции. Обычно появляются задержки цикла до 3-6 мес, выделения становятся скудными; встречаются дисфункциональные маточные кровотечения.
- Бесплодие (30%) - как следствие хронической ановуляции. На СПЯ приходится 75% случаев ановуляторного бесплодия.
- Гирсутизм (60%) и другие проявления андрогенной дерматии: жирная себорея, акне (25%), андрогенная алопеция. Гирсутизм необходимо отличать от гипертрихоза - избыточного оволосения независимого от андрогензависимых зон. Из других проявлений вирильного синдрома при СПЯ у 40% пациенток при гинекологическом осмотре обнаруживается гипертрофия клитора.
- Ожирение (40%); при утяжелении ожирения происходит усугубление выраженности других симптомов, поскольку усиление инсулинорезистентности способствует повышению уровня андрогенов. У 1-3% женщин с СПЯ в сочетании с инсулинорезистентностью встречается черный акантоз (*acantosis nigricans*).

Диагностика

Диагностика СПЯ базируется на следующих трех критериях:

- олигоменорея;
- клинические и/или биохимические признаки гиперандрогении;
- поликистозные изменения яичников по данным УЗИ.

Диагноз устанавливается при наличии как минимум двух критериев из трех при обязательном исключении других заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией и поликистозом яичников.

Гормональное исследование, цель которого - диагностика гиперпродукции андрогенов и исключение других заболеваний, проявляющихся гирсутизмом и поликистозом яичников,

подразумевает определение уровня тестостерона, ЛГ, ФСГ, ГСПГ, ДЭА-С, 17-гидроксипрогестерона (для исключения ВДКН), пролактина (для исключения гиперпролактинемии) и ТТГ (для исключения гипотиреоза).

- Уровень тестостерона чаще умеренно повышен, но у многих женщин с СПЯ остается в пределах нормы и редко коррелирует с выраженностью гирсутизма. Основные сложности связаны с отсутствием стандартизованных методов определения тестостерона в настоящее время, как и общепринятых критериев гипертестостеронемии у женщин.
- Уровень ЛГ повышен у 50-70% женщин, при этом характерно увеличение соотношения ЛГ/ФСГ (>3).
- Уровень ГСПГ снижен у 50% женщин.
- Ультразвуковым критерием СПЯ служит обнаружение при УЗИ малого таза более восьми фолликулярных кист диаметром менее 10 мм в сочетании с увеличением объема овариальной стромы (рис. 5.5). Кроме того, как правило, обнаруживается гиперплазия эндометрия (толщина >10 мм). Специфичность поликистозных изменений яичников, выявляемых при УЗИ, достаточно невысока, поскольку такие изменения наблюдаются у 25% здоровых женщин.
- С целью диагностики сахарного диабета или нарушения толерантности к углеводам необходимо определение уровня гликемии и, при необходимости, проведение орального глюкозотолерантного теста (при установленном диагнозе СПЯ 1 раз в 1-2 года).



Рис. 5.5. Увеличение яичника, большое количество эхонегативных включений. Синдром поликистозных яичников. Трансвагинальная эхограмма

Дифференциальная диагностика

- Андрогенпродуцирующие опухоли яичников - достаточно редкое заболевание. Для них характерны быстро прогрессирующий и тяжелый гирсутизм, вирилизация и значительное повышение уровня тестостерона (>5-10 нмоль/л). Для крайне редко встречающихся андрогенпродуцирующих опухолей надпочечников характерны аналогичные симптомы в сочетании со значительным повышением уровня ДЭА и андростендиона.
- Для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников (см. раздел 4.6) проводится определение уровня 17-гидроксипрогестерона и ДЭА, при необходимости - проба с ¹⁻²⁴АКТГ. У женщин с гирсутизмом ВДКН выявляется только в 1% случаев.
- Гиперпролактинемия может первично обуславливать сходную клиническую картину (см. раздел 2.4), наряду с этим умеренное повышение уровня пролактина встречается у 30% пациенток с СПЯ.
- Идиопатический гирсутизм - состояние, при котором у женщин клинические признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне) определяются на фоне неизмененного менструального цикла и при отсутствии бесплодия.
- Бесплодие и нарушение менструальной функции другого генеза.

Лечение

Цели лечения СПЯ

- Коррекция косметических проблем, связанных с гиперандрогенией (гирсутизм, акне, себорейный дерматит).
- Нормализация репродуктивной функции (коррекция нарушений менструального цикла, лечение бесплодия).
- Предотвращение осложнений, связанных с метаболическим синдромом (дислипидемия, артериальная гипертензия, нарушение толерантности к углеводам, СД-2).

Методы лечения СПЯ

- Снижение массы тела (см. раздел 7.6) при СПЯ - лечение первой линии. Зачастую нормализация менструальной и овуляторной функции, а также регресс гирсутизма происходят за счет одной только нормализации массы тела. Иногда это происходит при снижении массы тела всего на 5-10%.

- Среди сенситайзеров инсулина свою эффективность показал метформин (см. раздел 7.6). Назначение препарата (по 1-2 г/сут) целесообразно при клинических и лабораторных данных, свидетельствующих об инсулинорезистентности, при этом следует помнить, что метформин противопоказан при беременности.

- Антиандрогенная терапия.

- Оральные контрацептивы. Их эстрогенный компонент подавляет продукцию андрогенов в яичнике и приводит к повышению уровня ГСПГ, а гестагенный - подавляет продукцию ЛГ. Чаще всего назначается фиксированная комбинация этинилэстрадиола с ципротероном ацетатом или дроспиреноном, которые обладают антиандрогенной активностью.

- Ципротерона ацетат - блокатор андрогеновых рецепторов (по 25-100 мг во второй фазе цикла, как правило, в комбинации с эстрогенами). Дроспиренон - прогестин, близкий по структуре к спиронолактону и обладающий антиандрогенной и антиминералокортикоидной активностью; назначается в комбинации с эстрогенами (3 мг).

- Спиринолактон, обладающий слабой антиандрогенной активностью, может назначаться в дозе 50-200 мг/сут.

- Флутамид (по 125 мг/сут) обладает выраженной антиандрогенной активностью, но из-за возможных тяжелых побочных эффектов для лечения СПЯ используется редко.

- Финастерид (по 5 мг/сут) - ингибитор 5 α -редуктазы.

- Лечение бесплодия.

- Кломифена цитрат (по 25-150 мг с 5-го дня менструального цикла в течение 5 дней) снижает влияние эстрогенов на гипофиз и способствует повышению продукции ФСГ. Овуляция на фоне терапии кломифеном развивается у 80% пациенток, беременность - у 65%.

- Препараты гонадотропинов (рекомбинантный человеческий ФСГ) используется при неэффективности кломифена. Овуляции удается достичь в 94% случаев, беременность после нескольких курсов введения препарата наступает в 40% случаев.

- Хирургическое лечение подразумевает лапароскопическую диатермию или лазерный дреллинг. В прошлом хирургическое лечение чаще всего заключалось в открытой секторальной резекции яичников. Механизм временного восстановления овуляторной функции в результате таких операций не вполне понятен. Овуляция после операции восстанавливается у 90% женщин, беременность в ближайшие 8 мес наступает у 80% женщин.

- Экстракорпоральное оплодотворение.

Прогноз

Развивающийся при СПЯ гирсутизм при отсутствии лечения постепенно прогрессирует вплоть до менопаузального возраста, после чего начинает спонтанно разрешаться. У 15% женщин с СПЯ в дальнейшем развиваются СД-2; с повышенной частотой развиваются АГ и дислипидемия. По некоторым данным, у женщин с СПЯ вследствие хронической гиперстимуляции эндометрия на фоне ановуляции в 2-4 раза повышен риск развития рака эндометрия.

Глава 6. Репродуктивная эндокринология мужского пола

6.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ МУЖСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Яички - парные органы длиной 36-55 мм, шириной 21-32 мм; масса каждого составляет около 20 г. Из-за расположения в мошонке яички имеют температуру на 2,0-2,5 °С ниже температуры в брюшной полости, что необходимо для нормального сперматогенеза. Яичко состоит из 250 пирамидальных долек, разделенных фиброзными перегородками. В каждой дольке яичка находятся извитые и прямые семенные канальцы, которые переходят в более крупные выносящие канальцы. Семенные канальцы выстилает эпителиальный сперматогенный слой с клетками Сертоли. Между канальцами находится интерстициальная ткань с клетками Лейдига (рис. 6.1). Длина семенных канальцев может достигать 70 см.

Яички одновременно выполняют двойную функцию: репродуктивную и эндокринную. Место синтеза тестостерона - клетки Лейдига. Репродуктивная функция яичка заключается в образовании сперматозоидов. Сперматогенез происходит в извитых семенных канальцах паренхимы яичка, составляющих более 85% его объема. Эндокринная функция заключается в продукции мужских половых гормонов (андрогенов). Основной среди них - тестостерон, действующий практически на все ткани организма. Его основные эффекты:

- дифференцировка и стимуляция развития наружных и внутренних половых органов и гипоталамо-гипофизарной системы по мужскому типу;
- стимуляция роста волос на лице, лобке, в подмышечных впадинах;
- стимуляция линейного роста тела, задержка азота и стимуляция развития мускулатуры, индукция увеличения гортани и утолщения голосовых связок;
- стимуляция эритропоэза и андройдного распределения подкожной жировой клетчатки;
- активация сперматогенеза совместно с ФСГ;

- обеспечение формирования мужской психики и сексуальности.

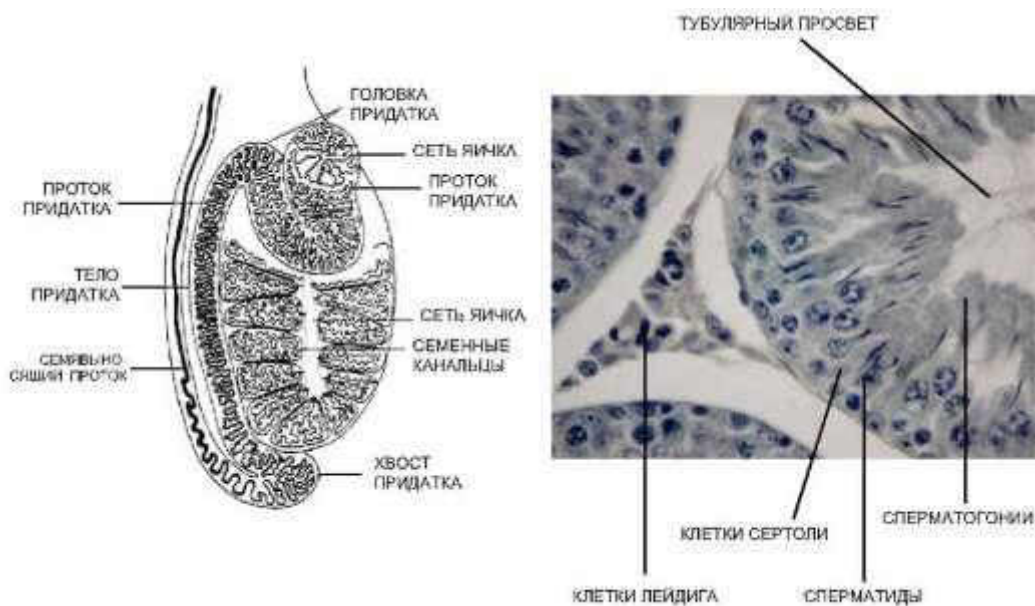


Рис. 6.1. Строение яичка

Тестостерон секретируется не постоянно, а эпизодически, что служит одной из причин значительных колебаний его уровня в крови. Максимальная секреция происходит между 02.00-06.00 ч, а минимальная - после 13.00 ч. Только 2% тестостерона циркулирует в свободном виде, 30% его связано с ГСПГ, 68% - с альбумином и другими белками.

Тестостерон проникает в клетки-мишени путем пассивной диффузии. Это основной андроген, определяемый в клетках головного мозга, гипофиза, почек и других органов. В остальных тканях тестостерон с помощью фермента 5 α -редуктазы превращается в более активный дигидротестостерон. В клетках тестостерон и дигидротестостерон связываются с андрогеновыми рецепторами, а образовавшийся рецепторно-стероидный комплекс переносится в ядро и связывается со специфическими участками ДНК, что приводит к изменению экспрессии различных генов. Тестостерон метаболизируется в печени в относительно неактивные сульфаты и глюкурониды, которые экскретируются с мочой и желчью.

Деятельность яичек регулируется гипоталамо-гипофизарной системой. Гонадотропин-рилизинг-гормон (ГРГ), вырабатываемый гипоталамусом, стимулирует продукцию гонадотропинов гипофиза. У мужчин функционирует постоянный тонический центр секреции ГРГ в отличие от женщин, у которых его секреция циклична. Такая половая дифференцировка гипоталамуса происходит во внутриутробном периоде под влиянием вырабатываемого эмбриональными яичками тестостерона.

ФСГ активно влияет на сперматогенез, стимулирует эпителий канальцев яичка. ЛГ у мужчин инициирует развитие и созревание интерстициальных клеток и влияет на синтез тестостерона клетками Лейдига. Стимуляция ЛГ клеток Лейдига важна на ранних этапах сперматогенеза,

когда необходимо высокое содержание тестостерона в яичке. Для созревания сперматозоидов необходим ФСГ. Клетки Сертоли также обладают эндокринной функцией и продуцируют ингибин, который, как и тестостерон, подавляет продукцию ФСГ гипофизом (рис. 6.2).

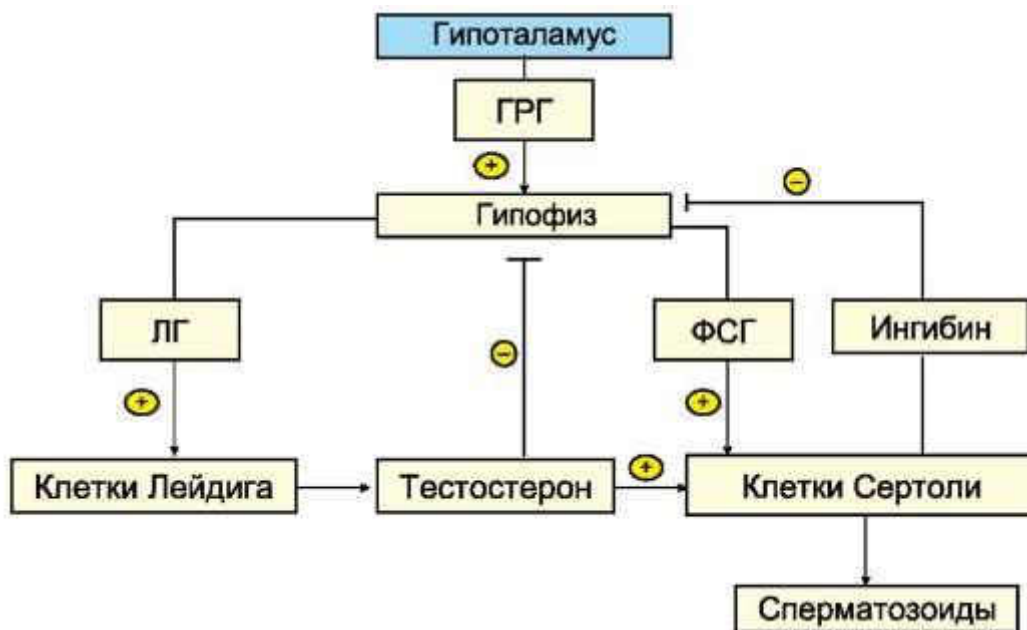


Рис. 6.2. Регуляция сперматогенеза

Полностью процесс сперматогенеза занимает примерно 74 дня, после чего на протяжении 12-21 дня сперма транспортируется через придаток яичка.

6.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ В АНДРОЛОГИИ

6.2.1. Физикальные методы

Обследование больных с нарушениями функции яичек состоит из общего обследования и осмотра половых органов. Общее обследование включает выявление характерных признаков развития скелета, мышечной системы, жировой клетчатки. Очень важен характер развития вторичных половых признаков. При осмотре половых органов обращают внимание на строение наружных половых органов, величину полового члена, место выхода уретры (гипоспадия или эписпадия), складчатость и пигментацию мошонки, степень ее отвисания, характер оволосения лобка. Пальпацию яичек следует проводить теплыми руками, чтобы не было ускользания яичка. При этом определяют размер яичек, обращают внимание на их консистенцию (плотность), характер поверхности, состояние придатка.

6.2.2. Лабораторные методы

При определении содержания тестостерона в крови необходимо учитывать, что утром его уровень примерно на 30% выше, чем вечером. Нормальный уровень тестостерона у здорового мужчины в первой половине дня составляет 12-40 нмоль/л. Уровень общего тестостерона менее

10 нмоль/л обычно свидетельствует о дефиците гормона; пограничные данные требуют уточнения. Поскольку только 2% тестостерона циркулирует в свободном виде, определение уровня свободного тестостерона в рутинной клинической практике слишком сложно. В связи с этим при интерпретации определения уровня тестостерона в сомнительных ситуациях следует брать в расчет содержание в сыворотке крови основного белка, связывающего гормон - ГСПГ. У мужчин его уровень в норме составляет 18-50 нмоль/л и меняется при различных заболеваниях и состояниях (табл. 6.1).

Таблица 6.1. Факторы, влияющие на уровень ГСПГ

Повышение уровня ГСПГ	Снижение уровня ГСПГ
Дефицит андрогенов	Гиперинсулинемия
Дефицит гормона роста	Ожирение
Пожилой возраст	Акромегалия
Тиреотоксикоз	Терапия андрогенами
Гиперэстрогения	Гипотиреоз
Цирроз печени	Синдром Кушинга, терапия глюкокортикоидами
	Нефротический синдром

Кроме того, для диагностики вариантов гипогонадизма проводится определение базальных уровней ЛГ и ФСГ. В отдельных случаях с этой целью проводятся стимуляционные пробы. В пробе с ХГ оценивается стимулированный уровень тестостерона, который в норме примерно в 2 раза превышает базальный. Для дифференциальной диагностики вторичного (гипофизарного) с третичным (гипоталамическим) гипогонадизмом используется проба с ГРГ, после введения которого при третичном гипогонадизме происходит повышение уровня ФСГ и ЛГ.

С целью диагностики мужского бесплодия проводится исследование эякулята, который получается при помощи мастурбации. Анализ эякулята следует проводить после не менее 2 и не более 7-дневного полового воздержания (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Нормальные показатели спермограммы

Параметр	Значение
Объем	2 мл и более
Концентрация сперматозоидов	20 млн/мл и более
Активно подвижные сперматозоиды	>25%
Малоподвижные сперматозоиды	>25%
Сперматозоиды с неуступательным движением	2%
Живые сперматозоиды	50% и более
Лейкоциты	До 1 млн/мл
Нормальные сперматозоиды	>50%
Из них с нормальной морфологией головки	>30%

Возможны следующие основные варианты изменения спермограммы:

- олигоспермия - снижение объема эякулята менее 2 мл;

- олигозооспермия - уменьшение количества сперматозоидов в эякуляте;
- азооспермия - в эякуляте отсутствуют сперматозоиды;
- астенозооспермия - снижение подвижности сперматозоидов;
- тератозооспермия - в эякуляте более 50% патологических сперматозоидов;
- некрозооспермия - в эякуляте более 50% мертвых сперматозоидов.

6.2.3. Инструментальные методы

Основной метод - УЗИ яичек для точного определения их объема. До пубертатного возраста длина яичек примерно 20 мм, а объем 2 мл. В период полового созревания яички увеличиваются и к 16-летнему возрасту достигают максимальных размеров: объем яичка в среднем равен 12-25 мл.

6.3. МУЖСКОЙ ГИПОГОНАДИЗМ

Гипогонадизм у мужчин - патологическое состояние, обусловленное уменьшением уровня андрогенов в организме или снижением чувствительности к ним, которое может приводить к недоразвитию половых органов, вторичных половых признаков и бесплодию (табл. 6.3). Выделяют первичный гипогонадизм, вызванный нарушением функции самих половых желез, и вторичный гипогонадизм, возникший в результате снижения секреции гонадотропинов. Первичный гипогонадизм сопровождается гиперсекрецией гонадотропных гормонов и называется гипергонадотропным гипогонадизмом. При вторичном гипогонадизме снижается секреция гонадотропных гормонов - гипогонадотропный гипогонадизм. Реже встречается нормогонадотропный гипогонадизм, который характеризуется низкой продукцией тестостерона при нормальном уровне гонадотропинов. Кроме того, гипогонадизм может быть *врожденным* и *приобретенным*.

Таблица 6.3. Мужской гипогонадизм

Этиология	<i>Первичный гипогонадизм:</i> синдром Клайнфельтера, крипторхизм, орхит, химиотерапия опухолей, тяжелые системные заболевания и т.д. <i>Вторичный гипогонадизм:</i> синдром Кальмана, фертильных евнухов, гипофизарная недостаточность (опухоль гипофиза) и т.д. <i>Нормогонадотропный гипогонадизм:</i> выраженное ожирение
Патогенез	Дефицит тестостерона сопровождается недоразвитием или нарушением функции андрогензависимых органов и тканей
Эпидемиология	Распространенность синдрома Клайнфельтера составляет 1:500 новорожденных мальчиков. Распространенность приобретенного гипогонадизма среди взрослых мужчин, включая возрастной дефицит андрогенов, достигает 20%
Основные клинические проявления	При развитии <i>до начала пубертата:</i> евнухоидная высокорослость, отсутствие мутации голоса, отсутствие роста бороды и усов, инфантильный половой член (<5 см), мягкие маленькие яички (<5 мл), непигментированная нескладчатая мошонка, аспермия. При развитии <i>после пубертата</i> и у взрослых: замедление роста бороды и усов, снижение либидо, эректильная дисфункция, азооспермия, бесплодие, остеопороз, анемия, мягкие яички (<15 мл), ожирение по женскому типу
Диагностика	Тестостерон понижен; ЛГ и ФСГ повышены при первичном и понижены при вторичном гипогонадизме
Дифференциальная диагностика	Различные заболевания, приведшие к гипогонадизму
Лечение	Заместительная терапия препаратами тестостерона с учетом противопоказаний, реже препаратами ХГЧ
Прогноз	Зависит от заболевания, приведшего к гипогонадизму

Этиология и патогенез

Как первичный (табл. 6.4), так и вторичный (табл. 6.5) гипогонадизм может развиваться в силу многих причин, начиная от генетических синдромов и заканчивая внешними факторами, которые приводят к нарушению продукции тестостерона и/или гонадотропинов. Отдельно рассматривается проблема возрастного снижения продукции тестостерона (андропаузы), или синдром ЛОН (Late Onset Hypogonadism). Именно на пожилых мужчинах приходится большая часть пациентов, обследующихся на предмет дефицита тестостерона.

Таблица 6.4. Причины первичного гипогонадизма у мужчин

Заболевание (синдром)	Характеристика
Синдром Клайнфельтера	Картиотип 47 XXX или мозаицизм 46XY/47XXY. Характерны евнухоидизм, гинекомастия (в 20 раз повышен риск рака грудной железы), уменьшение яичек, азооспермия, нарушения интеллекта в 40% случаев
Синдром XX у мужчин	Клиническая картина аналогичная синдрому Клайнфельтера; распространенность — 1:10000 новорожденных; причина — транслокация X-Y с присутствием только части Y-хромосомы на X-хромосоме
Крипторхизм	Распространенность постпубертатного крипторхизма — 0,5% (у 10% новорожденных яички не опущены в мошонку); двусторонний — в 15% случаев; 75% мужчин с двусторонним крипторхизмом бесплодны; при интраабдоминальном крипторхизме 10%-ный риск рака яичка; лечение — орхидопексия, лучше до 18 мес жизни, обязательно — в возрасте 5 лет
Орхит	Развивается у 25% мужчин, переболевших свинкой, среди которых у 25–50% развивается первичный гипогонадизм. Аутоиммунный орхит может сопутствовать другим аутоиммунным заболеваниям
Химио- и радиотерапия	Для яичек токсичны цитотоксичные алкилирующие агенты; гипогонадизм развивается у 50% мужчин, получавших химиотерапию по поводу злокачественных опухолей. Перед ее назначением целесообразно криоконсервировать сперму
Лекарственные препараты, интоксикация	Сульфасалазин, колхицин, хронический алкоголизм
Тяжелые системные заболевания	Цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, хроническая анемия, целиакия, болезнь Крона, СПИД, ревматоидный артрит, ХОБЛ, кистозный фиброз, хроническая сердечная недостаточность

Таблица 6.5. Причины вторичного гипогонадизма у мужчин

Заболевание (синдром)	Характеристика
Синдром Кальмана	Дефицит ЛГ, ФСГ, тестостерона, в 75% азоосмия. Причина — дефицит ГРГ вследствие нарушения миграции ГРГ-продуцирующих нейронов в гипоталамус. В части случаев выявляется мутация гена <i>KAL</i> на хромосоме Xp22.3. Распространенность — 1:10 000 мальчиков (мужчины: женщины — 4:1). На фоне введения ГРГ происходит нормализация уровня гонадотропинов и тестостерона
Синдром фертильных евнухов (Паскуалини)	Частичный дефицит ГРГ, которого достаточно для поддержания сперматогенеза, но не хватает для нормальной вирилизации. Характерны евнухоидный фенотип, в ряде случаев — бесплодие
Синдром Прадера–Вилли	Выраженное ожирение, психическая ретардация. Обусловлен делецией части унаследованной от отца хромосомы 15q
Хронический прием ряда лекарственных препаратов	Глюкокортикоиды, анаболические стероиды, кокаин и другие наркотические вещества, препараты, вызывающие гиперпролактинемия (нейролептики, метоклопрамид, ряд антидепрессантов, зидовудин и др.)
Тяжелые системные заболевания	Инфаркт миокарда, сепсис, тяжелая травма головы, тяжелый стресс, анаболические стероиды
Гипофизарная недостаточность	При деструктивных процессах в гипоталамо-гипофизарной области (см. раздел 2.6) гонадотропная функция выпадает одной из первых. У детей чаще всего — краниофарингиома, у взрослых — пролактинома

Эпидемиология

Наиболее частой причиной врожденного гипогонадизма у мужчин бывает синдром Клайнфельтера, его распространенность - 1:500 новорожденных мальчиков. Значительно чаще встречается приобретенный гипогонадизм, распространенность которого среди мужчин достигает 20%, но этот показатель в существенной мере зависит от использованных критериев диагностики (нижняя граница нормы для уровня тестостерона) и обследованной популяции.

Клинические проявления

В первую очередь зависят от возраста, при котором развивается гипогонадизм (табл. 6.6). Среди общих симптомов гипогонадизма следует отметить снижение либидо и сексуальной активности, снижение мышечной массы, общую и мышечную слабость, депрессию, остеопороз, отсутствие эффекта от ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа [силденафил, варденафил (левитра[®]), тадалафил (сиалис[®])].

Таблица 6.6. Клинические проявления гипогонадизма в зависимости от периода его возникновения

Изменения	Возникновение гипогонадизма	
	Допубертатный период	Постпубертатный период
Кости	Евнухоидная высокорослость, остеопороз	Остеопороз
Гортань	Отсутствие мутации голоса	Без изменений
Оволосение	По женскому типу: горизонтальная граница пахового оволосения, отсутствие роста бороды, усов и волос на теле	Замедление роста или выпадение волос бороды и усов, в аксиллярной и паховой области, отсутствие андрогенной алопеции
Кожа	Сухая, бледная, отсутствие юношеских угрей	Атрофичная, бледная
Эритроцитоз	Анемия	Анемия
Мускулатура	Недоразвита	Атрофия, уменьшение силы
Жировая ткань	Отложение по женскому типу	Перераспределение по женскому типу
Сперматогенез	Не инициируется, бесплодие	Угасает, бесплодие
Эякулят	Чаше аспермия	Ухудшение параметров спермограммы
Либидо, потенция	Отсутствует	Ослабевает
Половой член	Инфантильный (длина <50 мм)	Без изменений
Яички	Мягкие, <5 мл	Мягкие, <15 мл
Мошонка	Не пигментирована, не выражена складчатость	Без изменений
Простата	Недоразвита	Атрофия

Диагностика

Алгоритм обследования пациента при подозрении на гипогонадизм представлен на рис. 6.3.

- Клиническая картина гипогонадизма (см. табл. 6.6) в сочетании со специфическими проявлениями заболевания, приведшего к гипогонадизму (наследственные синдромы, соматические заболевания и пр. (см. табл. 6.4, 6.5).
- Сниженный уровень тестостерона (см. раздел 6.2.2). Показания для определения уровня тестостерона:
 - опухоли и облучение области гипофиза, гипоталамо-гипофизарные заболевания;
 - назначение препаратов, влияющих на продукцию и метаболизм тестостерона (глюкокортикоиды, кетоконазол, опиоиды и др.);
 - потеря веса, ассоциированная с ВИЧ;
 - почечная недостаточность, хронический гемодиализ;
 - тяжелая ХОБЛ;
 - бесплодие;
 - остеопороз, переломы костей при незначительных травмах;
 - сахарный диабет 2 типа.
- Высокий уровень ЛГ и ФСГ при первичном гипогонадизме, низкий при вторичном.
- МРТ головного мозга показана при вторичном гипогонадизме, гиперпролактинемии (см. раздел 2.4) и других признаках гипофизарной патологии.



Рис. 6.3. Обследование пациента при мужском гипогонадизме

Дифференциальная диагностика

- Заболевания, приведшие к гипогонадизму.
- Гипогонадизм, не связанный с патологией яичек и нарушением продукции гонадотропинов: гиперпролактинемия, гиперпродукция эстрадиола (опухоли яичек, надпочечников, печени) и пр.

Лечение

Заместительная терапия препаратами андрогенов. При уровне общего тестостерона более 12 нмоль/л заместительная терапия обычно не требуется и чаще назначается, если уровень тестостерона менее 8 нмоль/л. При уровне тестостерона *между 8 и 12 нмоль/л* необходимо повторное определение уровня тестостерона и ГСПГ или определение уровня свободного тестостерона. Противопоказания к терапии андрогенами:

- рак грудной железы или простаты;
- выраженная доброкачественная гиперплазия простаты, пальпируемые узлы или уплотнение простаты;
- уровень простат-специфического антигена (ПСА) более 3 нг/мл без урологического обследования;
- эритроцитоз (гематокрит >50%), повышенная свертываемость;
- декомпенсированный синдром ночного апноэ;
- декомпенсированная сердечная недостаточность.

Перед планированием назначения терапии андрогенами необходимы ректальное обследование простаты, пальпация грудных желез, определение ПСА, уровня гемоглобина и гематокрита, а также липидного спектра. Цели заместительной терапии андрогенами:

- индукция развития вторичных половых признаков;
- улучшение половой функции;
- улучшение общего самочувствия;
- увеличение объема и силы мышц;
- увеличение плотности костной ткани.

Существует достаточно много лекарственных форм тестостерона. Смесь эфиров тестостерона (сустанон[®], омнадрен[®]) вводится в дозе 250 мг внутримышечно 1 раз в 2-4 нед. В

виде таблетированных препаратов может назначаться тестостерона ундеканоеат (по 40 мг 3 раза в сутки). Тестостерона ундеканоеат в виде депо-препарата небидо[®] вводится внутримышечно 1 раз в 3 мес. Кроме того, существуют трансдермальные системы, подкожные имплантаты, гели и другие лекарственные формы. Под мониторингом заместительной терапии тестостероном подразумевается клиническое исследование, ректальное обследование простаты, определение уровня простатспецифического антигена у лиц старше 45 лет, уровня гемоглобина и гематокрита и липидного спектра. Эти исследования проводятся через 3 мес после начала лечения, а затем с интервалом 6-12 мес.

Прогноз

Зависит от конкретного заболевания, приведшего к гипогонадизму.

6.4. ЭРЕКТИЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эректильная дисфункция проявляется стойкой невозможностью достижения и/или поддержания эрекции полового члена, достаточной для осуществления полового акта (табл. 6.7).

Таблица 6.7. Эректильная дисфункция

Этиология и патогенез	Психогенная дисфункция, лекарственные препараты, интоксикации, эндокринные и неврологические заболевания, сосудистая патология
Эпидемиология	Встречается у 10% мужчин и у более чем 50% мужчин в возрасте старше 70 лет
Основные клинические проявления	Нарушение эрекции в сочетании с симптомами заболеваний, приведших к эректильной дисфункции
Диагностика	Анамнез; осмотр половых органов с пальпацией яичек; тестостерон, ЛГ, ФСГ, пролактин, гликемия, ГПГ, печеночные трансаминазы, креатинин; доплеровское УЗИ полового члена; диагностические интракавернозные инъекции вазодилататоров
Дифференциальная диагностика	Дифференциация причин, вызвавших эректильную дисфункцию
Лечение	<i>Этиотропное:</i> заместительная терапия андрогенами при гипогонадизме и/или <i>симптоматическое:</i> ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, интракавернозные инъекции препаратов простагландина E ₁ (алпростадил), <i>хирургическое:</i> реваскуляризационные операции, протезирование полового члена
Прогноз	Определяется причиной, вызвавшей эректильную дисфункцию

Этиология

Органические заболевания - причина эректильной дисфункции в 50-70% случаев. Основные причины эректильной дисфункции приведены в табл. 6.8.

Таблица 6.8. Причины эректильной дисфункции

Психологические	Стресс, боязнь, психические расстройства
Лекарственные препараты, интоксикации	Гипотензивные препараты (диуретики, β-адреноблокаторы), циметидин, трициклические антидепрессанты, бензодиазепины, дигоксин, эстрогены, марихуана, героин, метадон, алкоголь
Эндокринные заболевания	Гипогонадизм, гиперпролактинемия, сахарный диабет, нарушения функции щитовидной железы
Неврологические заболевания	Патология спинного мозга, периферическая и автономная нейропатия, рассеянный склероз
Сосудистая патология	Окклюзионные заболевания сосудов, травма, венозная недостаточность
Другие причины	Гемохроматоз, истощающие заболевания, аномалии строения полового члена, простатэктомия

Патогенез

Причины первичных психогенных нарушений эрекции чаще лежат в социальной сфере и воспитании. Вторичные нарушения (20%) возникают остро и связаны с конкретной ситуацией, партнершей, страхом и воспоминанием о неудачном опыте. На нарушение кровоснабжения полового члена приходится 50-80% случаев эректильной дисфункции органического генеза. Они могут быть обусловлены нарушением артериального притока (атеросклероз) или нарушением окклюзии кавернозных тел. Эректильная дисфункция сопровождает многие неврологические заболевания. Эрекция сохраняется у 95% больных с повреждением верхних отделов спинного мозга и только у 25% с повреждением крестцового отдела. Эндокринные заболевания обуславливают примерно 20% всех случаев эректильной дисфункции, тем не менее среди мужчин с эндокринной патологией распространенность нарушений эрекции достаточно высока. Так, среди больных сахарным диабетом длительностью заболевания более 6 лет распространенность эректильной дисфункции составляет 50%. Примерно 25% случаев эректильной дисфункции обусловлены воздействием лекарственных препаратов и психоактивных веществ (алкоголь, наркотические вещества, антидепрессанты, глюкокортикоиды и пр.).

Эпидемиология

Встречается более чем у 10% мужчин, а также у 50% мужчин в возрасте старше 70 лет. У мужчин в возрасте 40 лет выявляется полная (5%) и частичная (15%) эректильная дисфункция. Распространенность эректильной дисфункции вдвое превышает частоту ИБС.

Клинические проявления

Нарушение эрекции возможно в сочетании с симптомами гипогонадизма (см. раздел 6.3) или заболеваний, приведших к эректильной дисфункции.

Диагностика

- Анамнез. Выясняются время начала эректильной дисфункции, ее длительность и прогрессирование (внезапное начало характерно для психогенной дисфункции), ночные и утренние эрекции (их отсутствие свидетельствует в пользу органической природы дисфункции), симптомы гипогонадизма (снижение либидо). Выясняется количество потребляемого алкоголя, других психоактивных средств и лекарственных препаратов.
- Физикальное обследование: пальпация яичек, исключение аномалий строения полового члена.
- Лабораторное исследование: уровень тестостерона, ЛГ, ФСГ, пролактина, гликемии натощак, ТТГ, печеночных трансаминаз, креатинина и др.
- Инструментальное исследование (по показаниям): доплеровское УЗИ полового члена (оценка артериального и венозного кровотока); интракавернозные инъекции вазодилататоров (папаверин, алпростадил) - появление эрекции исключает сосудистый генез дисфункции.

Дифференциальная диагностика

Дифференцирует причины, вызвавшие эректильную дисфункцию.

Лечение

- Этиотропное лечение: заместительная терапия андрогенами при гипогонадизме, дофаминомиметиками при гиперпролактинемии, психотерапия и т.д.
- Симптоматическое лечение:
 - ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил, варденафил);
 - интракавернозные инъекции препаратов простагландина E₁ (алпростадил);
 - хирургическое лечение (реваскуляризация, протезирование полового члена).

Прогноз

Определяется причиной, вызвавшей эректильную дисфункцию.

6.5. ГИНЕКОМАСТИЯ

Гинекомастия - доброкачественное увеличение грудных желез диаметром более 20 мм у мужчин. Гинекомастия не самостоятельное заболевание, а симптом других болезней. Истинную гинекомастию необходимо дифференцировать от ложной гинекомастии, или липомастии, при которой увеличение грудной железы происходит за счет жировой ткани. При истинной гинекомастии грудные железы увеличиваются в результате гиперплазии долевых млечных протоков и гипертрофии соединительной ткани железы, т.е. макроскопически представляют

собой увеличение железистой и стромальной ткани. Истинная гинекомастия подразделяется на физиологическую (у новорожденных, пубертатная и старческая) и патологическую (табл. 6.9).

Таблица 6.9. Гинекомастия

Этиология	Физиологическая (неонатальная, юношеская), лекарственные препараты (эстрогены, спиронолактон), алкоголь, наркотические вещества, опухоли (эстроген- и ХГ-продуцирующие), эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, синдром Кушинга), системные заболевания (цирроз печени) и пр.
Патогенез	Относительный или абсолютный избыток эстрогенов
Эпидемиология	Пубертатная гинекомастия: у 50–70% здоровых мальчиков в возрасте 13–14 лет. Среди мужчин моложе 30 лет — около 30%, старше 45 лет — около 50%
Основные клинические проявления	Увеличение грудных желез, чувство давления, раздражимость сосков
Диагностика	1. Пальпация грудных желез, яичек, симптомы гипогонадизма, системных заболеваний 2. Тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСТ, пролактин, ГСПГ, ХГЧ, печеночные трансаминазы 3. УЗИ грудных желез и яичек
Дифференциальная диагностика	Опухоль грудной железы, ложная гинекомастия, а также выявление причины гинекомастии
Лечение	1. Неонатальная и пубертатная гинекомастия не требует лечения и самопроизвольно исчезает 2. Если возможно, ликвидации фактора, вызвавшего гинекомастию 3. Мастэктомия при выраженной, стойко сохраняющейся гинекомастии в связи с косметическими проблемами и/или выраженным раздражением сосков
Прогноз	При неонатальной и пубертатной форме благоприятный В остальных случаях зависит от ее причины

Этиология

Причиной гинекомастии могут быть многочисленные факторы окружающей среды и заболевания. Основные перечислены в табл. 6.10.

Патогенез

Общее в патогенезе гинекомастии - избыток в организме мужчины эстрогенов, абсолютный или относительный. Гинекомастия новорожденных связана с циркуляцией в крови избытка плацентарных эстрогенов и редко бывает персистирующей. Причиной наиболее часто встречающейся пубертатной, или юношеской, гинекомастии служит избыточная активность ароматазы, конвертирующей тестостерон в эстрогены.

Гинекомастия может развиваться практически при любой из форм гипогонадизма. При врожденных формах, как правило, происходит избыточная ароматизация надпочечниковых андрогенов при отсутствии или дефиците подавляющего эффекта тестостерона. При вторичном гипогонадизме и гиперпролактинемии гинекомастия встречается достаточно редко.

Таблица 6.10. Причины гинекомастии

Физиологическая гинекомастия	<ul style="list-style-type: none"> – Неонатальная – Пубертатная – Семейная – Идиопатическая
Лекарственные препараты, интоксикации	<ul style="list-style-type: none"> – Эстрогены, антиандрогены, тестостерон – Спиринолактон, ингибиторы АПФ, дигоксин, антагонисты кальция – Алкилирующие агенты – Алкоголь, марихуана, героин, метадон – Циметидин – Кетоконазол, метронидазол, противотуберкулезные препараты – Трициклические антидепрессанты, антагонисты дофамина, опиаты, бензодиазепины
Гипогонадизм	Первичный, вторичный (см. раздел 6.3)
Опухоли	<ul style="list-style-type: none"> – Эстроген- и андрогенпродуцирующие опухоли яичка и надпочечника – ХГ-продуцирующие опухоли яичка (эктопированная герминома)
Эндокринные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> – Тиреотоксикоз – Синдром Кушинга – Акромегалия
Системные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> – Цирроз печени – Хроническая почечная недостаточность – ВИЧ-инфекция
Прочее	<ul style="list-style-type: none"> – Травма грудной клетки – <i>Herpes zoster</i> в области грудной клетки – Ожирение

Гинекомастия часто развивается при хронических системных заболеваниях. При циррозе печени повышенный уровень эстрогенов обусловлен избыточной ароматизацией андростендиона в результате повышения синтеза ГСПГ. Возможная причина развития гинекомастии при тиреотоксикозе - усиление периферической ароматизации андрогенов.

Эстрогенные препараты стимулируют рост грудной железы непосредственно. Спиринолактон метаболизируется в канренон - конкурентный антагонист рецепторов эстрадиола. Циметидин не только действует антиандрогенно, но и снижает 2-гидроксилирование эстрадиола, что приводит к 20% повышению уровня последнего. Другие препараты вызывают гипогонадизм, воздействуя как ингибиторы синтеза тестостерона (кетоконазол), повреждая клетки Лейдига (цитостатики), вызывая гиперпролактинемию (нейролептики).

Эпидемиология

Встречается у 50-70% здоровых мальчиков, как правило, в возрасте 13-14 лет (пубертатная гинекомастия). В целом распространенность гинекомастии среди мужчин моложе 30 лет составляет около 30% и достигает 50% среди мужчин старше 45 лет.

Клинические проявления

При гинекомастии новорожденных определяется небольшое увеличение грудных желез. Иногда при этом определяются молозивоподобные выделения, что вызвано транзиторной гиперпролактинемией. Обычно гинекомастия протекает бессимптомно или проявляется чувством давления и повышенной чувствительностью сосков. Типично концентрическое увеличение грудной железы. Оно определяется как параареолярное уплотнение, отграниченное от окружающей жировой клетчатки. В 80% случаев гинекомастия двусторонняя. При одностороннем увеличении грудной железы возрастает вероятность опухолевого процесса. Для эстроген- и ХГ-продуцирующих опухолей характерно быстрое внезапное увеличение грудных желез в сочетании с болями, чувством давления.

Диагностика

- Физикальное обследование: пальпация грудных желез, яичек, оценка развития вторичных половых признаков (симптомы гипогонадизма), поиск клинических признаков системных заболеваний. При опросе обращают внимание на принимаемые лекарственные препараты и пищевые добавки, употребление алкоголя, наркотических веществ.
- Лабораторное исследование: тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, пролактин, ГСПГ, ХГ, печеночные трансаминазы.
- Инструментальные исследования УЗИ грудных желез позволяет дифференцировать истинную и ложную гинекомастию, выявить опухоль грудной железы. УЗИ яичек необходимо для исключения их опухоли.

Дифференциальная диагностика

Опухоль грудной железы, ложная гинекомастия; выявление причины гинекомастии.

Лечение

- Неонатальная и пубертатная гинекомастия не требует лечения и самопроизвольно исчезает.
- Патологическая гинекомастия может разрешиться после ликвидации вызвавшего ее фактора (отмена лекарственного препарата, компенсация основного заболевания и т.д.).
- Лечение может понадобиться при выраженной, стойко сохраняющейся гинекомастии в связи с косметическими проблемами и/или выраженным раздражением сосков. В этих случаях речь, как правило, идет о мастэктомии, поскольку попытки консервативного лечения (тамоксифен, кломифен, даназол) чаще всего безуспешны. Хирургическое лечение гинекомастии в связи с высоким риском развития рака необходимо при синдроме Клайнфельтера.

Прогноз

При неонатальной и пубертатной форме благоприятный. В последнем случае гинекомастия в течение 2 лет регрессирует у 75% пациентов, а на протяжении 3 лет - еще у 15%. Прогноз патологической гинекомастии зависит от ее причины, которая может быть устранимой (наркомания, прием лекарственного препарата, который можно отменить) и неустраняемой (цирроз печени).

Глава 7. Сахарный диабет

7.1. КЛАССИФИКАЦИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Сахарный диабет (СД) - группа обменных заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие нарушения секреции и/или эффективности действия инсулина. Типы СД совершенно различны с точки зрения патогенеза заболевания. Их объединяет лишь развитие хронической гипергликемии и связанных непосредственно с ней осложнений. Другими словами, между разными типами СД, скорее, больше отличий, чем сходств. Заболеваемость СД, прежде всего СД 2 типа (СД-2), характеризуется эпидемическим распространением и требует колоссальных затрат от общества.

- СД в общей сложности страдают 10% лиц старше 25 лет.
- В промышленно развитых странах мира каждые 10-15 лет число больных СД удваивается, и, по прогнозам, к 2030 г. оно достигнет 500 млн человек. По данным Международной федерации диабета (www.idf.org), распространенность СД в Российской Федерации достигнет 12,6 млн, в США - 23,7 млн, а в Китае - 129,7 млн человек.
- В странах с низким и средним достатком проживают 80% лиц с СД.
- Большинство лиц с СД находятся в возрасте между 40 и 59 годами.
- У 50% лиц с СД заболевание не диагностировано.
- В индустриально развитых странах СД находится на четвертом месте в рейтинге наиболее частых причин смерти; в 2011 г. с СД в мире было связано 4,6 млн смертей (8,2% общей смертности).
- На СД приходится около 11% всех затрат здравоохранения (в 2011 г. - около 465 млрд долларов США).

Причины развития СД широко варьируют. Как правило, СД развивается либо вследствие абсолютного дефицита инсулина [*сахарный диабет 1 типа* (СД-1)], либо, значительно чаще, вследствие снижения чувствительности периферических тканей к инсулину в сочетании с секреторной дисфункцией β -клеток поджелудочной железы [*сахарный диабет 2 типа* (СД-2)]. В ряде случаев отнесение пациента к СД-1 или СД-2 затруднено, тем не менее на практике чаще

более значима компенсация СД, а не точное установление его типа. Согласно этиологической классификации выделяют четыре основных клинических класса СД (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Классификация сахарного диабета (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

<p>I. Сахарный диабет 1 типа (деструкция β-клеток, обычно приводящая к абсолютной недостаточности инсулина)</p> <p>A. Аутоиммунный</p> <p>B. Идиопатический</p> <p>II. Сахарный диабет 2 типа (от преимущественной резистентности к инсулину с относительной недостаточностью инсулина до преимущественного секреторного дефекта с резистентностью к инсулину или без нее)</p> <p>III. Другие специфические типы</p> <p>A. Генетические дефекты функции β-клеток</p> <p>B. Генетические дефекты в действии инсулина</p> <p>C. Болезни экзокринной части поджелудочной железы</p> <p>D. Эндокринопатии</p> <p>E. Сахарный диабет, индуцированный лекарствами и химикатами</p> <p>F. Инфекции</p> <p>G. Редкие формы иммуноопосредованного диабета</p> <p>H. Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом</p> <p>IV. Гестационный сахарный диабет</p>

Наиболее часто встречающиеся СД-1 (см. раздел 7.5), СД-2 (см. раздел 7.6) и гестационный СД (см. раздел 7.9) обсуждаются в отдельных главах. На *другие специфические типы* приходится не более 1% случаев СД. Этиология и патогенез этих типов СД представляются более изученными по сравнению с СД-1 и особенно СД-2. Некоторые типы СД обусловлены моногенно наследуемыми генетическими дефектами функции β -клеток. К ним относятся различные варианты аутосомно-доминантно наследуемого синдрома MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young - диабет взрослого типа у молодых), которые характеризуются нарушением (но не отсутствием) секреции инсулина при нормальной чувствительности к нему периферических тканей. Казуистически редко встречаются генетические дефекты действия инсулина, связанные с мутацией рецептора инсулина (лепречаунизм, синдром Рабсона-Менденхолла). СД закономерно развивается при заболеваниях экзокринной части поджелудочной железы, приводящих к деструкции β -клеток (панкреатит, панкреатэктомия, кистозный фиброз, гемохроматоз), а также при ряде эндокринных заболеваний с избыточной продукцией контринсулярных гормонов (акромегалия, синдром Кушинга). Лекарственные препараты и химикаты (пентамидин[®], никотиновая кислота, diazoxid[®] и др.) редко бывают причиной СД, но могут способствовать манифестации и/или декомпенсации заболевания у лиц с инсулинорезистентностью. Ряд инфекционных заболеваний (краснуха, цитомегалия, аденовирусная и коксаки-инфекция) может сопровождаться деструкцией β -клеток, при этом у большинства пациентов определяются иммуногенетические маркеры СД-1. К редким формам иммуноопосредованного диабета относят СД, развивающийся у пациентов со stiff-man-синдромом (синдром мышечной скованности, аутоиммунное неврологическое заболевание), а также СД вследствие воздействия аутоантител к рецепторам инсулина. Различные варианты СД

с повышенной частотой встречаются при многих генетических синдромах, в частности при синдромах Дауна, Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера, Вольфрама, Прадера-Вилли и ряде других.

7.2. КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФИЗИОЛОГИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Инсулин синтезируется и секретируется р-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы (ПЖЖ). Кроме того, островки Лангерганса секретируют глюкагон (а-клетки), соматостатин (б-клетки) и панкреатический полипептид (РР-клетки). Гормоны островковых клеток взаимодействуют между собой: глюкагон в норме стимулирует секрецию инсулина, а соматостатин подавляет секрецию инсулина и глюкагона. Молекула инсулина состоит из двух полипептидных цепей: А-цепь - 21 аминокислота, В-цепь - 30 аминокислот (рис. 7.1). Синтез инсулина начинается с образования препроинсулина, который расщепляется протеазой с образованием проинсулина. В секреторных гранулах аппарата Гольджи проинсулин расщепляется на инсулин и С-пептид. Они высвобождаются в кровь в процессе экзоцитоза (рис. 7.2).

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза. Высвобождение инсулина в ответ на повышение уровня глюкозы в крови происходит двухфазно (рис. 7.3). Первая, или острая, фаза длится несколько минут и связана с высвобождением накопившегося в р-клетке инсулина в период между приемами пищи. Вторая фаза продолжается, пока уровень гликемии не достигнет нормального тощакового (3,3-5,5 ммоль/л). Сходным образом на р-клетку воздействуют препараты сульфонилмочевины.

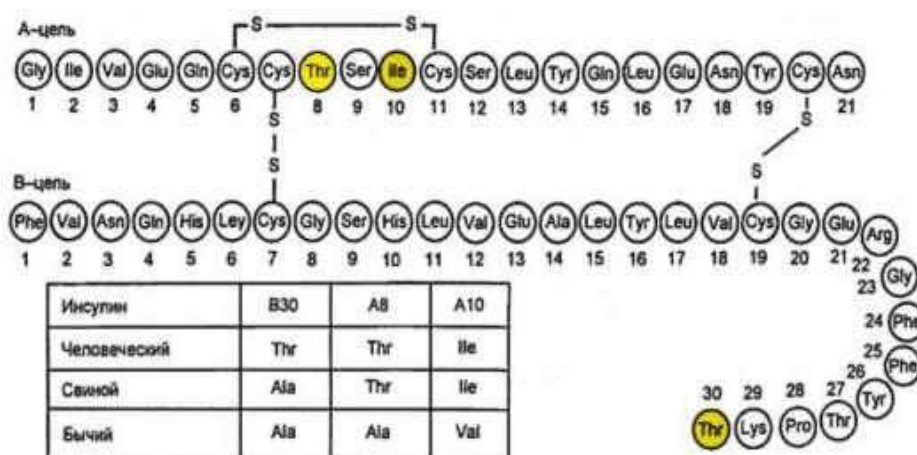


Рис. 7.1. Схема первичной структуры молекулы инсулина

Помимо гликемии продукция инсулина регулируется множеством различных факторов, наиболее изучены из них инкретины - гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, в

частности глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1; продуцируется L-клетками слизистой оболочки подвздошной кишки) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП; продуцируется K-клетками двенадцатиперстной и тощей кишки). Именно действием инкретин-1 в ответ на пероральную нагрузку глюкозой вызвана продукция инсулина, в 1,5-2,0 раза превышающая таковую после внутривенного введения глюкозы (инкретин-эффект). Стимуляция продукции инсулина инкретинами глюкозо-зависима - она прекращается после снижения гликемии до тощакового уровня.

По портальной системе инсулин достигает печени - главного органа-мишени. Печеночные рецепторы связывают половину секретированного гормона. Другая половина, попадая в системный кровоток, достигает мышц и жировой ткани. Большая часть инсулина (80%) подвергается протеолизу в печени, остальная - в почках, и лишь незначительное количество метаболизируется непосредственно мышечными и жировыми клетками. В норме ПЖЖ взрослого человека секретирует 35-50 Ед инсулина в сутки, что составляет 0,6-1,2 Ед на 1 кг массы тела. Различают пищевую и базальную секрецию. Пищевая секреция соответствует постпрандиальному подъему уровня глюкозы, т.е. за ее счет нейтрализуется гипергликемизирующее действие пищи. Количество пищевого инсулина примерно соответствует количеству принятых углеводов - около 1,0-2,5 Ед на 10-12 г углеводов (1 хлебная единица, ХЕ). Базальная секреция инсулина обеспечивает оптимальный уровень гликемии и анаболизма в интервалах между едой и во время сна. Базальный инсулин секретируется со скоростью примерно 1 Ед/ч, при длительной физической нагрузке или длительном голодании секреция существенно уменьшается. На пищевой инсулин приходится не менее 50-70% суточной продукции инсулина (рис. 7.4).

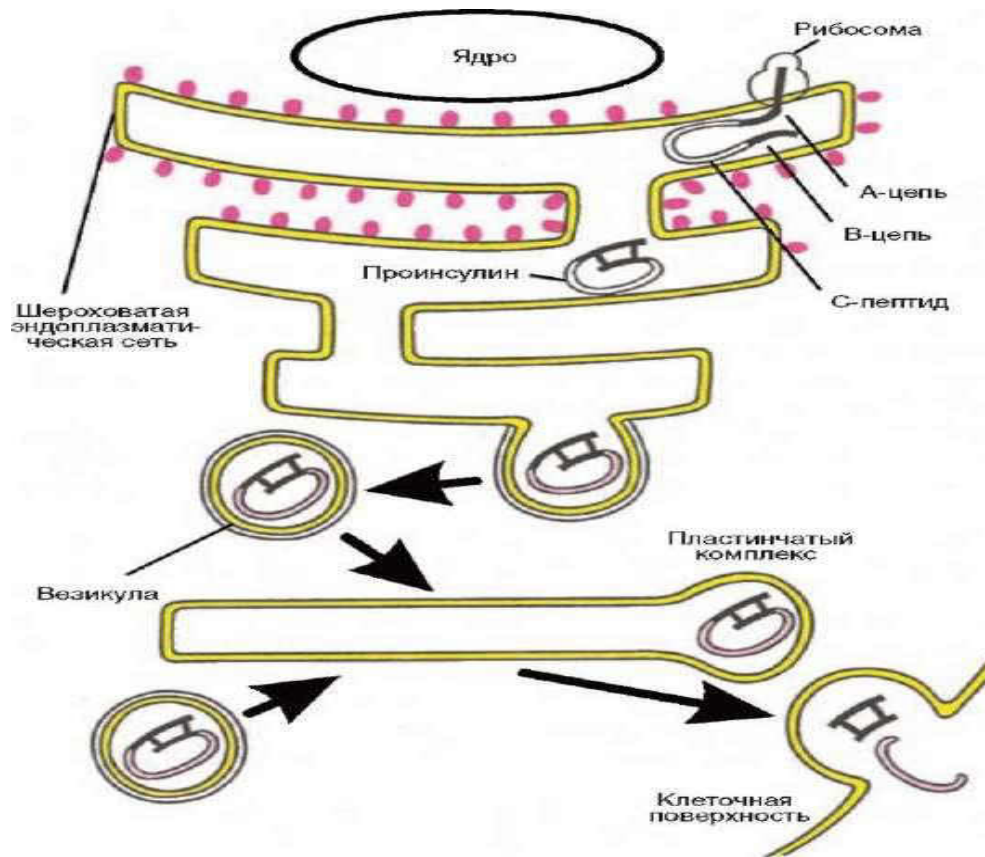


Рис. 7.2. Схема биосинтеза инсулина

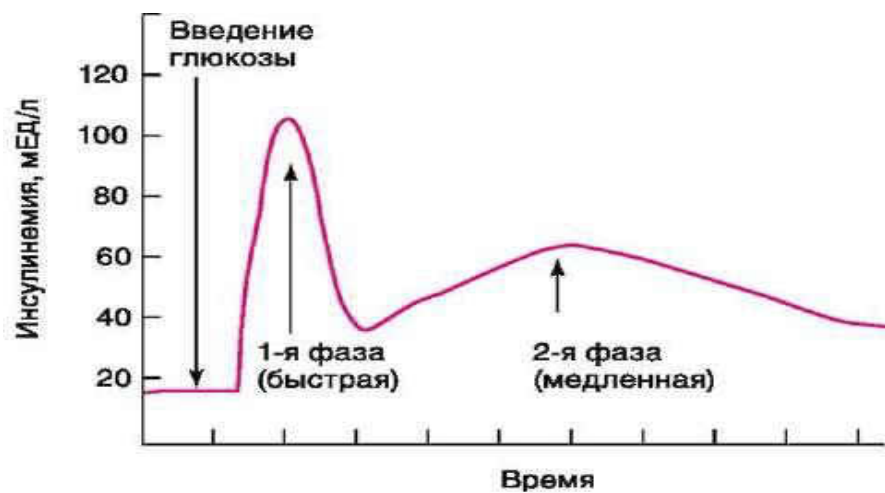


Рис. 7.3. Двухфазное высвобождение инсулина под воздействием глюкозы

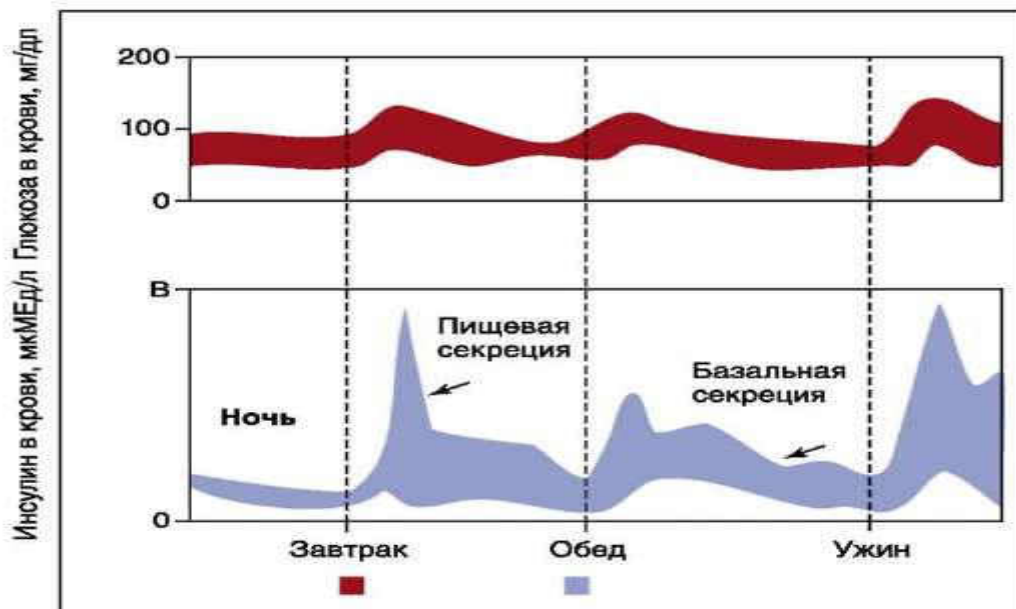


Рис. 7.4. Схема суточной продукции инсулина в норме

Секреция инсулина подвержена *не только пищевым, но и суточным колебаниям*: потребность в инсулине повышается в ранние утренние часы, а в дальнейшем постепенно падает в течение дня. Так, на завтрак на 1 ХЕ секретируется 2,0-2,5 Ед инсулина, на обед - 1,0-1,5 Ед, а на ужин - 1,0 Ед. Одна из причин такого изменения чувствительности к инсулину - высокий уровень контринсулярных гормонов (в первую очередь кортизола) в утренние часы, который постепенно падает до минимального в начале ночи.

Основные физиологические эффекты инсулина - стимуляция переноса глюкозы через мембраны клеток инсулинзависимых тканей. Основные органы-мишени инсулина - печень, жировая ткань и мышцы. К инсулиннезависимым тканям, поступление глюкозы в которые не зависит от эффектов инсулина, в первую очередь относятся центральная и периферическая нервная система, эндотелий сосудов, клетки крови и др. Инсулин стимулирует синтез гликогена в печени и мышцах, синтез жиров в печени и жировой ткани, синтез белков в печени, мышцах и других органах. Все эти изменения направлены на утилизацию глюкозы и таким образом снижение ее уровня в крови. Физиологический антагонист инсулина - глюкагон, стимулирующий мобилизацию гликогена и жиров из депо. В норме уровень глюкагона меняется разнонаправленно уровню инсулина.

Биологические эффекты инсулина опосредованы его *рецепторами*, которые расположены на клетках-мишенях. Рецептор инсулина - гликопротеин, состоящий из четырех субъединиц. При высоком уровне инсулина в крови число его рецепторов по принципу понижающей регуляции снижается, что сопровождается снижением чувствительности клетки к инсулину. После связывания инсулина с клеточным рецептором образовавшийся комплекс поступает внутрь клетки. Далее внутри мышечной и жировой клетки инсулин мобилизует внутриклеточные

везикулы, которые содержат *транспортер глюкозы GLUT-4*. В результате везикулы перемещаются к клеточной поверхности, где GLUT-4 служит входным отверстием для глюкозы. Аналогично действие на GLUT-4 физической нагрузки.

7.3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И КРИТЕРИИ КОМПЕНСАЦИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Лабораторная диагностика СД базируется на определении уровня глюкозы в крови и HbA_{1c}, при этом критерии диагностики едины для всех типов СД (табл. 7.2). Диагноз СД может быть установлен на основании обнаружения одного из четырех критериев (при двукратном выявлении):

- уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$;
- глюкоза плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л;
- глюкоза плазмы через 2 ч после приема внутрь 75 г глюкозы (оральный глюкозотолерантный тест) $\geq 11,1$ ммоль/л;
- глюкоза плазмы $\geq 11,1$ ммоль/л, выявленная в любое время, у пациента с симптомами СД.

Стандартный тест в диагностике СД - определение уровня гликемии натощак (минимум 8 ч голодания). Преимущество отдается определению глюкозы в плазме венозной крови. Другие тесты - определение уровня гликированного гемоглобина и оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). При последнем уровень гликемии определяется через 2 ч после приема внутрь растворенных в воде 75 г глюкозы. К пограничным нарушениям углеводного обмена относят нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушение гликемии натощак (НГНТ), которые объединяют понятием предиабет (табл. 7.2). У пациентов с предиабетом высок риск манифестации явного диабета и развития его осложнений, в частности макрососудистых.

Таблица 7.2. Критерии диагностики сахарного диабета

Категория		HbA _{1c}	Гликемия натощак (плазма венозной крови)	ОГТТ (плазма венозной крови)
Норма		—	<5,6 ммоль/л	<7,8 ммоль/л
Предиабет	Нарушенная тощаковая гликемия	5,7–6,4%	5,6–6,9 ммоль/л	—
	Нарушенная толерантность к глюкозе		—	7,8–11,0 ммоль/л
Диабет		$\geq 6,5\%$	$\geq 7,0$ ммоль/л	$\geq 11,0$ ммоль/л

Для диагностики СД уровень гликемии должен определяться стандартными лабораторными методами, тогда как *портативные глюкометры* используются для контроля гликемии при уже диагностированном диабете.

При любом типе СД, а также при значительной нагрузке глюкозой может развиваться глюкозурия вследствие превышения порога реабсорбции глюкозы из первичной мочи. Порог реабсорбции глюкозы значительно индивидуально варьирует ($\approx 9-10$ ммоль/л). Как отдельно взятый показатель, глюкозурия для постановки диагноза СД использоваться не должна. В норме, за исключением случаев значительной пищевой нагрузки рафинированными углеводами, глюкозурия не встречается.

Производство кетоновых тел (ацетон, ацетоацетат, β -гидроксибутират) значительно интенсифицируется при абсолютном дефиците инсулина. При декомпенсации СД-1 может определяться выраженная кетонурия (исследуется при помощи тест-полосок, которые опускаются в мочу). Легкая (следовая) кетонурия может определяться у здоровых людей при голодании и безуглеводной диете.

Важный лабораторный показатель для дифференциальной диагностики типов СД, а также для выявления формирования дефицита инсулина у пациентов с СД-2, - уровень С-пептида. По уровню С-пептида в крови можно косвенно судить об инсулинсекретирующей способности β -клеток ПЖЖ. Последние продуцируют проинсулин; от него перед секрецией отщепляется С-пептид, попадающий в кровь в одинаковых количествах с инсулином. Инсулин на 50% связывается в печени и имеет время полужизни в периферической крови около 4 мин. С-пептид из кровотока печенью не удаляется и имеет время полужизни в крови около 30 мин. Кроме того, он не связывается клеточными рецепторами на периферии. По этим причинам определение уровня С-пептида - более надежный тест для оценки функции инсулярного аппарата. Уровень С-пептида наиболее информативно исследовать на фоне стимуляционных проб (после приема пищи или введения глюкагона). Тест неинформативен, если он проводится на фоне выраженной декомпенсации СД, поскольку значительная гипергликемия действует токсически на β -клетки (глюкозотоксичность). Инсулинотерапия в течение нескольких предшествующих дней на результаты теста никак не повлияет.

Основная цель лечения любого типа СД - предотвращение его поздних осложнений. Оно может быть достигнуто на фоне его стабильной компенсации по ряду параметров (табл. 7.3). Основным критерием качества компенсации углеводного обмена при СД-уровень гликированного (гликозилированного) гемоглобина (HbA_{1c}). Это гемоглобин, нековалентно связанный с глюкозой. В эритроциты глюкоза поступает независимо от инсулина и гликозилирование гемоглобина - необратимый процесс, а его степень прямо пропорциональна концентрации глюкозы, с которой он контактировал на протяжении 120 дней своего существования.

Небольшая часть гемоглобина гликозилируется и в норме; при СД она может быть значительно повышена. Уровень HbA_{1c}, в отличие от уровня глюкозы, который постоянно меняется, интегрально отражает гликемию на протяжении последних 3 мес. Именно с таким интервалом и рекомендуется определение уровня HbA_{1c} с целью оценки компенсации СД. Помимо оценки компенсации СД определение уровня HbA_{1c} используется и собственно для диагностики СД.

Хроническая гипергликемия - далеко не единственный фактор риска развития и прогрессирования поздних осложнений СД, особенно СД-2. В связи с этим, оценка компенсации СД основана на комплексе лабораторных и инструментальных методов исследования (табл. 7.3). Помимо показателей, характеризующих состояние углеводного обмена, наиболее важны уровень артериального давления и липидный спектр крови.

Таблица 7.3. Критерии компенсации сахарного диабета

HbA _{1c}	<7,0% (индивидуально)	
Гликемия плазмы натощак	3,9 - 7,2 ммоль/л	
Гликемия плазмы после еды	<10 ммоль/л	
АД	<140/90 мм рт.ст.	
Липиды	ЛПНП	<2,6 ммоль/л
		<1,8 ммоль/л (при явной сердечно-сосудистой патологии)
	ЛПВП	>1,0 ммоль/л (мужчины)
		>1,3 ммоль/л (женщины)
ТГ	<1,7 ммоль/л	

Помимо приведенных критериев компенсации при планировании целей лечения СД необходим индивидуальный подход. Вероятность развития и прогрессирования поздних осложнений СД (особенно микроангиопатии) возрастает с увеличением длительности заболевания. У детей и молодых пациентов предполагаемая продолжительность жизни с СД составляет десятки лет, при этом высок риск дожития до конечных стадий поздних осложнений (почечная недостаточность, пролиферативная ретинопатия и др.). В этой ситуации индивидуальные цели компенсации должны быть максимально жесткими, приближающимися к нормогликемии. У пожилых пациентов такой подход, значительно повышающий риск гипогликемий, зачастую не оправдан.

7.4. ПРЕПАРАТЫ ИНСУЛИНА И ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ

Препараты инсулина жизненно необходимы пациентам с СД-1; кроме того, их получает не менее 40% пациентов с СД-2. К общим показаниям для назначения инсулинотерапии при СД, многие из которых перекрываются один другим, относятся следующие состояния.

- Сахарный диабет 1 типа.

- Панкреатэктомия.
- Кетоацидотическая и гиперосмолярная кома.
- При сахарном диабете 2 типа:
 - явные признаки дефицита инсулина, такие как прогрессирующее снижение массы тела, кетоз, выраженная гипергликемия;
 - большие хирургические вмешательства;
 - острые макроваскулярные осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, гангрена и пр.) и тяжелые инфекционные заболевания, сопровождаемые декомпенсацией углеводного обмена;
 - уровень гликемии натощак более 15-18 ммоль/л;
 - уровень HbA_{1c} >9%;
 - отсутствие стойкой компенсации, несмотря на назначение максимальных суточных доз различных таблетированных сахароснижающих препаратов;
 - поздние стадии осложнений СД (тяжелая полинейропатия и ретинопатия, хроническая почечная недостаточность).
- Невозможность добиться компенсации гестационного СД с помощью диетотерапии.

В настоящее время в клинической практике используются две группы препаратов инсулина (табл. 7.4).

- Человеческие инсулины [простой инсулин, или инсулин-регуляр (инсулин растворимый человеческий генно-инженерный, например хумулин регуляр^{*}), инсулины на нейтральном протамине Хагедорна, изофан].
- Аналоги инсулина (лизпро, аспарт, глулизин, гларгин, детемир, деглудек).

Для получения *человеческих инсулинов* используются генно-инженерные технологии: участок генома человека, ответственный за синтез инсулина, ассоциируют с геномом *E. coli* или дрожжевой культуры, в результате чего последние начинают продуцировать человеческий инсулин. Создание *аналогов инсулина* при помощи перестановок различных аминокислот имело цель получения препаратов с заданной и наиболее благоприятной фармакокинетикой. Так, у аналогов инсулина ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глулизин) сахароснижающий эффект развивается уже спустя 15 мин после инъекции, которую можно делать непосредственно перед едой (или даже сразу после), тогда как инъекции простого человеческого инсулина необходимо делать за 30 мин до еды, что значительно менее удобно. Аналоги инсулина гларгин, детемир и деглудек, наоборот, характеризуются длительным

действием, которое продолжается на протяжении суток, при этом особенность кинетики препаратов - отсутствие выраженных пиков концентрации в плазме. Используемые в настоящее время препараты инсулина и его аналогов выпускаются в концентрации 100 Ед/мл. По длительности действия инсулины подразделяются на четыре основные группы (табл. 7.4):

- ультракороткого действия (лизпро, аспарт, глулизин);
- короткого действия (простой человеческий инсулин);
- средней продолжительности действия (инсулины на нейтральном протамине Хагедорна, изофан);
- длительного действия (гларгин, детемир, деглудек);
- смеси инсулинов различной продолжительности действия.

Таблица 7.4. Фармакокинетика препаратов и аналогов инсулина

Инсулин	Препарат	Начало действия	Пик действия, ч	Продолжительность действия, ч
Ультракороткого действия	Лизпро	15 мин	0,5–2,0	3–4
	Аспарт			
	Глулизин			
Короткого действия	Простой человеческий инсулин	30 мин	1–3	6–8
Средней продолжительности действия	Инсулин на нейтральном протамине Хагедорна, изофан	1 ч	4–10	14–18
Длительного действия	Гларгин (лантус*)	1 ч	Нет	24
	Детемир (левемир*)	3–4 ч	6–8	6–23

Из препаратов *средней продолжительности действия* чаще всего используют препараты на нейтральном протамине Хагедорна (НПХ). НПХ - белок, нековалентно адсорбирующий инсулин, замедляет его всасывание из подкожного депо. Эффективная продолжительность действия инсулинов НПХ обычно составляет около 12 ч; они вводятся только подкожно. Инсулин НПХ - суспензия, поэтому в отличие от простого инсулина во флаконе он мутный, а при длительном стоянии образуется взвесь, которую необходимо тщательно перемешать перед инъекцией. Инсулины НПХ, можно в любых соотношениях смешивать с инсулином короткого действия (простым инсулином), при этом фармакокинетика компонентов смеси не изменится, поскольку НПХ не будет связывать дополнительные количества простого инсулина (рис. 7.5). Кроме того, протамин используется для приготовления стандартных смесей аналогов инсулина.

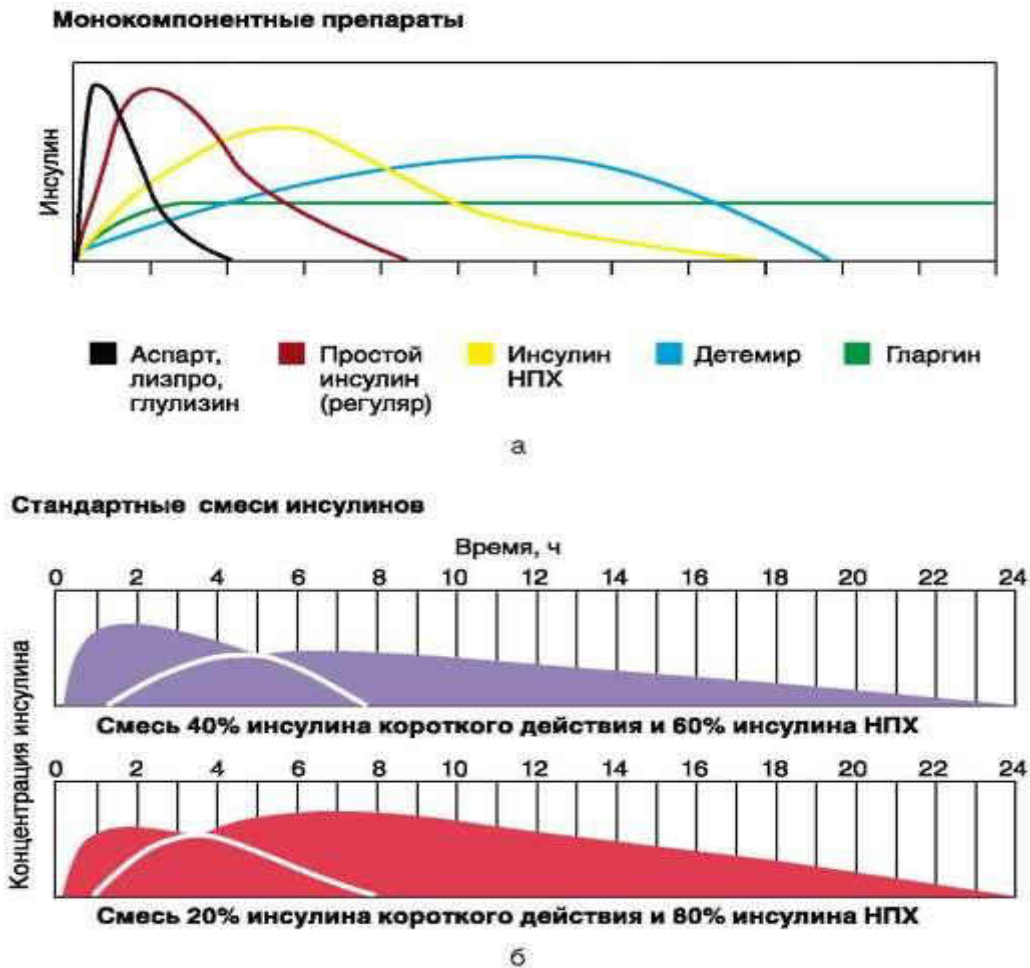


Рис. 7.5. Фармакокинетика различных препаратов инсулина: а - монокомпонентных; б - стандартных смесей инсулинов

Из препаратов *длительного действия* в настоящее время используют аналоги инсулина гларгин и детемир. Благоприятная особенность фармакокинетики этих препаратов в том, что в отличие от инсулинов НПХ они обеспечивают более равномерное и длительное поступление препарата из подкожного депо. Именно поэтому гларгин может назначаться всего 1 раз в сутки, при этом практически независимо от времени суток. Аналог инсулина деглудек - препарат длительного действия (более 42 ч), что в ряде случаев позволяет назначать его 3 раза в неделю, при этом его кинетика остается беспиковой на протяжении столь длительного времени.

Помимо монокомпонентных препаратов инсулина в клинической практике широко используют стандартные смеси. Как правило, речь идет о *смесях короткого или ультракороткого инсулина с инсулином средней продолжительности действия*. (рис. 7.5 б). Преимущество стандартных смесей инсулинов - замена двух инъекций одной и несколько большая точность дозировки компонентов смеси, недостаток - невозможность индивидуального дозирования отдельных компонентов смеси. Это определяет предпочтительность использования стандартных смесей инсулинов для терапии СД-2 или при так называемой традиционной инсулинотерапии (назначение фиксированных доз инсулинов), тогда как для интенсивной инсулинотерапии (гибкий подбор дозы в зависимости от

показателей гликемии и количества углеводов в пище) предпочтительнее использование монокомпонентных препаратов.

Залог успешной инсулинотерапии - четкое соблюдение техники инъекций. Есть несколько способов введения инсулина. Наиболее простой и при этом надежный метод - инъекции инсулиновым *шприцем*. Более удобный способ введения инсулина - инъекции *шприц-ручкой*. Это комбинированное устройство, содержащее резервуар с инсулином (картридж), систему дозирования и иглу с инъектором.

Для поддерживающей терапии (когда речь не идет о выраженной декомпенсации СД или о критических состояниях) инсулин вводится подкожно. Инъекции инсулина короткого действия рекомендуется делать в подкожную жировую клетчатку живота, инсулина пролонгированного действия - в клетчатку бедра или плеча (рис. 7.6 а). Инъекции делаются глубоко в подкожную клетчатку через широко сжатую кожу под углом 45° (рис. 7.6 б). Пациенту необходимо рекомендовать ежедневную смену мест введения инсулина в пределах одной области в целях предупреждения развития липодистрофий. К факторам, влияющим на скорость абсорбции инсулина из подкожного депо, следует отнести дозу инсулина (увеличение дозы увеличивает продолжительность абсорбции), место инъекции (абсорбция быстрее из клетчатки живота), температура окружающей среды (согревание и массаж места инъекции ускоряют абсорбцию).

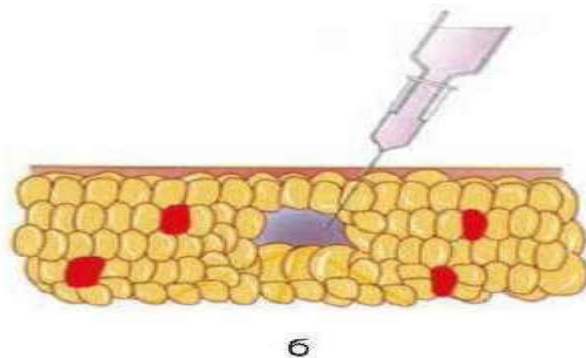


Рис. 7.6. Инъекции инсулина: а - типичные места инъекций; б - положение иглы инсулинового шприца при инъекции

Более сложный метод введения, позволяющий у многих пациентов достигнуть значительно лучших результатов, - использование *инсулиновых помп* (дозаторов инсулина) или систем для непрерывного подкожного введения инсулина. Помпа - портативный прибор, состоящий из компьютера, который задает режим подачи инсулина, и системы подачи инсулина по катетеру и миниатюрной игле в подкожную жировую клетчатку. В современные инсулиновые помпы интегрируются системы для непрерывного определения уровня глюкозы в крови. При помощи дозатора происходит непрерывное базальное введение инсулина короткого или ультракороткого действия (скорость порядка 0,5-1,0 Ед/ч), а перед приемом пищи, в зависимости от содержания в ней углеводов и уровня гликемии, пациент вводит необходимую болюсную дозу того же инсулина короткого действия. Преимущество инсулинотерапии с помощью дозатора - введение одного только инсулина короткого (или ультракороткого) действия, что само по себе более физиологично, поскольку абсорбция пролонгированных препаратов инсулина подвергается большим колебаниям; в связи с этим непрерывное введение инсулина короткого действия - более управляемый процесс. Недостаток инсулинотерапии при помощи дозатора - постоянное ношение прибора и длительное пребывание инъекционной иглы в подкожной клетчатке, требующее периодического контроля процесса подачи инсулина. Инсулинотерапия при помощи дозатора в первую очередь показана пациентам с СД-1, готовых овладеть техникой ее ведения. Особенно следует обращать внимание на пациентов с выраженным феноменом «утренней зари», а также на беременных и планирующих беременность пациенток с СД-1 и пациентов с неупорядоченным образом жизни (возможность более гибкого режима питания).

7.5. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1 ТИПА

СД-1 - органоспецифическое аутоиммунное заболевание, приводящее к деструкции инсулинпродуцирующих β -клеток островков Лангерганса и проявляющееся абсолютным дефицитом инсулина. В ряде случаев у пациентов с явным СД-1 отсутствуют маркёры аутоиммунного поражения β -клеток (идиопатический СД-1).

Этиология

СД-1 - заболевание с наследственной предрасположенностью, но ее вклад в развитие заболевания невелик (определяет развитие примерно на 1/3). Конкордантность у однояйцевых близнецов по СД-1 составляет всего 36%. Вероятность развития СД-1 у ребенка при больной матери составляет 1-2%, отце - 3-6%, брате или сестре - 6%. Один или несколько гуморальных маркёров аутоиммунного поражения β -клеток, к которым относятся антицитоплазматические антитела к островкам Лангерганса (ICAs), антитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD) и антитела к

инсулину (IAAs), обнаруживаются у 30-90% пациентов. Тем не менее основное значение в деструкции р-клеток придается факторам клеточного иммунитета. СД-1 ассоциирован с гаплотипами DQA и DQB, при этом одни аллели HLA-DR/DQ могут быть предрасполагающими к развитию заболевания, тогда как другие - протективными. С повышенной частотой СД-1 сочетается с другими аутоиммунными эндокринными (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Аддисона) и неэндокринными заболеваниями (алопеция, витилиго, болезнь Крона, ревматические заболевания) (табл. 7.5).

Таблица 7.5. Сахарный диабет 1 типа

Этиология	Т-клеточная аутоиммунная деструкция β-клеток островков ЛЖЖ. У 90% пациентов определяется генотип HLA-DR3 и/или HLA-DR4, а также антитела к островкам ЛЖЖ (ICAs), к глутамат-декарбоксилазе (GAD) и инсулину (IAAs)
Патогенез	Абсолютный дефицит инсулина обуславливает гипергликемию, интенсификацию липолиза, протеолиза и продукции кетоновых тел. Следствие этого — обезвоживание, кетоацидоз и электролитные расстройства
Эпидемиология	Составляет 1,5–2,0% всех случаев СД. Распространенность варьирует от 0,2% популяции в Европе до 0,02% в Африке. Заболеваемость максимальна в Финляндии (30–35 случаев на 100 000 населения в год), минимальна в Японии, Китае и Корее (0,5–2,0 случая). Возрастной пик — 10–13 лет; в большинстве случаев манифестирует до 40 лет
Основные клинические проявления	В <i>типичных случаях</i> у детей и молодых пациентов манифестное развитие заболевания в течение нескольких месяцев: полидипсия, полиурия, похудение, общая и мышечная слабость, запах ацетона изо рта, прогрессирующее нарушение сознания. В относительно редких случаях развития СД-1 старше 40 лет более стертая клиническая картина с развитием признаков абсолютного дефицита инсулина на протяжении нескольких лет (латентный аутоиммунный диабет взрослых). При неадекватной компенсации спустя несколько лет начинают развиваться поздние осложнения (нефропатия, ретинопатия, нейропатия, синдром диабетической стопы, макроангиопатия)
Диагностика	Гипергликемия (как правило, выраженная), кетонурия, яркая манифестация в молодом возрасте; низкий уровень С-пептида, часто — метаболический ацидоз; при необходимости — маркеры аутоиммунного поражения β-клеток: антитела ICAs, GAD и IAAs
Дифференциальная диагностика	Другие типы СД, заболевания, протекающие с выраженной потерей массы тела

Окончание табл. 7.5

Лечение	Инсулинотерапия (оптимально — интенсивный вариант с подбором дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии, содержания углеводов в пище и физических нагрузок)
Прогноз	При отсутствии инсулинотерапии — смерть от кетоацидотической комы. При неадекватной инсулинотерапии (хроническая декомпенсация) определяется прогрессированием поздних осложнений, в первую очередь микроангиопатии (нефропатия, ретинопатия) и нейропатии (синдром диабетической стопы)

Патогенез

СД-1 манифестирует при разрушении аутоиммунным процессом 80- 90% β -клеток ПЖЖ. Скорость и интенсивность этого процесса может существенно меняться. При типичном течении заболевания у детей и молодых людей чаще всего этот процесс протекает достаточно быстро, с последующей бурной манифестацией заболевания, при которой от появления первых клинических симптомов до развития кетоацидоза (вплоть до кетоацидотической комы) может пройти всего несколько недель. В других, значительно более редких случаях, как правило у взрослых старше 40 лет, заболевание может протекать латентно (латентный аутоиммунный диабет взрослых-LADA), при этом в дебюте заболевания таким пациентам нередко ставится диагноз СД-2 и на протяжении нескольких лет компенсация СД может достигаться назначением таблетированных сахароснижающих препаратов (ТСП). Однако в дальнейшем, обычно спустя 3 года, появляются признаки абсолютного дефицита инсулина (похудение, кетонурия, выраженная гипергликемия, несмотря на прием максимальных доз ТСП).

Основа патогенеза СД-1 - абсолютный дефицит инсулина. Невозможность поступления глюкозы в инсулинзависимые ткани (жировая и мышечная ткань) приводит к энергетической недостаточности, в результате интенсифицируются липолиз и протеолиз, с которыми связана потеря массы тела. Повышение уровня гликемии вызывает гиперосмолярность, что сопровождается осмотическим диурезом и выраженным обезвоживанием. В условиях дефицита инсулина и энергетической недостаточности растормаживается продукция контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, ГР), которая, несмотря на нарастающую гликемию, обуславливает стимуляцию глюконеогенеза. Усиление липолиза в жировой ткани приводит к значительному увеличению концентрации свободных жирных кислот. При дефиците инсулина липосинтетическая способность печени подавлена и свободные жирные кислоты включаются в кетогенез. Накопление кетоновых тел приводит к развитию диабетического кетоза, а в дальнейшем - кетоацидоза. При прогрессирующем нарастании обезвоживания и ацидоза развивается коматозное состояние (см. раздел 7.7.1), которое, при отсутствии инсулинотерапии и регидратации, неизбежно заканчивается смертью. В настоящее время, когда назначение инсулинотерапии предотвращает развитие острых осложнений СД, прогноз для пациентов с СД-1 определяется его поздними осложнениями (см. раздел 7.8), в первую очередь микроангиопатией и нейропатией.

Эпидемиология

На СД-1 приходится порядка 1,5-2,0% всех случаев диабета, и этот относительный показатель в дальнейшем будет уменьшаться в силу быстрого роста заболеваемости СД-2. Ежегодно в мире СД-1 манифестирует у 78 000 детей и подростков. Риск развития СД-1 на протяжении жизни у представителей белой расы составляет около 0,4%. Распространенность СД-1 увеличивается на

3% в год: на 1,5% - за счет новых случаев и еще на 1,5% - за счет увеличения продолжительности жизни пациентов. Распространенность СД-1 варьирует в зависимости от этнического состава популяции. На 2000 г. она составила 0,02% в Африке, 0,1% в Южной Азии, а также в Южной и Центральной Америке и 0,2% в Европе и Северной Америке. Наиболее высокая заболеваемость СД-1 в Финляндии и Швеции (30-35 случаев на 100 000 населения в год), а наиболее низкая в Японии, Китае и Корее (соответственно 0,5-2,0 случая). Возрастной пик манифестации СД-1 соответствует примерно 10-13 годам. В подавляющем большинстве случаев СД-1 манифестирует до 40 лет.

Клинические проявления

В *типичных случаях*, особенно у детей и молодых людей, СД-1 дебютирует яркой клинической картиной, которая развивается на протяжении нескольких месяцев или даже недель. Манифестацию СД-1 могут спровоцировать инфекционные и другие сопутствующие заболевания. Характерны общие для всех типов СД симптомы, связанные с гипергликемией: полидипсия, полиурия, кожный зуд, но при СД-1 они очень ярко выражены. Так, на протяжении дня пациенты могут выпивать и выделять до 5 л и более жидкости. Специфичный для СД-1 симптом, вызванный абсолютным дефицитом инсулина, - похудение, достигающее 10-15 кг на протяжении 1-5 мес. Характерны выраженная общая и мышечная слабость, снижение работоспособности, сонливость. В начале заболевания у некоторых пациентов может отмечаться повышение аппетита, которое сменяется анорексией по мере развития кетоацидоза. Последний характеризуется появлением запаха ацетона (или фруктового запаха) изо рта, тошнотой, рвотой, нередко болями в животе (псевдоперитонит), тяжелым обезвоживанием и заканчивается развитием коматозного состояния (см. раздел 7.7.1). В ряде случаев первое проявление СД-1 у детей - прогрессирующая сонливость с последующим нарушением сознания вплоть до комы на фоне сопутствующих заболеваний, как правило инфекционных или острой хирургической патологии.

В относительно редких случаях развития СД-1 у лиц старше 35-40 лет (латентный аутоиммунный диабет взрослых) заболевание может проявляться не столь ярко (умеренная полидипсия и полиурия, отсутствие потери массы тела) и даже выявляться случайно при рутинном определении уровня гликемии. В этих случаях пациенту часто сначала устанавливается диагноз СД-2 и назначаются ТСП, которые какое-то время обеспечивают приемлемую компенсацию СД. Тем не менее на протяжении нескольких лет (часто в течение всего одного года) у пациента появляются симптомы абсолютного дефицита инсулина (похудение, невозможность поддержания нормальной гликемии на фоне ТСП, кетоз, кетоацидоз).

Диагностика

Учитывая, что СД-1, как правило, имеет яркую клиническую картину, а также то, что это относительно редкое заболевание, скрининговое определение уровня гликемии с целью диагностики СД-1 не показано. Вероятность развития заболевания у ближайших родственников пациентов низка, что наряду с отсутствием эффективных методов первичной профилактики СД-1 говорит о нецелесообразности изучения у них иммуногенетических маркёров заболевания. Диагностика СД-1 в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении значительной гипергликемии у пациентов с выраженными клиническими проявлениями абсолютного дефицита инсулина.

Дифференциальная диагностика

В сомнительных случаях (выявление умеренной гипергликемии при отсутствии явных клинических проявлений, манифестация в относительно молодом возрасте), а также с целью дифференциальной диагностики с другими типами СД используется определение уровня С-пептида (базального и через 2 ч после приема пищи). Дополнительное, но второстепенное диагностическое значение в сомнительных случаях может иметь определение иммунологических маркёров СД-1: антитела ICAs, GAD и IAAs. Дифференциальная диагностика СД-1 и СД-2 представлена в табл. 7.6.

Таблица 7.6. Дифференциальная диагностика и отличия сахарного диабета 1 и 2 типа

Признак	СД-1	СД-2
Пик манифестации	12 лет	40–60 лет
Распространенность	0,02–0,2%	10% среди лиц старше 25 лет
Этиология	Аутоиммунная деструкция β-клеток островков Лангерганса	Инсулинорезистентность в сочетании с секреторной дисфункцией β-клеток
Клиническая картина	Похудение, полиурия, полидипсия, кетоацидоз, кетоацидотическая кома	В 2/3 случаев протекает бессимптомно. Умеренная полиурия и полидипсия, зуд слизистых оболочек и кожи. В половине случаев на момент диагностики выявляются поздние осложнения
Лечение	Инсулин	Диета, ТСи, инсулин

Лечение

Лечение любого типа СД базируется на трех основных принципах: сахароснижающая терапия (при СД-1 - инсулинотерапия), диета и обучение пациентов. Инсулинотерапия при СД-1 носит *заместительный характер*, ее цель - максимальная имитация физиологической продукции гормона с целью достижения принятых критериев компенсации СД (см. табл. 7.3). К физиологической секреции инсулина наиболее приближена интенсивная инсулинотерапия. Потребность в инсулине, соответствующая *базальной*

секреции, обеспечивается двумя инъекциями инсулина средней продолжительности действия (утром и вечером) или одной инъекцией инсулина длительного действия. Суммарная доза базального инсулина по возможности не должна превышать половины всей суточной потребности в препарате. *Пищевая, или болюсная, секреция инсулина* замещается инъекциями инсулина короткого или ультракороткого действия перед каждым приемом пищи, при этом его доза рассчитывается исходя из количества углеводов, которое предполагается принять во время предстоящего приема пищи, и имеющегося уровня гликемии, определяемого пациентом с помощью глюкометра перед каждой инъекцией инсулина (рис. 7.7).

Ориентировочная схема интенсивной инсулинотерапии, меняющаяся практически каждый день, может быть представлена следующим образом. Исходят из того, что суточная потребность в инсулине составляет около 0,5-0,7 Ед на 1 кг массы тела (для пациента с массой тела 70 кг - около 35-50 Ед). Около 1/3-1/2 этой дозы составит инсулин пролонгированного действия (20-25 Ед), 1/2-2/3 - инсулин короткого или ультракороткого действия. Если в качестве базального назначается инсулин длительного действия (например, гларгин), его полная доза назначается однократно, обычно на ночь. Если назначается инсулин средней продолжительности действия (НПХ, детемир), доза делится на две инъекции: утром 2/3 (12 Ед), вечером 1/3 (8-10 Ед).

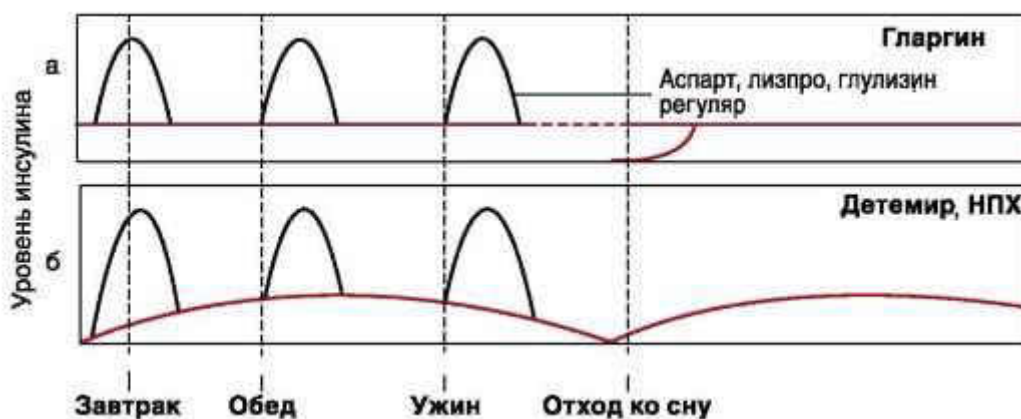


Рис. 7.7. Схема интенсивной инсулинотерапии: а - в качестве базального инсулина назначена одна инъекция инсулина гларгин, которая сделана вечером. Инсулин короткого (регуляр) или ультракороткого (лизпро, аспарт, глулизин) действия делается перед основными приемами пищи; б - в качестве базального инсулина сделано две инъекции инсулина детемир или НПХ (перед завтраком и сном). Инсулин короткого или ультракороткого действия делается перед основными приемами пищи

Цель *первого этапа* подбора инсулинотерапии - нормализация уровня глюкозы натощак. При подборе вечерней дозы базального инсулина необходимо иметь в виду возможность развития ряда достаточно типичных феноменов. Причиной утренней гипергликемии может быть недостаточность дозы инсулина пролонгированного действия, поскольку к утру потребность в

инсулине существенно возрастает (феномен «утренней зари»). Помимо недостаточности дозы инсулина к утренней гипергликемии могут привести ее избыток ([феномен Сомоджи (Somogyi)], постгипогликемическая гипергликемия). Этот феномен объясняется максимальной чувствительностью тканей к инсулину между 2 и 4 ч ночи. Именно в это время уровень основных контринсулярных гормонов (кортизол, гормон роста и др.) наиболее низок. Если вечерняя доза инсулина пролонгированного действия избыточна, то в это время может развиваться гипогликемия. Клинически она проявляется плохим сном с кошмарными сновидениями, бессознательными действиями во сне, утренней головной болью и разбитостью. Развитие в это время гипогликемии вызывает значительный компенсаторный выброс глюкогона и других контринсулярных гормонов с последующей гипергликемией в утренние часы. Если в этой ситуации не снизить, а увеличить дозу пролонгированного инсулина, вводимого вечером, ночная гипогликемия и утренняя гипергликемия будут усугубляться, что в итоге может привести к синдрому хронической передозировки инсулина. Это сочетание ожирения с хронической декомпенсацией СД, частыми гипогликемиями и прогрессирующими поздними осложнениями. Для диагностики феномена Сомоджи необходимо исследование уровня гликемии около 3 ч ночи - неотъемлемый компонент подбора инсулинотерапии. Если снижение вечерней дозы базального инсулина до безопасной в плане развития ночной гипогликемии сопровождается гипергликемией утром (феномен «утренней зари»), пациенту необходимо рекомендовать более ранний подъем (6-7 ч утра) в то время, когда введенный на ночь инсулин еще продолжает поддерживать нормальный уровень гликемии. При использовании аналогов инсулинов длительного действия (гларгин, детемир, деглудек) в силу их более плавной (беспиковой) кинетики ночные гипогликемии встречаются реже, чем при использовании инсулинов НПХ. Инсулин детемир действует менее продолжительно, чем гларгин и деглудек, и для покрытия базальной потребности в инсулине его чаще всего необходимо вводить дважды (утром и вечером).

При использовании в качестве базального инсулинов НПХ и детемира вторая инъекция обычно делается перед завтраком вместе с утренней инъекцией инсулина короткого (ультракороткого) действия. В данном случае доза подбирается преимущественно исходя из показателей уровня гликемии перед основными дневными приемами пищи (обед, ужин); кроме того, ее может лимитировать развитие гипогликемий в промежутках между приемами пищи (например, в полдень, между завтраком и обедом).

Доза инсулина короткого или ультракороткого действия даже в первый для пациента день назначения инсулина будет зависеть от количества употребляемых углеводов (ХЕ) и уровня гликемии перед инъекцией. Весьма условно, исходя из суточного ритма секреции инсулина в норме, около 1/4 дозы инсулина короткого действия (6-8 Ед) отводится на ужин, оставшаяся доза примерно поровну разделится на завтрак и обед (10-12 Ед). Чем выше исходный уровень

гликемии, тем меньше он будет снижаться на единицу вводимого инсулина. Инъекция инсулина короткого действия делается за 30 мин до еды, ультракороткого действия - непосредственно перед едой (у маленьких детей, когда сложно оценить, сколько будет съедено, возможна и сразу после еды). Адекватность дозы инсулина короткого действия оценивается по показателям гликемии через 2 ч после еды и перед очередным приемом пищи.

Для расчета дозы инсулина при интенсивной инсулинотерапии достаточно подсчета числа ХЕ исходя только из углеводного компонента. При этом в расчет берутся не все углеводсодержащие продукты, а только так называемые подсчитываемые. К последним относятся картофель, зерновые продукты, фрукты, жидкие молочные и сладкие продукты. Продукты, содержащие неусваиваемые углеводы (большинство овощей), в расчет не берутся. Разработаны специальные обменные таблицы, с помощью которых, выражая количество углеводов в ХЕ, можно рассчитать необходимую дозу инсулина. Одной ХЕ соответствует 10-12 г углеводов (табл. 7.7).

Таблица 7.7. Эквивалентная замена продуктов, составляющих 1 ХЕ

Продукт	Масса, г	Объем	Энергетическая ценность, ккал
Хлеб ржаной	25	1 кусок	50
Каша рисовая	50	2 ст. ложки	45
Картофель	50	1 шт. средней величины	45
Яблоко	90	1 среднее	40
Томаты	240	2-3 штуки	45
Молоко пастеризованное	250	1 стакан	125
Сок апельсиновый	100	1/2 стакана	45

После приема пищи, содержащей 1 ХЕ, уровень гликемии увеличивается на 1,6-2,2 ммоль/л, т.е. примерно на столько, на сколько снижается уровень глюкозы при введении 1 Ед инсулина. Другими словами, на каждую ХЕ, содержащуюся в пище, которую планируется съесть, необходимо заранее ввести (в зависимости от времени суток и индивидуальной чувствительности) около 1 Ед инсулина. Кроме того, необходим учет результатов самоконтроля уровня гликемии, который производится перед каждой инъекцией, и времени суток (условно около 2 Ед инсулина на 1 ХЕ утром и в обед, 1 Ед инсулина на 1 ХЕ на ужин). Так, если выявлена гипергликемия, дозу инсулина, рассчитанную в соответствии с предстоящим приемом пищи (по числу ХЕ), нужно увеличить, и, наоборот, если выявлена гипогликемия, инсулина вводится меньше. Например, если у пациента за 30 мин до планируемого ужина, содержащего 5 ХЕ, уровень гликемии составляет 7 ммоль/л, ему необходимо ввести 1 Ед инсулина для того, чтобы гликемия снизилась до нормального уровня: с 7 ммоль/л примерно до 5 ммоль/л. Кроме того, 5 Ед инсулина необходимо ввести на покрытие 5 ХЕ. Таким образом, пациент в данном случае введет 6 Ед инсулина короткого или ультракороткого действия.

После манифестации СД-1 и начала инсулинотерапии на протяжении достаточно длительного времени потребность в инсулине может быть небольшой - составлять менее 0,3-0,4 Ед/кг. Этот период обозначается как фаза ремиссии, или «медовый месяц». После периода выраженной гипергликемии и кетоацидоза, которые подавляют остаточную секрецию инсулина 10-15% сохранившимися β -клетками, компенсация гормонально-метаболических нарушений введением инсулина восстанавливает функцию этих клеток, которые затем берут на себя обеспечение организма инсулином на минимальном уровне. Этот период может продолжаться от нескольких недель до нескольких месяцев (редко до года и более), но в конечном счете, вследствие аутоиммунной деструкции оставшихся β -клеток, «медовый месяц» заканчивается.

Диета при СД-1 у обученных пациентов, которые владеют навыками самоконтроля и подбора дозы инсулина, может быть *либерализованной*, т.е. приближающейся к относительно свободной. Если у пациента отсутствует избыток или дефицит массы тела, диета должна быть нормокалорийной. Основной компонент пищи при СД-1 - углеводы, на которые должно приходиться около 60% суточного калоража. Предпочтение следует отдавать продуктам, содержащим сложные, медленно всасывающиеся углеводы, а также продуктам, богатым пищевой клетчаткой. Продуктов, содержащих легкоусваиваемые углеводы (мучное, сладкое), следует избегать. Доля белков должна быть снижена до 10-35%, что способствует снижению риска развития микроангиопатии, а доля жиров - до 30%, при этом на предельные жиры должно приходиться до 10% калоража, что снижает риск развития атеросклероза. Кроме того, необходимо избегать приема алкогольных напитков, особенно крепких.

Неотъемлемый компонент работы с пациентом с СД-1 и залог его эффективной компенсации - *обучение пациентов*. На протяжении всей жизни пациент ежедневно должен самостоятельно, в зависимости от многочисленных факторов, изменять дозу инсулина. Очевидно, что это требует владения определенными навыками, которым пациента необходимо обучить. «Школа пациента с СД-1» организуется в эндокринологических стационарах или амбулаторно. Это 5-7 структурированных занятий, на которых врач или специально обученная медсестра в интерактивном режиме с использованием различных наглядных пособий проводит обучение пациентов принципам *самоконтроля*.

Прогноз

При отсутствии инсулинотерапии больной СД-1 неизбежно погибает от кетоацидотической комы. При неадекватной инсулинотерапии, на фоне которой не достигаются критерии компенсации СД и пациент находится в состоянии хронической гипергликемии (см. табл. 7.3), начинают развиваться и прогрессировать поздние осложнения (см. раздел 7.8). При СД-1 наибольшее клиническое значение имеют проявления диабетической микроангиопатии

(нефропатия и ретинопатия) и нейропатии (синдром диабетической стопы). Макроангиопатия при СД-1 на первый план выходит существенно реже.

7.6. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА

СД-2 - хроническое заболевание, проявляющееся нарушением углеводного обмена с развитием гипергликемии вследствие инсулинорезистентности и секреторной дисфункции β -клеток, а также липидного обмена с развитием атеросклероза. Поскольку основной причиной смерти и инвалидизации пациентов служат осложнения системного атеросклероза, СД-2 иногда называют сердечно-сосудистым заболеванием.

Этиология

СД-2 - многофакторное заболевание с наследственной предрасположенностью (табл. 7.8). Конкордантность по СД-2 у однояйцевых близнецов достигает 80-100%. Большинство пациентов с СД-2 указывают на СД-2 у ближайших родственников; при СД-2 у одного из родителей вероятность его развития у потомка на протяжении жизни составляет 40%.

Таблица 7.8. Сахарный диабет 2 типа

Этиология	Наследственная предрасположенность (конкордантность у однояйцевых близнецов — до 100%) на фоне действия факторов окружающей среды (ожирение, урбанизированный мало-подвижный образ жизни, избыток рафинированных жиров и углеводов в питании)
Патогенез	Инсулинорезистентность, секреторная дисфункция β -клеток (выпадение первой, быстрой фазы секреции инсулина), гиперпродукция глюкозы печенью, дефицит инсулина
Эпидемиология	Около 5–8% всей популяции, 10% лиц старше 25 лет, 20% лиц старше 65 лет в западных странах и в России. Значительно выше в отдельных этнических группах (50% среди индейцев племени Пима). Заболеваемость удваивается каждые 15–20 лет
Основные клинические проявления	Умеренная полиурия и полидипсия, компоненты метаболического синдрома (см. раздел 11.2.) Более чем в 50% случаев протекает бессимптомно. У большинства на момент диагностики той или иной выраженности поздние осложнения (см. раздел 7.8)
Диагностика	Скрининговое определение уровня гликемии в группах риска и/или при симптомах СД
Дифференциальная диагностика	СД-1, симптоматические (синдром Кушинга, акромегалия и др.) и редкие формы СД (МОДУ и др.)
Лечение	Гипокалорийная диета, расширение физических нагрузок, обучение, ТСН (метформин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, глиниды, ингибиторы α -глюкозидаз, агонисты ГПП-1, ингибиторы ДПП-4), инсулинотерапия. Лечение и профилактика поздних осложнений (см. раздел 7.8)
Прогноз	Инвалидизация и смертность определяются поздними осложнениями, как правило, макрососудистыми

Какого-то одного гена, полиморфизм которого определяет предрасположенность к СД-2, не обнаружено. Большое значение в реализации наследственной предрасположенности к СД-2 и

имеют факторы окружающей среды, в первую очередь особенности образа жизни. Факторы риска развития СД-2:

- ожирение, особенно висцеральное (см. раздел 11.2);
- этническая принадлежность (особенно при смене традиционного образа жизни на западный);
- СД-2 у ближайших родственников;
- малоподвижный урбанизированный образ жизни;
- особенности диеты (высокое потребление рафинированных углеводов и низкое содержание в пище клетчатки);
- артериальная гипертензия ($>140/90$ мм рт.ст.);
- синдромы, ассоциированные с инсулинорезистентностью (*acanthosis nigricans*, выраженное ожирение, синдром поликистозных яичников).

Патогенез

Патогенетически СД-2 - гетерогенная группа нарушений обмена веществ; именно это и определяет его значительную клиническую неоднородность. В основе его патогенеза - инсулинорезистентность (снижение опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями), которая реализуется на фоне секреторной дисфункции β -клеток. Таким образом, происходит нарушение баланса чувствительности к инсулину и инсулиновой секреции. Секреторная дисфункция β -клеток заключается в замедлении раннего секреторного выброса инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови. При этом первая (быстрая) фаза секреции - опорожнение везикул с накопленным инсулином - фактически отсутствует; вторая (медленная) фаза - ответ на стабилизирующуюся гипергликемию - постоянно, в тоническом режиме. Несмотря на избыточную секрецию инсулина, уровень гликемии на фоне инсулинорезистентности не нормализуется (рис. 7.3 и 7.8). Если степень инсулинорезистентности по мере прогрессирования заболевания обычно постоянна, то секреторная дисфункция β -клеток постепенно прогрессирует, в конечном итоге определяя неэффективность ТСП, стимулирующих продукцию инсулина.

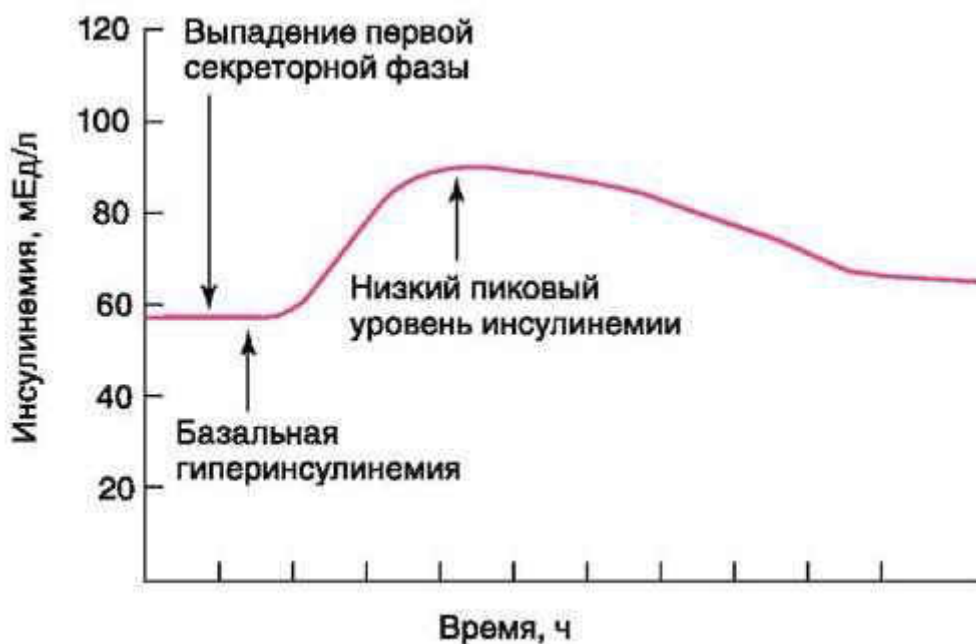


Рис. 7.8. Секреторная дисфункция β -клеток при сахарном диабете 2 типа (выпадение первой, быстрой фазы секреции инсулина). (Сравните с рис. 7.3.)

Следствие гиперинсулинемии - снижение чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавление пострецепторных механизмов, опосредующих эффекты инсулина (инсулинорезистентность). Содержание основного транспортера глюкозы в мышечных и жировых клетках (GLUT-4) у лиц с висцеральным ожирением снижено на 40% и на 80% у лиц с СД-2. Вследствие инсулинорезистентности гепатоцитов и портальной гиперинсулинемии происходит гиперпродукция глюкозы печенью и развивается гипергликемия натощак. Она выявляется у большинства пациентов с СД-2, в том числе и на ранних этапах заболевания.

Сама по себе гипергликемия неблагоприятно влияет на характер и уровень секреторной активности β -клеток (глюкозотоксичность). Длительно, на протяжении многих лет и десятилетий, существующая гипергликемия в конечном счете приводит к истощению продукции инсулина β -клетками, и у пациента могут появиться некоторые симптомы дефицита инсулина (похудение, кетоз при сопутствующих инфекционных заболеваниях). Тем не менее остаточная продукция инсулина, которой хватает для предотвращения кетоацидоза, при СД-2 практически всегда сохраняется.

Эпидемиология

СД-2 определяет эпидемиологию СД в целом (см. раздел 7.1), поскольку на него приходится до 98% случаев этого заболевания. Распространенность СД-2 варьирует в разных странах и этнических группах. В европейских странах, США и Российской Федерации она составляет около 5-8%. С возрастом заболеваемость СД-2 увеличивается: среди лиц старше 25 лет

распространенность СД-2 составляет 10%, среди лиц старше 65 лет достигает 20%. Заболеваемость СД-2 в 2,5 раза выше среди коренных жителей Америки и Гавайских островов; среди индейцев племени Пима (штат Аризона) она достигает 50%. Среди сельского населения Индии, Китая, Чили и африканских стран, которое ведет традиционный образ жизни, распространенность СД-2 очень низкая (менее 1%). С другой стороны, среди переселенцев в западные индустриальные страны заболеваемость достигает значительного уровня. Так, среди выходцев из Индии и Китая, проживающих в США и Великобритании, распространенность СД-2 достигает 12-15%. В последние годы отмечаются значительное омоложение СД-2 и рост его заболеваемости среди детей и молодых людей.

Клинические проявления

В большинстве случаев *выраженные клинические проявления отсутствуют* и диагноз устанавливается при рутинном определении уровня гликемии. Заболевание обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, при этом у подавляющего большинства пациентов есть ожирение и другие компоненты метаболического синдрома (см. раздел 11.2). Пациенты, как правило, не жалуются на снижение работоспособности, если для этого отсутствуют другие причины. Жалобы на жажду и полиурию редко достигают значительной выраженности. Достаточно часто пациентов беспокоит кожный и влагилицный зуд, в связи с чем они обращаются к дерматологам и гинекологам. Поскольку от реальной манифестации СД-2 до постановки диагноза зачастую проходят многие годы (в среднем около 7 лет), у многих пациентов на момент выявления заболевания в клинической картине доминируют симптомы и проявления поздних осложнений СД. Более того, первое обращение пациента с СД-2 за медицинской помощью очень часто происходит в связи с поздними осложнениями. Так, пациенты могут госпитализироваться в хирургические стационары с язвенным поражением ног (*синдром диабетической стопы*), обращаться в связи с прогрессирующим снижением зрения к офтальмологам (*диабетическая ретинопатия*), госпитализироваться с инфарктами, инсультами, облитерирующим поражением сосудов ног в учреждения, где у них впервые обнаруживается гипергликемия.

Диагностика

Критерии диагностики, единые для всех типов СД, представлены в разделе 7.3. Диагноз СД-2 в подавляющем большинстве случаев базируется на выявлении гипергликемии у лиц с типичными клиническими признаками СД-2 (ожирение, возраст старше 40-45 лет, положительный семейный анамнез СД-2, другие компоненты метаболического синдрома) при отсутствии клинических и лабораторных признаков абсолютного дефицита инсулина (выраженное похудение, кетоз). Сочетание высокой распространенности СД-2, свойственного ему длительного бессимптомного течения и возможности предотвращения тяжелых осложнений при условии ранней диагностики предопределяет необходимость скрининга, т.е.

проведения обследования с целью исключения СД-2 среди лиц без каких-либо симптомов заболевания. Основные тесты: определение *уровня гликемии натощак* и/или *гликированного гемоглобина (HbA_{1c})*. Оно показано в следующих ситуациях.

- У всех людей в возрасте старше 45 лет, особенно при избытке массы тела (ИМТ более 25 кг/м²) с интервалом 1 раз в 3 года.
- В более молодом возрасте при избытке массы тела (ИМТ более 25 кг/м²) и дополнительных факторах риска, к которым относятся:
 - малоподвижный образ жизни;
 - СД-2 у ближайших родственников;
 - принадлежность к национальности высокого риска развития СД-2 (афроамериканцы, латиноамериканцы, коренные американцы и др.);
 - женщины, родившие ребенка весом более 4 кг, и/или с гестационным СД в анамнезе;
 - артериальная гипертензия ($\geq 40/90$ мм рт.ст.);
 - уровень ЛПВП $< 0,9$ ммоль/л и/или триглицеридов $> 2,8$ ммоль/л;
 - синдром поликистозных яичников;
 - НТГ и НГНТ;
 - сердечно-сосудистые заболевания.

Значительный рост заболеваемости СД-2 среди детей диктует необходимость скринингового определения уровня гликемии среди детей и подростков (начиная с 10 лет с интервалом 2 года или с началом пубертата, если он произошел в более раннем возрасте), входящих в группы повышенного риска, к которым относятся дети с избытком массы тела (ИМТ и/или масса тела более 85-й перцентиль, или вес более 120% по отношению к идеальному) в сочетании с любыми двумя перечисленными ниже дополнительными факторами риска:

- СД-2 среди родственников первой или второй линии родства;
- принадлежность к национальности высокого риска;
- клинические проявления, ассоциированные с инсулинорезистентностью (*acanthosis nigricans*, артериальная гипертензия, дислипидемия);
- СД, в том числе гестационный, у матери.

Дифференциальная диагностика

Наибольшее клиническое значение имеет дифференциальная диагностика СД-2 и СД-1, принципы которой описаны в разделе 7.5 (см. табл. 7.6). В большинстве случаев она базируется на данных клинической картины. В случае затруднения при установлении типа СД или подозрения на какой-то редкий вариант СД, в том числе в рамках наследственных синдромов, наиболее важно определить, нуждается ли пациент в инсулинотерапии.

Лечение

Основные компоненты лечения СД-2: диетотерапия, расширение физической активности, сахароснижающая терапия, а также профилактика и лечение поздних осложнений СД. Поскольку большинство пациентов с СД-2 страдают ожирением, диета должна быть направлена на снижение веса (гипокалорийная) и профилактику поздних осложнений, в первую очередь макроангиопатии (атеросклероза).

Гипокалорийная диета необходима всем пациентам с избытком массы тела (ИМТ 25-29 кг/м²) или ожирением (ИМТ ≥ 30 кг/м²). В большинстве случаев следует рекомендовать снижение суточного калоража пищи до 1000-1200 ккал для женщин и до 1200-1600 ккал для мужчин. Рекомендуемое соотношение основных пищевых компонентов при СД-2 аналогично таковому при СД-1 (углеводы 65%, белки 10-35%, жиры до 25-35%). Употребление алкоголя необходимо ограничить в связи с тем, что это существенный источник дополнительных калорий, кроме того, прием алкоголя на фоне приема препаратов сульфонилмочевины или инсулина может спровоцировать развитие гипогликемии (см. раздел 7.7.3).

Рекомендации по расширению физической активности должны быть индивидуализированы. Сначала рекомендуются аэробные нагрузки (ходьба, плавание) умеренной интенсивности продолжительностью 30 мин 3-5 раз в неделю (около 150 мин в неделю). В дальнейшем необходимо постепенное увеличение физических нагрузок, что в существенной мере способствует снижению и нормализации массы тела. Кроме того, физические нагрузки способствуют снижению инсулинорезистентности и оказывают гипогликемизирующее действие. Сочетание диетотерапии и расширения физических нагрузок без назначения сахароснижающих препаратов позволяет поддерживать компенсацию СД в соответствии с установленными целями (см. табл. 7.3) примерно у 5% пациентов с СД-2.

Препараты для сахароснижающей терапии при СД-2 по механизму действия могут быть разделены на пять основных групп.

1. Препараты, способствующие снижению инсулинорезистентности (сенситайзеры): метформин, тиазолидиндионы (пиоглитазона гидрохлорид, розиглитазон[®]).
2. Стимуляторы продукции инсулина (секретогоги): препараты сульфонилмочевины (глибенкламид, глимеперид, гликлазид, гликвидон), глиниды (репаглинид, натеглинид).

3. Препараты с инкретиновым механизмом действия: агонисты ГПП-1 (эксенатид[®], лираглутид) и ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилда-глиптин, саксаглиптин, аллоглиптин[®], линаглиптин).

4. Препараты, снижающие всасывание глюкозы в кишечнике: ингибитор кишечных альфа-гликозидаз (акарбоза).

5. Инсулины и их аналоги.

- Препараты, способствующие снижению инсулинорезистентности (сенситайзеры). К этой группе относятся метформин и тиазолидиндионы.

Метформин - единственный используемый в настоящее время препарат из группы *бигуанидов*. Основные компоненты механизма его действия:

- подавление глюконеогенеза в печени (снижение продукции глюкозы печенью), которое приводит к снижению уровня гликемии натощак;

- снижение инсулинорезистентности (увеличение утилизации глюкозы периферическими тканями, прежде всего мышцами);

- активация анаэробного гликолиза и уменьшение всасывания глюкозы в тонкой кишке.

Метформин - препарат с наибольшей доказательной базой относительно улучшения отдаленного прогноза риска сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт) и смертности при СД-2. Он рассматривается в качестве препарата первого выбора для начала сахароснижающей терапии. Это неотъемлемый компонент большинства схем лечения с перечисленными ниже препаратами, включая инсулин. В отличие от большинства других ТСП метформин за счет подавления печеночного глюконеогенеза снижает тощаковую гипергликемию. Помимо собственно сахароснижающего эффекта метформин благоприятно влияет на липидный спектр, коагуляцию, способствует некоторому снижению массы тела. Терапевтическая доза метформина варьирует от 1 до 3 г/сут. Среди побочных эффектов, особенно при быстром увеличении дозы, отмечается диарея. Она обычно купируется самостоятельно и не требует отмены препарата. Сначала метформин назначается на ночь в дозе 500-850 мг, в дальнейшем доза препарата увеличивается под контролем тощаковой гликемии до 850-1000 мг 2 раза в сутки (утром и на ночь). Максимальная доза препарата составляет 3 г в сутки. Поскольку метформин не стимулирует продукцию инсулина, на фоне монотерапии этим препаратом гипогликемия не развивается. Казуистически редкое осложнение, которое встречается при назначении метформина без учета противопоказаний, - лактатацидоз вследствие гиперактивации анаэробного гликолиза. Противопоказания к назначению метформина: беременность, декомпенсированная тяжелая сердечная и печеночная

недостаточность, почечная недостаточность (со скоростью клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин), другая тяжелая органная недостаточность и гипоксические состояния другого генеза.

Тиазолидиндионы (пиоглитазона гидрохлорид, розиглитазон[®]) - агонисты γ -рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR- γ). Тиазолидиндионы активируют метаболизм глюкозы и липидов в мышечной и жировой ткани, что приводит к повышению активности эндогенного инсулина, т.е. к устранению инсулинорезистентности (сенситайзеры инсулина). Суточная доза пиоглитазона составляет 15- 30 мг/сут, розиглитазона[®] - 4-8 мг/сут (на 1-2 приема). Противопоказанием к назначению тиазолидиндионов служат повышение (в 2,5 раза и более) уровня печеночных трансаминаз и сердечная недостаточность. Помимо гепатотоксичности к побочным эффектам тиазолидиндионов относятся задержка жидкости и отеки, которые чаще развиваются при комбинации препаратов с инсулином.

- *Стимуляторы продукции инсулина (секретогоги)*. К этой группе относятся препараты сульфонилмочевины и глиниды (прандиальные регуляторы гликемии); эти препараты используют преимущественно для нормализации уровня гликемии после еды. Основная мишень *препаратов сульфонилмочевины* (ПСМ) - β -клетки панкреатических островков. ПСМ связываются на мембране β -клеток со специфическими рецепторами. Это приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов и деполяризации клеточной мембраны, что, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов. Поступление кальция внутрь β -клеток приводит к их дегрануляции и выбросу инсулина в кровь. В клинической практике используется достаточно много ПСМ, которые отличаются по продолжительности и выраженности сахароснижающего эффекта (табл. 7.9). Наиболее сильным сахароснижающим действием обладают глибенкламид и глимепирид. Основной и достаточно частый побочный эффект ПСМ - гипогликемия (см. раздел 7.7.3). Она может возникать при передозировке препарата, его кумуляции (почечная недостаточность), несоблюдении диеты (пропуск приема пищи, прием алкоголя) или режима (значительная физическая нагрузка, перед которой не снижена доза ПСМ или не приняты углеводы).

К группе *глинидов* (прандиальные регуляторы гликемии) относятся *репаглинид* (производное бензойной кислоты; суточная доза 0,5-16 мг/сут) и *натеглинид* (производное D-фенилаланина; суточная доза 180-540 мг/сут). После приема препараты быстро и обратимо взаимодействуют с рецептором сульфонилмочевины на β -клетке, в результате чего происходит короткое повышение уровня инсулина, имитирующее первую фазу его секреции в норме. Препараты принимаются за 10-20 мин до основных приемов пищи, обычно 3 раза в сутки.

Таблица 7.9. Препараты сульфонилмочевины

Препарат	Начальная доза, мг	Суточная доза, мг	Кратность приема в сутки	Особенности
Гликлазид с модифицированным высвобождением	30	30–120	1	Действует на протяжении суток
Гликвидон	15	30–120	1–3	На 95% выделяется через кишечник и может назначаться при начальной почечной недостаточности
Глипизид	2,5–5,0	5–40	1–3	Низкий риск гипогликемий
Глибенкламид	5	5–15	1–2	Препарат с наиболее сильным сахароснижающим эффектом
Глибенкламид микронизированный	1,75–3,5	1,75–14,0	1–3	
Глимепирид	1	1–6	1	Действует на протяжении суток, широкий терапевтический диапазон

• Препараты с инкретиновым механизмом действия. К этой группе препаратов относятся агонисты ГПП-1 (эксенатид[®], лираглутид) и ингибиторы ДПП-4 (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, аллоглиптин[®], линаглиптин). Как указывалось, глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1 - два основных инкретина, вырабатываемых в кишечнике в ответ на поступление глюкозы или других нутриентов и стимулирующих секрецию инсулина β -клетками ПЖЖ, при этом такая стимуляция - глюкозозависима и прекращается после того, как уровень гликемии снижается до физиологического постпрандиального уровня. В связи с этим на фоне назначения препаратов инкретинового ряда в виде монотерапии *невозможно развитие гипогликемических состояний*. Помимо этого ГПП-1 подавляет продукцию глюкагона и воздействует на другие биологические эффекты в различных органах и тканях. В экспериментальных работах было показано, что ГПП-1 и ГИП стимулируют пролиферацию ρ -клеток и ингибируют их апоптоз, а также замедляют опорожнение желудка и снижают аппетит. При СД-2 продукция инкретинов нарушена - отмечается ослабление инкретин-эффекта на повышение уровня гликемии. Для лечения СД-2 могут использоваться генно-инженерные аналоги (или агонисты) ГПП-1, имеющие более длительное действие, чем эндогенный инкретин (всего около 2 мин), а также ингибиторы фермента ДПП-4 (иДПП-4), который вызывает разрушение ГПП-1; таким образом, иДПП-4 увеличивает время полужизни эндогенного ГПП-1. К агонистам ГПП-1 относятся эксенатид[®], лираглутид и ряд других препаратов. Механизм их действия аналогичен таковому для эндогенного ГПП-1: глюкозозависимое повышение продукции инсулина и снижение продукции глюкагона, снижение аппетита путем воздействия на центры насыщения в гипоталамусе. *Эксенатид[®]* (синтетический аналог белка, выделенного из слюны ящерицы, гомологичный человеческому ГПП-1 на 53%) имеет продолжительность действия около 12 ч и вводится подкожно 2 раза в сутки; начальная доза 5 мкг 2 раза в сутки за 45-60 мин до еды, в

дальнейшем, при необходимости, по 10 мкг 2 раза в сутки, если пациент не испытывает выраженного желудочно-кишечного дискомфорта (тошнота, диарея, рвота в 10-40% случаев в зависимости от дозы). *Лираглутид* (аналог человеческого ГПП-1; отличается от него на 2 аминокислоты) назначается 1 раз в сутки подкожно в исходной дозе 0,6 мг с последующим увеличением до 1,2 мг ежедневно. Одно из преимуществ агонистов ГПП-1 - *снижение на их фоне массы тела*, чего нельзя сказать о ПСМ и инсулине.

Ингибиторы ДПП-4 подавляют активность фермента ДПП-4 на поверхности эндотелиальных капилляров слизистой оболочки кишечника, в результате чего эндогенный ГПП-1 медленнее разрушается и сохраняет свою активность на протяжении 12-24 ч. Таким образом, механизм действия и ДПП-4 по сути аналогичен таковому для ГПП-1, описанному выше. К ингибиторам ДПП-4 относятся *ситаглиптин* (по 100 мг 1 раз в сутки), *вилдаглиптин* (по 50 мг 2 раза в сутки), *саксаглиптин* (по 5 мг 1 раз в сутки), *линаглиптин* (по 5 мг 1 раз в сутки) и ряд других препаратов.

- Препараты, снижающие всасывание глюкозы в кишечнике (табл. 7.10). К этой группе относится *акарбоза*. Механизм ее действия заключается в обратимой блокаде α -гликозидаз тонкой кишки, отчего замедляются процессы последовательного ферментирования и всасывания углеводов, снижается скорость резорбции и поступления глюкозы в печень и снижается уровень постпрандиальной гликемии. Начальная доза акарбозы составляет 50 мг 3 раза в сутки, в дальнейшем доза может быть увеличена до 100 мг 3 раза в сутки; препарат принимается непосредственно перед едой или во время еды. Основным побочным эффектом акарбозы - диспепсия (диарея, метеоризм), которая связана с поступлением невсосавшихся углеводов в толстую кишку. Сахароснижающий эффект акарбозы весьма умерен.

Таблица 7.10. Механизм действия и потенциальная эффективность сахароснижающих препаратов

Препараты	Механизм действия	Ожидаемое снижение уровня HbA _{1c} , %
Инсулин	Как у эндогенного гормона	1,0–2,5 и более
Препараты сульфонилмочевины	Стимуляция продукции инсулина β -клетками	1,5
Метформин	Подавление печеночного глюконеогенеза, стимуляция анаэробного гликолиза, снижение инсулинорезистентности, снижение всасывания глюкозы в кишечнике	1,5
Глиниды	Стимуляция продукции инсулина β -клетками	1,0–1,5
Акарбоза	Нарушение всасывания глюкозы в кишечнике	0,4–0,7
Тиазолидиндионы	Активация PPAR- γ и метаболизма глюкозы и липидов в мышечной и жировой ткани	0,8–1,5
Агонисты ГПП-1	Глюкозозависимая стимуляция продукции инсулина и подавление продукции глюкагона	0,6–1,5
Ингибиторы ДПП-4	Глюкозозависимая стимуляция продукции инсулина и подавление продукции глюкагона	0,5–0,9

В клинической практике ТСП эффективно комбинируются друг с другом и с препаратами инсулина, поскольку у большинства пациентов одновременно определяется как тощаковая, так и постпрандиальная гипергликемия. Существуют многочисленные *фиксированные комбинации* препаратов в одной таблетке. Наиболее часто в одной таблетке комбинируют метформин с различными ПСМ, метформин с тиазолидиндионами и метформин с ингибиторами ДПП-4.

- Инсулины и аналоги инсулинов. На определенном этапе препараты инсулинов начинают получать больше половины пациентов с СД-2. На момент диагностики СД-2 у пациента, как правило, уже не функционирует до 70% β -клеток, а в дальнейшем их количество снижается примерно на 4% ежегодно. Таким образом, инсулинотерапия в большинстве случаев - закономерный этап сахароснижающей терапии при СД-2. Показания для инсулинотерапии при СД-2 приведены в начале раздела 7.4. Если речь не идет об острой декомпенсации заболевания, наиболее частый вариант перевода пациентов с СД-2 на инсулинотерапию заключается в назначении инсулина пролонгированного действия (инсулин НПХ, гларгин или детемир) в комбинации с принимаемыми ТСП. Цель назначения базального инсулина - подавление продукции глюкозы печенью и нормализация тощаковой гликемии, в связи с этим он, как правило, назначается на ночь. Частично базальный инсулин способствует улучшению и постпрандиальной гликемии (через 2 ч после еды), но вначале ее зачастую удается контролировать таблетированными препаратами, стимулирующими продукцию инсулина (например, ПСМ). Если на фоне комбинации базального инсулина и ТСП не удастся контролировать постпрандиальную гликемию, к базальному инсулину добавляют болюсные инъекции инсулина короткого или ультракороткого действия. Альтернативой служит назначение стандартных смесей инсулина с соотношением базисного и болюсного компонента от 70:30% до 50:50%. Такой вариант инсулинотерапии больше подходит пациентам пожилого возраста, которых сложно обучить самостоятельному изменению дозы инсулина. У относительно молодых пациентов с СД-2 инсулинотерапия в ряде случаев может идеологически приближаться к интенсивной инсулинотерапии при СД-1, когда пациент самостоятельно меняет дозу инсулина короткого действия на основании результатов самоконтроля и состава пищи, планируемой к приему.

Нередко вопрос о переводе пациента на инсулинотерапию возникает в ситуации, когда у него определяется выраженная декомпенсация заболевания с уровнем гликемии более 15-18 ммоль/л и HbA_{1c} более 9-10%. В этом случае показано назначение инсулинотерапии, но в ряде случаев оно может быть временным. Дело в том, что инсулинотерапия приводит к снижению уровня гликемии и ликвидации так называемой глюкозотоксичности, под которой понимают выраженное подавление секреторной функции β -клеток в условиях значительной гипергликемии. Когда уровень глюкозы на фоне инсулинотерапии возвращается к

физиологическому, функция β -клеток восстанавливается и у пациента становятся эффективными ТСП, стимулирующие выработку инсулина. Такие пациенты могут еще достаточно долго компенсировать СД при помощи терапии ТСП, но чаще впоследствии им приходится назначать постоянную инсулинотерапию.

Прогноз

Основная причина инвалидизации и смерти пациентов с СД-2 - поздние осложнения (см. раздел 7.8), чаще всего диабетическая макроангиопатия (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, инсульт, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей). Риск развития отдельных поздних осложнений определяется комплексом факторов, которые обсуждаются в соответствующих главах. Универсальный фактор риска их развития - хроническая гипергликемия, тем не менее последняя в первую очередь предопределяет риск развития микрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия) и нейропатии, тогда как для макрососудистых осложнений большее значение имеют традиционные для них факторы риска (дислипидемия, артериальная гипертензия, курение и др.).

7.7. ОСТРЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

7.7.1. Диабетический кетоацидоз

Диабетический кетоацидоз (ДКА) - острое осложнение преимущественно СД-1, обусловленное абсолютным дефицитом инсулина. Оно проявляется гипергликемией, кетонемией и метаболическим ацидозом. При отсутствии своевременного лечения ДКА заканчивается кетоацидотической комой (КК) и смертью.

Этиология

Причина ДКА - абсолютный дефицит инсулина. Той или иной выраженности ДКА определяется у большинства пациентов на момент манифестации СД-1 (10-20% всех случаев ДКА). У пациента с установленным диагнозом СД-1 ДКА может развиваться при прекращении введения инсулина, зачастую самим пациентом (13% случаев ДКА), на фоне сопутствующих заболеваний, в первую очередь инфекционных (25%), при отсутствии увеличения дозы инсулина (30-40%), при травмах (10- 20%). У пациентов, получающих помповую инсулинотерапию, ДКА может развиваться при обтурации или смещении катетера, по которому подается инсулин.

До 20% случаев развития ДКА у молодых пациентов с СД-1 связаны с психологическими проблемами и/или нарушениями пищевого поведения (боязнь прибавки веса, боязнь гипогликемий, подростковые проблемы). Достаточно частой причиной ДКА в ряде стран бывает отмена инсулина самим пациентом из-за дороговизны препаратов (табл. 7.11).

Патогенез

В основе патогенеза ДКА лежит абсолютный дефицит инсулина в сочетании с повышением продукции контринсулярных гормонов, таких как глюкагон, катехоламины и кортизол. В результате происходит значительное усиление продукция глюкозы печенью и нарушение ее утилизации периферическими тканями, нарастание гипергликемии и нарушение осмолярности внеклеточного пространства. Дефицит инсулина в сочетании с относительным избытком контринсулярных гормонов при ДКА приводит к высвобождению в циркуляцию свободных жирных кислот (липолиз) и их несдерживаемому окислению в печени до кетоновых тел (р-гидроксипутират, ацетоацетат, ацетон). В результате развивается гиперкетонемия, а в дальнейшем метаболический ацидоз. Вследствие выраженной глюкозурии возникают осмотический диурез, обезвоживание, потеря натрия, калия и других электролитов (рис. 7.9).

Таблица 7.11. Диабетический кетоацидоз

Этиология	Абсолютный дефицит инсулина при СД-1 (манифестация СД-1, сопутствующие инфекционные заболевания, самостоятельная отмена инсулина пациентом)
Патогенез	Гипергликемия, обезвоживание, гиперпродукция контринсулярных гормонов, активизация глюконеогенеза, липолиза, продукции кетоновых тел, ацидоз, дефицит калия и натрия
Эпидемиология	Частота новых случаев 5–8 на 1000 пациентов с СД-1 в год
Основные клинические проявления	Полиурия, полидипсия, похудение, разлитые боли в животе, тошнота, рвота, сонливость, потеря сознания
Диагностика	Гипергликемия (не всегда сильно выражена), кетонурия, кетоз, метаболический ацидоз, гиперосмолярность
Дифференциальная диагностика	Другие причины потери сознания при СД, включая гипогликемию
Лечение	Регидратация (0,9% NaCl, 10% глюкоза), инсулинотерапия (6–10 Ед/ч), коррекция гипокалиемии, лечение сопутствующей патологии (антибиотикотерапия и пр.)
Прогноз	Смертность при кетоацидотической коме — 0,5–5,0%; основная причина — позднее начало лечения

Эпидемиология

Частота новых случаев ДКА составляет 5-8 на 1000 пациентов с СД-1 в год и напрямую зависит от уровня организации медицинской помощи больным СД. Ежегодно в США происходит около 100 000 госпитализаций по поводу ДКА, при этом с учетом затрат за период госпитализации одного пациента в 13 тыс. долларов ежегодно на стационарное лечение ДКА тратится более 1 млрд долларов в год. В Российской Федерации в 2005 г. ДКА зафиксирован у 4,31% детей, 4,75% подростков и у 0,33% взрослых пациентов с СД-1.

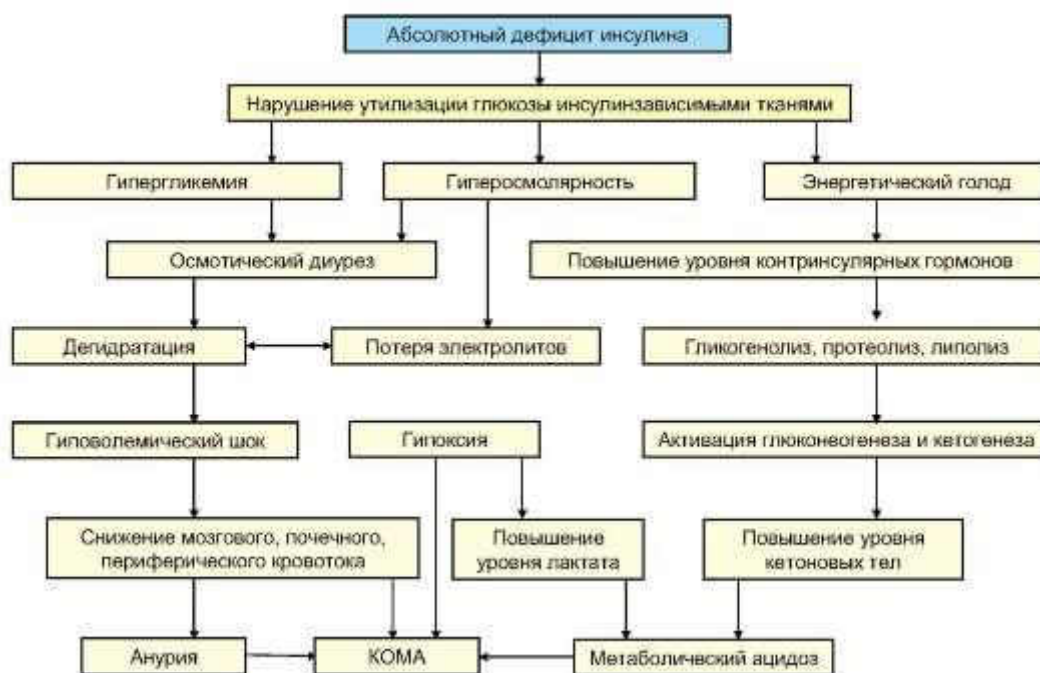


Рис. 7.9. Патогенез кетоацидотической комы

Клинические проявления

Развитие ДКА, в зависимости от вызвавшей его причины, может занимать от нескольких недель до нескольких суток. В большинстве случаев ДКА предшествуют симптомы декомпенсации диабета, но иногда они могут не успеть развиваться. Клинические симптомы ДКА: полиурия, полидипсия, похудение, разлитые боли в животе (диабетический псевдоперитонит), дегидратация, выраженная слабость, запах ацетона (или фруктовый запах) изо рта, постепенное помутнение сознания. Истинная кома при ДКА в последнее время в силу относительно ранней диагностики развивается редко. При физикальном обследовании выявляются признаки обезвоживания: снижение тургора кожи и плотности глазных яблок, тахикардия, гипотония. В далеко зашедших случаях развивается дыхание Куссмауля. Более чем у 25% пациентов с ДКА развивается рвота, которая по цвету может напоминать кофейную гущу.

Диагностика

Базируется на данных клинической картины, указаниях на СД-1 у пациента, а также на данных лабораторного исследования. Для ДКА характерны гипергликемия (в ряде случаев незначительная, если декомпенсация СД-1 развилась на фоне голодания или значительного ограничения приема углеводов), кетонурия, метаболический ацидоз, гиперосмолярность (табл. 7.12).

Таблица 7.12. Лабораторная диагностика острых осложнений сахарного диабета

Показатель	Диабетический кетоацидоз	Гиперосмолярная кома
Гликемия, ммоль/л	>15–20	>30–40
pH крови	7,0–7,3	>7,3
Кетонурия	Выраженная	Умеренная
Эффективная осмолярность, мОсм/л	Вариабельна	>350
Уровень сознания	Сохранен/снижен	Стопор/кома

При обследовании пациентов с острой декомпенсацией СД необходимо определение уровня гликемии, креатинина и мочевины, электролитов, на основании чего производится расчет эффективной осмолярности. Кроме того, необходима оценка кислотно-основного состояния. Эффективная осмолярность (ЭО) рассчитывается по следующей формуле: $2 \times [\text{Na}^+(\text{мЭкв/л}) + \text{глюкоза}(\text{ммоль/л})]$. В норме ЭО составляет 285-295 мОсм/л.

У большинства пациентов с ДКА определяется лейкоцитоз. Его выраженность пропорциональна уровню кетоновых тел в крови. Уровень натрия обычно снижен вследствие осмотического оттока жидкости из интрацеллюлярных пространств в экстрацеллюлярные в ответ на гипергликемию. Реже уровень натрия может быть снижен ложноположительно, как следствие выраженной гипертриглицеридемии. Уровень калия в сыворотке крови исходно может быть повышен или в норме вследствие его перемещения из экстрацеллюлярных пространств.

Дифференциальная диагностика

Выявляют другие причины потери сознания у пациентов с СД. Дифференциальная диагностика с гиперосмолярной комой, как правило, не вызывает затруднений (развивается у пожилых пациентов с СД-2) и не имеет большого клинического значения, так как принципы лечения обоих состояний сходны. При невозможности оперативно выяснить причину потери сознания пациента с СД, ему показано введение глюкозы, так как гипогликемические состояния встречаются значительно чаще, а быстрая положительная динамика на фоне введения глюкозы сама по себе позволяет выяснить причину потери сознания.

Лечение

Лечение ДКА подразумевает регидратацию, коррекцию гипергликемии, электролитных расстройств, а также лечение заболеваний, вызвавших декомпенсацию диабета. Лечение необходимо проводить в реанимационном отделении специализированного лечебного учреждения. У взрослых пациентов без тяжелой сопутствующей сердечной патологии еще на догоспитальном этапе в качестве первоочередной меры с целью регидратации рекомендуется введение изотонического раствора (0,9% NaCl) ориентировочно со скоростью 1 л/ч (около 15-20 мл на 1 кг массы тела в час). Полное возмещение дефицита жидкости, которое при ДКА составляет 100-200 мл на 1 кг массы тела должно быть достигнуто в пределах первых суток

лечения. При сопутствующей сердечной или почечной недостаточности этот период времени должен быть увеличен. Для детей рекомендуемый объем изотонического раствора для регидратационной терапии составляет 10-20 мл на 1 кг массы тела в час, при этом за первые 4 ч он не должен превысить 50 мл на 1 кг массы тела. Полную регидратацию рекомендуется достигнуть примерно через 48 ч. После того как на фоне параллельно проводимой инсулинотерапии уровень гликемии снизится примерно до 14 ммоль/л, переходят на переливание 10% раствора глюкозы, которым и продолжается регидратация.

В настоящее время принята концепция малых доз инсулина при лечении ДКА. Используется только инсулин короткого действия.

Оптимально использование внутривенного введения инсулина. Внутримышечное введение инсулина, которое менее эффективно, возможно только при умеренной тяжести ДКА, при стабильной гемодинамике и при невозможности проведения внутривенной терапии. В последнем случае инъекции обычно делаются в прямую мышцу живота, при этом на инсулиновый шприц надевается игла для внутримышечных инъекций (для надежного внутримышечного попадания) и по этой игле инсулин набирается из флакона в шприц.

Возможно несколько вариантов внутривенного введения инсулина. Оптимально это делать при помощи непрерывного введения перфузором. При его отсутствии инсулин может вводиться непосредственно в инфузионную систему инсулиновым шприцем, в который к необходимой дозе инсулина добирается 1 мл изотонического раствора. Вплоть до достижения уровня гликемии около 14 ммоль/л пациенту ежечасно вводится по 6-10 Ед инсулина короткого действия; в дальнейшем (параллельно со сменой регидратационного раствора с изотонического на 10% глюкозу) в зависимости от ежечасно определяемых показателей гликемии доза инсулина снижается до 4-8 Ед/ч. Рекомендованная скорость снижения уровня гликемии не должна превышать 5 ммоль/л в час.

В случае если выбран внутримышечный путь введения инсулина, исходно вводится 20 Ед инсулина короткого действия, после чего ежечасно - по 6 Ед, а после достижения уровня гликемии около 14 ммоль/л доза снижается до 4 Ед/ч. После полной стабилизации гемодинамики и компенсации кислотно-основных нарушений пациент переводится на подкожные инъекции инсулина.

Как указывалось, несмотря на значительный дефицит калия в организме (общая потеря 3-6 ммоль/кг), при ДКА его уровень до начала инсулинотерапии может быть несколько повышен. Тем не менее начало переливания раствора калия хлорида рекомендуется проводить одновременно с началом инсулинотерапии, если уровень калия в плазме крови меньше 5,5 ммоль/л. Успешная коррекция дефицита калия происходит только на фоне нормализации рН. При низком рН поступление калия внутрь клетки значительно снижено, в связи с этим, по

возможности, дозу переливаемого калия хлорида желательнее адаптировать к конкретному показателю рН (табл. 7.13).

Причиной декомпенсации диабета зачастую бывают инфекционные заболевания (пиелонефрит, инфицированная язва при синдроме диабетической стопы, пневмония, синусит и пр.). Существует правило, согласно которому при ДКА антибиотикотерапия назначается практически всем пациентам с субфебрилитетом или лихорадкой, даже при отсутствии видимого очага инфекции, поскольку собственно для ДКА повышение температуры тела не характерно.

Таблица 7.13. Схема коррекции дефицита калия

Калий плазмы, ммоль/л	Скорость введения хлорида калия, г/ч*		
	рН <7,1	рН >7,1	Усреднено при невозможности мониторинга рН
<3	3,0	1,8	3,0
3-4	1,8	1,2	2,0
4-5	1,2	1,0	1,5
5-6	1,0	0,5	1,0
>6	Препараты калия не вводятся		

* Для расчета используют следующие данные: 1 г КСl = 13,4 ммоль; 1 ммоль КСl = 0,075 г. В 4% растворе КСl: в 100 мл - 4 г КСl, в 25 мл - 1 г КСl, в 10 мл - 0,4 г КСl.

Прогноз

Смертность при ДКА составляет 0,5-5,0%, при этом большинство случаев обусловлено поздним и некачественным оказанием медицинской помощи. Смертность наиболее высока (до 50%) среди пациентов пожилого возраста.

7.7.2. Гиперосмолярная кома

Гиперосмолярная кома (ГОК) - редкое острое осложнение СД-2, развивающееся вследствие выраженной дегидратации и гипергликемии на фоне отсутствия абсолютного дефицита инсулина и сопровождающееся высокой летальностью (табл. 7.14).

Этиология

ГОК, как правило, развивается у пожилых пациентов с СД-2. Такие пациенты чаще всего одиноки, живут без ухода, пренебрегают своим состоянием и самоконтролем и принимают недостаточно жидкости. Часто к декомпенсации приводят инфекции (синдром диабетической стопы, пневмонии, острый пиелонефрит), нарушения мозгового кровообращения и другие состояния, в результате которых пациенты плохо передвигаются, не принимают сахароснижающие препараты и жидкость.

Патогенез

Нарастающая гипергликемия и осмотический диурез обуславливают выраженную дегидратацию, которая по указанным выше причинам не восполняется извне. Результат гипергликемии и дегидратации - гиперосмолярность плазмы крови. Неотъемлемый компонент патогенеза ГОК - относительный дефицит инсулина и избыток контринсулярных гормонов, тем не менее сохраняющейся при СД-2 остаточной секреции инсулина достаточно для подавления липолиза и кетогенеза, вследствие чего не развивается кетоацидоз.

Таблица 7.14. Гиперосмолярная кома

Этиология	Выраженная декомпенсация СД-2, вызванная развитием сопутствующей патологии (инфаркт, инсульт, инфекции) у пациентов пожилого возраста (>60–70 лет); прекращение приема сахароснижающих препаратов, отсутствие ухода, ограничение приема жидкости
Патогенез	Выраженная гипергликемия, осмотический диурез, обезвоживание, при сохранении остаточной продукции инсулина, достаточной для подавления кетогенеза
Эпидемиология	Встречается очень редко, почти всегда у пожилых; на ГОК приходится 10–30% острых гипергликемических состояний у пожилых с СД-2; в 2/3 случаев развивается у лиц с недиагностированным до этого СД
Основные клинические проявления	Признаки выраженной дегидратации (жажда, сухость кожи, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, слабость, шок); фокальные и генерализованные судороги; сопутствующие заболевания и осложнения (инфекции, тромбозы глубоких вен, пневмония, нарушения мозгового кровообращения, гастропарез), помрачение сознания (сонор, кома)
Диагностика	Анамнез СД-2, пожилой возраст, клиническая картина, выраженная гипергликемия (>30–40 ммоль/л), отсутствие кетонурии и кетоацидоза, гиперосмолярность
Дифференциальная диагностика	Кетоацидотическая и гипогликемические комы, потеря сознания другого генеза (инсульт, инфаркт миокарда и пр.)
Лечение	Регидратация (2,5–3,0 л за первые 3 ч), инсулинотерапия (режим малых доз), коррекция электролитных расстройств, лечение сопутствующей патологии
Прогноз	Плохой: смертность 15–60%; наилучший у лиц старческого возраста

В ряде случаев может определяться умеренной выраженности ацидоз как результат гиперлактатемии на фоне тканевой гипоперфузии. При выраженной гипергликемии для сохранения осмотического баланса в цереброспинальной жидкости увеличивается содержание натрия, поступающего из клеток головного мозга, куда в обмен попадает калий. Нарушается трансмембранный потенциал нервных клеток. Развивается прогрессирующее помрачение сознания в сочетании с судорожным синдромом (рис. 7.10).

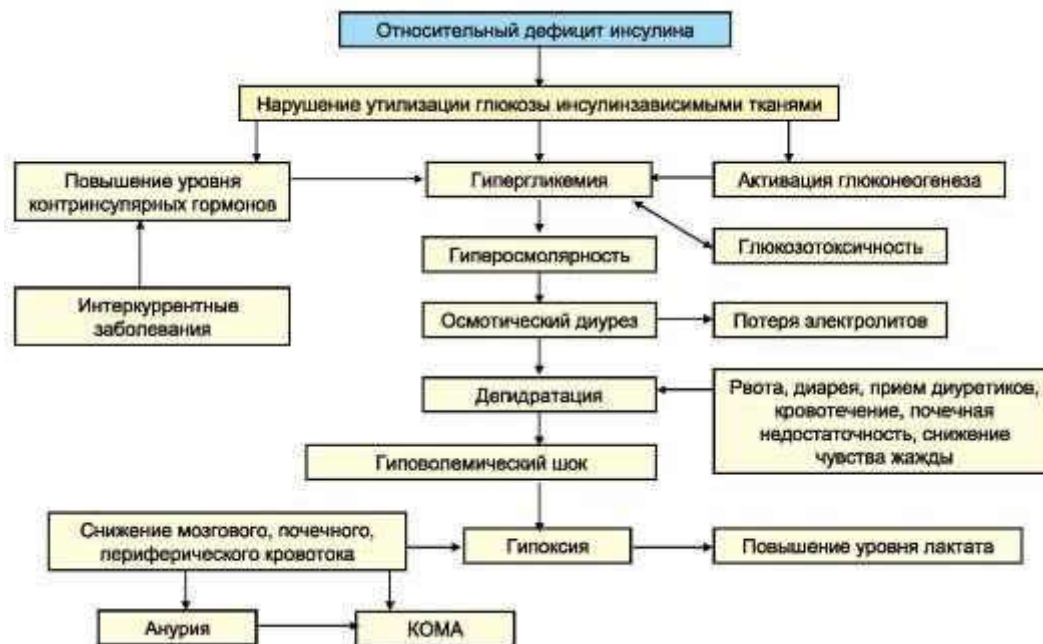


Рис. 7.10. Патогенез гиперосмолярной комы

Эпидемиология

На ГОК приходится 10-30% острых гипергликемических состояний у взрослых и пожилых пациентов с СД-2. Примерно в 2/3 случаев ГОК развивается у лиц с недиагностированным до этого СД.

Клинические проявления

Особенности клинической картины ГОК:

- комплекс признаков и осложнений дегидратации и гипоперфузии: жажда, сухость слизистых оболочек, тахикардия, артериальная гипотензия, тошнота, слабость, шок;
- фокальные и генерализованные судороги;
- лихорадка, тошнота и рвота (40-65% случаев);
- из сопутствующих заболеваний и осложнений часто встречаются тромбозы глубоких вен, пневмония, нарушения мозгового кровообращения, гастропарез.

Диагностика

Базируется на данных клинической картины, возрасте пациента и анамнезе СД-2, выраженной гипергликемии при отсутствии кетонурии и кетоацидоза. Типичные лабораторные признаки ГОК представлены в табл. 7.12.

Дифференциальная диагностика

Другие острые состояния, развивающиеся у пациентов с СД, чаще всего с сопутствующей патологией, приведшей к выраженной декомпенсации СД.

Лечение

Лечение и мониторинг при ГОК, за исключением некоторых особенностей, не отличаются от таковых, описанных для кетоацидотической диабетической комы (см. раздел 7.7.1):

- большой объем начальной регидратации 1,5-2,0 л за 1-й час. 1 л - за 2-й и 3-й час, далее по 500 мл/ч изотонического раствора хлорида натрия;
- потребность во введении калийсодержащих растворов, как правило, больше, чем при кетоацидотической коме;
- инсулинотерапия аналогична таковой при КК, но потребность в инсулине меньше и уровень гликемии необходимо снижать не быстрее чем на 5 ммоль/л в час во избежание развития отека мозга;
- введения гипотонического раствора (NaCl 0,45%) лучше избегать (только при выраженной гипернатриемии: >155 ммоль/л и/или ЭО >320 мОсм/л);
- во введении натрия бикарбоната, как правило, нет необходимости (только в специализированных реанимационных отделениях при ацидозе с $pH < 7,1$).

Прогноз

Летальность при ГОК высока и составляет 15-60%. Наихудший прогноз у пожилых пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, которая, часто и служит причиной декомпенсации СД и развития ГОК.

7.7.3. Гипогликемия

Гипогликемия - снижение уровня глюкозы в сыворотке крови ($<2,2-2,8$ ммоль/л); сопровождается клиническим синдромом, характеризующимся признаками активации симпатической нервной системы и/или дисфункцией центральной нервной системы. Гипогликемия как лабораторный феномен не тождественна понятию гипогликемических симптомов, поскольку лабораторные данные и клинические проявления не всегда совпадают.

Этиология

- Передозировка препаратов инсулина и его аналогов, а также секретогогов (препараты сульфонилмочевины, глиниды).
- Недостаточный прием пищи на фоне неизменной сахароснижающей терапии.

- Прием алкогольных напитков на фоне терапии инсулином и секретагогами.
- Физические нагрузки на фоне неизменной сахароснижающей терапии и/или без дополнительного приема углеводов.
- Развитие поздних осложнений СД (автономная нейропатия с гастропарезом, почечная недостаточность) и ряда других заболеваний (надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, печеночная недостаточности, злокачественные опухоли) при неизменной сахароснижающей терапии (продолжение приема и кумуляция ТСП на фоне почечной недостаточности, сохранение прежней дозы инсулина).
- Нарушение техники введения инсулина (внутримышечная инъекция вместо подкожной).
- Артифициальная гипогликемия (сознательная передозировка сахароснижающих препаратов самим пациентом).
- Органический гиперинсулинизм (инсулинома; см. раздел 10.3).

Патогенез

Патогенез гипогликемии заключается в нарушении баланса между поступлением глюкозы в кровь, ее утилизацией, уровнем инсулина и контринсулярных гормонов. В норме при уровне гликемии 4,2-4,7 ммоль/л продукция и высвобождение инсулина из β -клеток подавлена. Снижение уровня гликемии менее 3,9 ммоль/л сопровождается стимуляцией продукции контринсулярных гормонов (глюкагон, кортизол, ГР, адреналин). Нейрогликопеническая клиническая картина развивается при снижении уровня гликемии менее 2,5-2,8 ммоль/л. При передозировке инсулина и/или препаратов сульфонилмочевины гипогликемия развивается вследствие прямого гипогликемизирующего действия экзогенного или эндогенного гормона. При передозировке препаратов сульфонилмочевины гипогликемические проявления могут многократно рецидивировать после купирования приступа, так как длительность действия многих препаратов достигает 1 сут и более. ТСП, которые не стимулируют продукцию инсулина (метформин, тиазолидиндионы, препараты инкретинового ряда), сами по себе гипогликемии вызвать не могут. Однако добавление к препаратам сульфонилмочевины или инсулину ТСП в прежней дозе может стать причиной гипогликемии вследствие кумуляции сахароснижающего эффекта комбинированной терапии (табл. 7.15).

Таблица 7.15. Гипогликемия

Этиология	<ul style="list-style-type: none"> – Передозировка препаратов инсулина и сульфонилмочевинных; недостаточный прием пищи, прием алкоголя, физические нагрузки на фоне неизменной сахароснижающей терапии и/или без дополнительного приема углеводов – Автономная нейропатия с гастропарезом, почечная недостаточность, надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, печеночная недостаточность, злокачественные опухоли – Нарушение техники введения инсулина – Артифициальная гипогликемия
Патогенез	Снижение уровня гликемии ниже 2,2–2,8 ммоль/л
Эпидемиология	На одного больного, находящегося на интенсивной инсулинотерапии, в год приходится 1 случай тяжелой гипогликемии. При СД-2 у 20% пациентов, получающих инсулин, и у 6% пациентов получающих препараты сульфонилмочевины, на протяжении 10 лет развивается как минимум 1 случай тяжелой гипогликемии
Основные клинические проявления	<p><i>Адренергические симптомы:</i> тахикардия, мидриаз; беспокойство, агрессивность; дрожь, холодный пот, парестезии; тошнота, сильный голод, гиперсаливация; диарея, обильное мочеиспускание</p> <p><i>Нейрогликопенические симптомы:</i> астения, снижение концентрации внимания, головная боль, чувство страха, спутанность сознания, дезориентация, поведенческие нарушения, нарушение сознания, судороги, преходящие параличи, кома</p>

Окончание табл. 7.15

Диагностика	Типичная клиническая картина у больного СД; низкий уровень гликемии по данным экспресс-анализа, купирование симптомов на фоне приема углеводов или введения глюкозы
Дифференциальная диагностика	Другие причины потери сознания и/или судорожного синдрома у больных СД. Дифференциальная диагностика причин гипогликемии (низкая комплаентность, сопутствующие заболевания, прогрессирование поздних осложнений)
Лечение	Легкая гипогликемия: прием углеводов внутрь (наиболее эффективны сладкие напитки и соки), тяжелая гипогликемия: 50 мл 40% р-ра глюкозы внутривенно и/или глюкагон (внутримышечно или подкожно)
Прогноз	Легкие гипогликемии у обученных пациентов на фоне хорошей компенсации заболевания безопасны. Частые гипогликемии — признак плохой компенсации СД. У пожилых пациентов — риск провокации сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, кровоизлияние в сетчатку)

При приеме алкоголя происходит подавление глюконеогенеза в печени, а это важнейший фактор, противодействующий гипогликемии. Физические нагрузки способствуют инсулиннезависимой утилизации глюкозы. По этой причине на фоне неизменной сахароснижающей терапии и/или при отсутствии дополнительного приема углеводов такие нагрузки могут стать причиной гипогликемии.

Эпидемиология

Легкие, быстро купируемые гипогликемии у пациентов с СД-1, получающих интенсивную инсулинотерапию, могут развиваться несколько раз в неделю и относительно безвредны. На

одного больного, находящегося на интенсивной инсулинотерапии, в год приходится 1 случай тяжелой гипогликемии (требующей посторонней помощи). В большинстве случаев гипогликемия развивается в ночное время. При СД-2 у 20% пациентов, получающих инсулин, и у 6% пациентов, получающих препараты сульфонилмочевины, на протяжении 10 лет развивается, как минимум один эпизод тяжелой гипогликемии.

Клинические проявления

Выделяют две основные группы симптомов: адренергические, связанные с активацией симпатической нервной системы и выбросом адреналина надпочечниками, и нейрогликопенические, связанные с нарушением функционирования ЦНС на фоне дефицита ее основного энергетического субстрата. К адренергическим симптомам относятся: тахикардия, мидриаз; беспокойство, агрессивность; дрожь, холодный пот, парестезии; тошнота, сильный голод, гиперсаливация; диарея, обильное мочеиспускание. К нейрогликопеническим симптомам относятся: астения, снижение концентрации внимания, головная боль, чувство страха, спутанность сознания, дезориентация, галлюцинации; речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, нарушение сознания, судороги, преходящие параличи, кома. Четкой зависимости выраженности и последовательности развития симптомов от утяжеления гипогликемии может не быть. Иногда возникают только адренергические или только нейрогликопенические симптомы. В отдельных случаях, несмотря на восстановление нормогликемии и продолжающуюся терапию, пациенты могут пребывать в ступорозном или даже коматозном состоянии на протяжении нескольких часов и дней. Длительная гипогликемия или ее частые эпизоды могут привести к необратимым изменениям в ЦНС (прежде всего в коре больших полушарий), проявления которых варьируют от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов до типичных эпилептических припадков, неизбежный исход которых стойкое слабоумие.

Гипергликемия субъективно переносится пациентами легче, чем эпизоды даже легкой гипогликемии. По этой причине многие пациенты из-за боязни гипогликемии считают необходимым поддержание гликемии на относительно высоком уровне, который фактически соответствует декомпенсации заболевания. Преодоление этого стереотипа требует порой немалых усилий врачей и обучающего персонала.

Диагностика

Клиническая картина гипогликемии у пациента с СД в сочетании с лабораторным (как правило, при помощи глюкометра) выявлением низкого уровня глюкозы в крови.

Дифференциальная диагностика

Выявляют другие причины, приводящие к потере сознания. Если причина потери сознания больного СД неизвестна и невозможно проведение экспресс-анализа гликемии, ему показано введение глюкозы. Нередко возникает необходимость выяснения причины развития частых гипогликемий у пациентов с СД. Чаще всего они бывают следствием неадекватной сахароснижающей терапии и низкого уровня знаний пациента о своем заболевании. Следует помнить о том, что к снижению потребности в сахароснижающей терапии, вплоть до ее полной отмены («исчезнувший СД»), может привести ряд заболеваний (надпочечниковая недостаточность, гипотиреоз, почечная и печеночная недостаточность), в том числе злокачественные опухоли.

Лечение

Для лечения легкой гипогликемии, при которой пациент в сознании и может сам оказать себе помощь, обычно достаточно принять пищу или жидкость, содержащие углеводы в количестве 1-2 ХЕ (10-20 г глюкозы). Такое количество содержится, например, в 200 мл сладкого фруктового сока. Напитки более эффективно купируют гипогликемию, поскольку в жидком виде глюкоза значительно быстрее всасывается. Если симптомы продолжают нарастать, несмотря на продолжающийся прием углеводов, необходимо внутривенное введение глюкозы или внутримышечное введение глюкагона. Аналогичным образом лечится и тяжелая гипогликемия, протекающая с потерей сознания. В этом случае пациенту вводится около 50 мл 40% раствора глюкозы внутривенно. Введение глюкозы необходимо продолжать вплоть до купирования приступа и нормализации гликемии, хотя большей дозы - до 100 мл и более, как правило, не требуется. Глюкагон вводится (как правило, приготовленным в заводских условиях наполненным шприцем) внутримышечно или подкожно. Через несколько минут уровень гликемии благодаря индукции глюкагоном гликогенолиза нормализуется. Однако это происходит не всегда: при высоком уровне инсулина в крови глюкагон неэффективен. Период полувыведения глюкагона короче, чем инсулина. При алкоголизме и болезнях печени синтез гликогена нарушен, и введение глюкагона может оказаться неэффективным. Побочным эффектом введения глюкагона может быть рвота, создающая опасность аспирации. Близким пациента желательно владеть техникой инъекции глюкагона.

Прогноз

Легкие гипогликемии у обученных пациентов на фоне хорошей компенсации заболевания безопасны. Частые гипогликемии - признак плохой компенсации СД. В большинстве случаев у таких пациентов в остальное время суток определяется более или менее выраженная гипергликемия и высокий уровень HbA_{1c} . У пожилых пациентов с поздними осложнениями СД гипогликемии могут провоцировать такие сосудистые осложнения, как инфаркт миокарда, инсульт, кровоизлияние в сетчатку. Гипогликемическая кома длительностью до 30 мин при

адекватном лечении и быстром возвращении сознания, как правило, не имеет каких-либо осложнений и последствий.

7.8. ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Клинически выделяют пять основных поздних осложнений СД, которые патогенетически связаны друг с другом: макроангиопатию, нефропатию, ретинопатию, нейропатию и синдром диабетической стопы. Все эти осложнения могут развиваться при обоих типах СД. Под макроангиопатией, или макрососудистыми осложнениями СД, подразумевается атеросклероз, осложняющийся ИБС, нарушениями мозгового кровообращения и облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей и других локализаций. Атеросклероз, развивающийся при СД, морфологически не отличается от такового у лиц без СД, так как макроангиопатия - неспецифическое осложнение СД, зачастую развивается еще до манифестации СД, и в ее патогенезе собственно гипергликемия не является единственным и главным фактором риска. Комплексное осложнение, развивающееся при обоих типах СД, - синдром диабетической стопы. В его патогенезе в том или ином соотношении доминируют диабетическая нейропатия или атеросклероз артерий нижних конечностей. В патогенезе диабетической нейропатии, нефропатии и ретинопатии (последние два объединяют термином диабетическая микроангиопатия) ключевую патогенетическую роль играет хроническая гипергликемия. Эти осложнения, с одной стороны, никогда не встречаются на момент манифестации СД-1, а с другой - их выявление при СД-2, даже на момент первичной диагностики заболевания, свидетельствует о том, что реально пациент болен СД-2 уже много лет. Другими словами, для развития диабетической нейропатии, нефропатии и ретинопатии требуется не один год пребывания пациента в состоянии хронической гипергликемии. Таким образом, ключевая мера профилактики нейропатии, нефропатии и ретинопатии - компенсация СД по углеводному компоненту (гликированный гемоглобин). Профилактика макрососудистых осложнений подразумевает комплексный подход, при котором помимо нормализации гликемии необходим контроль дислипидемии и артериальной гипертензии, при этом два последних фактора имеют даже большее значение. Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается, с одной стороны, как важнейший фактор прогрессирования диабетической нефропатии, а с другой - как одно из ее проявлений и фактор риска острых сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт).

Поздние осложнения - *основная причина смерти* пациентов с СД и, принимая во внимание его распространенность, важнейшая медико-социальная проблема здравоохранения большинства стран. В связи с этим *основная цель лечения и наблюдения* пациентов с СД - профилактика поздних осложнений.

7.8.1. Диабетическая макроангиопатия

Диабетическая макроангиопатия - собирательное понятие, объединяющее атеросклеротическое поражение крупных артерий при СД, клинически проявляющееся ИБС, облитерирующим атеросклерозом сосудов головного мозга, нижних конечностей, внутренних органов в сочетании с АГ (табл. 7.16).

Таблица 7.16. Диабетическая макроангиопатия

Этиология и патогенез	Аналогичны таковым при атеросклерозе без СД: дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность, АГ, гиперкоагуляция, гипергликемия, эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс, системное воспаление
Эпидемиология	Риск развития ИБС при СД-2 в 6 раз выше, чем у лиц без СД. АГ выявляется у 20% пациентов с СД-1 и у 75% с СД-2. Облитерирующий атеросклероз периферических сосудов развивается у 10%, а тромбоз сосудов головного мозга — у 8% пациентов с СД
Основные клинические проявления	Аналогичны таковым у лиц без СД. При СД инфаркт миокарда в 30% случаев безболевой
Диагностика	Аналогична таковой при заболеваниях без СД
Дифференциальная диагностика	Другие сердечно-сосудистые заболевания, симптоматическая АГ, вторичные дислипидемии
Лечение	Гипотензивная терапия, коррекция дислипидемии, антиагрегантная терапия, скрининг и лечение ИБС
Прогноз	От сердечно-сосудистых заболеваний смертность составляет 75% при СД-2 и 35% — при СД-1

Этиология и патогенез

Аналогичны этиологии и патогенезу атеросклероза у лиц без СД. Атеросклеротические бляшки не отличаются по микроскопическому строению у лиц с СД и без него. В патогенезе атеросклероза при СД существенны как традиционные факторы риска (АГ, дислипидемия, курение), так и собственно гипергликемия, при этом соотношение их значимости (особенно при СД-2) остается не вполне понятным. Основные компоненты патогенеза атеросклероза при СД следующие.

- Гипергликемия. Фактор риска развития атеросклероза. Увеличение уровня HbA_{1c} на 1% у пациентов с СД-2 увеличивает риск развития инфаркта миокарда на 15%. Механизм атерогенного действия гипергликемии не вполне ясен, возможно, он связан с гликозилированием конечных продуктов метаболизма ЛПНП и коллагена сосудистой стенки.
- Артериальная гипертензия. В патогенезе большое значение придается почечному компоненту - диабетической нефропатии, основной фактор риска которой - гипергликемия. АГ при СД-2 не менее значимый фактор риска инфаркта и инсульта, чем гипергликемия. Микроальбуминурия, которая сопровождает как диабетическую нефропатию, так и АГ, ассоциирована с инсультом и инфарктом миокарда.

- Дислипидемия. Гиперинсулинемия, неотъемлемый компонент инсулинорезистентности при СД-2, обуславливает снижение уровня ЛПВП, повышение уровня триглицеридов и снижение плотности, т.е. усиление атерогенности ЛПНП. Дислипидемия при СД-2, как правило, возникает еще на этапе предиабета.
- Ожирение, которым страдает большинство пациентов с СД-2, - независимый фактор риска атеросклероза, инфаркта миокарда и инсульта (см. раздел 11.2).
- Инсулинорезистентность. Гиперинсулинемия и высокий уровень инсулин- и проинсулинподобных молекул повышают риск развития атеросклероза, что, возможно, связано с эндотелиальной дисфункцией.
- Нарушение коагуляции крови. При СД определяется повышение уровня фибриногена, активатора ингибитора тромбоцитов и фактора Виллебранда, в результате чего формируется протромботическое состояние свертывающейся системы крови.
- Эндотелиальная дисфункция, характеризующаяся повышением экспрессии активатора ингибитора плазминогена и молекул клеточной адгезии.
- Окислительный стресс, приводящий к повышению концентрации окисленных ЛПНП и F₂-изопростанов.
- Системное воспаление, при котором происходит повышение экспрессии фибриногена и С-реактивного белка.

Наиболее значимые факторы риска развития ИБС при СД-2: повышенный уровень ЛПНП, пониженный уровень ЛПВП, АГ, гипергликемия и курение. Одним из возможных отличий атеросклеротического процесса при СД служит более *распространенный* и *дистальный характер окклюзионного поражения*, т.е. в процесс чаще вовлекаются относительно более мелкие артерии, что затрудняет хирургическое лечение и ухудшает прогноз.

Эпидемиология

Риск развития ИБС у пациентов с СД-2 в 6 раз выше, чем у лиц без СД, при этом он одинаков для мужчин и женщин. АГ выявляется у 20% пациентов с СД-1 и у 75% с СД-2. В общем, у пациентов с СД она встречается в 2 раза чаще, чем у лиц без него. Облитерирующий атеросклероз периферических сосудов развивается у 10% пациентов с СД. Тромбоэмболия сосудов головного мозга развивается у 8% пациентов с СД (в 2-4 раза чаще, чем у лиц без СД). Риск развития инфаркта миокарда у пациентов с СД в 2-4 раза выше, чем у лиц без него.

Клинические проявления

Не отличаются от таковых у лиц без СД. В клинической картине СД-2 макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт, окклюзионное поражение сосудов ног) зачастую выступают на первый план, и именно при их развитии у пациента нередко впервые обнаруживается гипергликемия. Возможно, вследствие сопутствующей автономной нейропатии до 30% инфарктов миокарда у пациентов с СД протекают без типичного ангинозного приступа (безболевого инфаркт).

Диагностика

Принципы диагностики осложнений атеросклероза (ИБС, нарушение мозгового кровообращения, окклюзионное поражение артерий ног) не отличаются от таковых для лиц без СД. Измерение АД должно проводиться при каждом визите пациента с СД к врачу, а определение показателей липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП) при СД необходимо проводить как минимум ежегодно.

Дифференциальная диагностика

Другие сердечно-сосудистые заболевания, симптоматическая АГ, вторичные дислипидемии.

Лечение

- Контроль артериального давления. Целевой уровень систолического АД при СД составляет менее 140 мм рт.ст., а диастолического - 90 мм рт.ст. (см. табл. 7.3). Большинству пациентов для достижения этой цели необходимо назначение нескольких гипотензивных препаратов. Требуется снижение массы тела и уменьшение потребления соли и алкоголя. Препараты выбора гипотензивной терапии при СД - ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые при необходимости дополняются тиазидными диуретиками. Препараты выбора для пациентов с СД, перенесших инфаркт миокарда, - β -адреноблокаторы. Контроль АД при СД-2 снижает риск острых сердечно-сосудистых событий на 35-45%.
- Коррекция дислипидемии. Целевые уровни показателей липидного спектра представлены в табл. 7.3. Препараты выбора гиполипидемической терапии - ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (статины). Терапия статинами с достижением целевых показателей липидного спектра снижает риск развития острых сердечно-сосудистых событий на 25-55%.
- Антиагрегантная терапия. Терапия ацетилсалициловой кислотой (по 75-100 мг/сут) показана пациентам с СД старше 40 лет при повышенном риске развития сердечно-сосудистой патологии (отягощенный семейный анамнез, АГ, курение, дислипидемия, микроальбуминурия), а также всем пациентам с клиническими проявлениями атеросклероза в качестве вторичной профилактики.

• Лечение собственно макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, облитерирующий атеросклероз сосудов ног). Его принципы существенно не отличаются от таковых для лиц без СД.

Прогноз

От сердечно-сосудистых заболеваний смертность составляет 75% при СД-2 и 35% - при СД-1. Примерно 50% больных СД-2 умирают от осложнений ИБС, 15% от тромбоэмболии сосудов головного мозга. Смертность от инфаркта миокарда у лиц с СД превышает 50%.

7.8.2. Диабетическая ретинопатия

Диабетическая ретинопатия (ДР) - микроангиопатия сосудов сетчатки глаза, характеризующаяся развитием микроаневризм, кровоизлияний, экссудативных изменений и пролиферацией новообразованных сосудов, приводящая к частичной или полной потере зрения (табл. 7.17).

Таблица 7.17. Диабетическая ретинопатия

Этиология и патогенез	Хроническая гипергликемия, микроангиопатия сосудов сетчатки, ишемия и неоваскуляризация сетчатки, формирование артериовенозных шунтов, витреоретинальные тракции, отслойка и ишемическая дегенерация сетчатки
Эпидемиология	Самая частая причина слепоты среди трудоспособного населения. Спустя 5 лет после выявления СД-1 выявляется у 8% пациентов, а спустя 30 лет — у 98% пациентов. На момент диагностики СД-2 выявляется у 20–40% пациентов, а спустя 15 лет — у 85%. При СД-1 относительно чаще встречается пролиферативная ретинопатия, а при СД-2 — макулопатия (75%)
Основные клинические проявления	Непролиферативная, препролиферативная, пролиферативная ретинопатия
Диагностика	Офтальмологическое обследование показано пациентам с СД-1 через 3 года после манифестации заболевания, а пациентам с СД-2 сразу после его выявления. В дальнейшем такие исследования необходимо повторять ежегодно
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания глаз у пациентов с СД
Лечение	Компенсация СД, лазерная фотокоагуляция
Прогноз	Слепота регистрируется у 2% пациентов с СД. Частота новых случаев слепоты, связанных с ДР, составляет 3,3 случая на 100 000 населения в год. При СД-1 снижение HbA_{1c} до 7,0% приводит к уменьшению риска развития ДР на 75% и уменьшению риска прогрессирования ДР на 60%. При СД-2 снижение HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению риска развития ДР на 20%

Этиология

Основной этиологический фактор развития ДР - хроническая гипергликемия. Другие факторы (АГ, дислипидемия, курение, беременность и др.) имеют меньшее значение.

Патогенез

Основные звенья патогенеза ДР:

- микроангиопатия сосудов сетчатки, приводящая к сужению просвета сосудов со снижением кровоснабжения;
- дегенерация сосудов с образованием микроаневризм;
- прогрессирующая гипоксия, стимулирующая пролиферацию сосудов и приводящая к жировой дистрофии и отложению солей кальция в сетчатке;
- микроинфаркты с экссудацией, приводящие к образованию мягких «ватных» пятен;
- отложение липидов с формированием плотных экссудатов;
- разрастание в сетчатке пролиферирующих сосудов с образованием шунтов и аневризм, приводящее к дилатации вен и усугублению гипоперфузии сетчатки;
- феномен обкрадывания с дальнейшим прогрессированием ишемизации, что приводит к образованию инфильтратов и рубцов;
- отслоение сетчатки в результате ее ишемической дезинтеграции и образования витреоретинальных тракций;
- кровоизлияния в стекловидное тело в результате геморрагических инфарктов, массивной сосудистой инвазии и разрыва аневризм;
- пролиферация сосудов радужной оболочки (диабетический рубеоз), приводящая к развитию вторичной глаукомы;
- макулопатия с отеком сетчатки.

Эпидемиология

ДР - самая частая причина слепоты среди трудоспособного населения развитых стран, а риск развития слепоты у пациентов с СД в 10-20 раз выше, чем в общей популяции. На момент диагностики СД-1 ДР не обнаруживается практически ни у кого из пациентов, спустя 5 лет заболевание выявляется у 8% пациентов, а при 30-летнем стаже диабета - у 98% пациентов. На момент диагностики СД-2 ДР выявляется у 20-40% пациентов, а среди пациентов с 15-летним стажем СД-2 - у 85%. При СД-1 относительно чаще встречается пролиферативная ретинопатия, а при СД-2 - макулопатия (75%).

Клинические проявления

Согласно принятой классификации выделяют три стадии ДР (табл. 7.18).

Таблица 7.18. Классификация диабетической ретинопатии

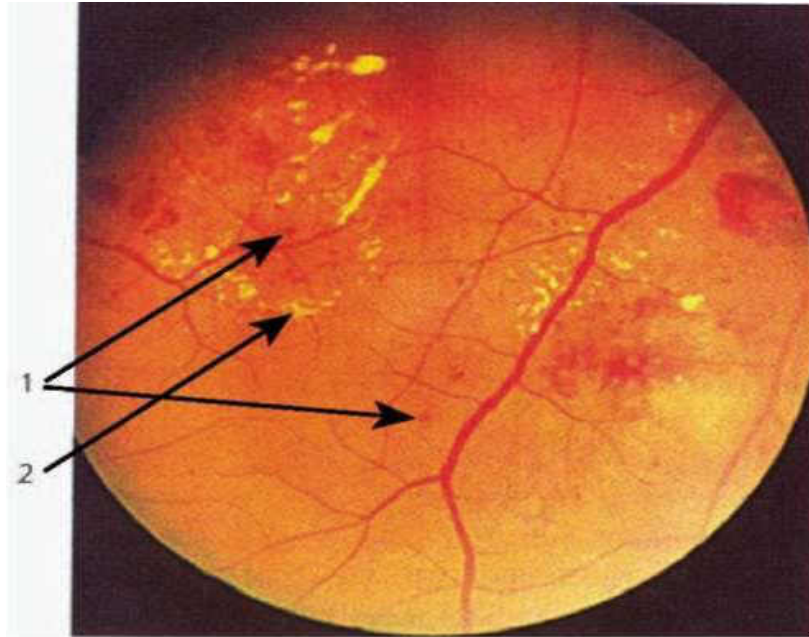
Стадия ДР	Характерные изменения
Непролиферативная	Микроаневризмы, кровоизлияния, отек, экссудативные очаги в сетчатке. Кровоизлияния имеют вид небольших точек, штрихов или темных пятен округлой формы, локализующихся в центре глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Твердые и мягкие экссудаты обычно расположены в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет. Важным элементом этой стадии служит отек сетчатки, который локализуется в макулярной области или по ходу крупных сосудов (рис. 7.11 а)

Окончание табл. 7.18

Стадия ДР	Характерные изменения
Препролиферативная	Венозные аномалии: четкообразность, извилистость, петлистость, удвоение и выраженные колебания калибра сосудов. Большое количество твердых и «ватных» экссудатов. Интравитреальные микрососудистые аномалии, множество крупных ретинальных геморрагий (рис. 7.11 б)
Пропролиферативная	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и других отделов сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, образование фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Новообразованные сосуды очень тонкие и хрупкие, вследствие чего часто возникают повторные кровоизлияния. Витреоретинальные тракции приводят к отслойке сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки (рубеоз) часто бывают причиной развития вторичной глаукомы (рис. 7.11 в)

Диагностика

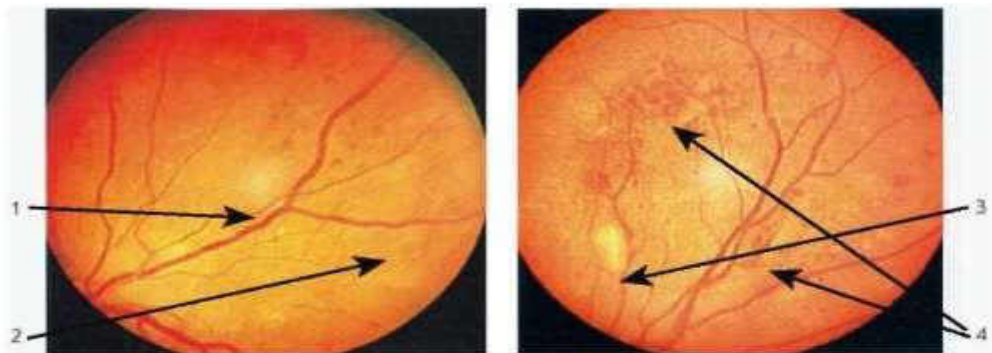
Полное офтальмологическое обследование, включающее прямую офтальмоскопию с фотографированием сетчатки, показано пациентам с СД-1 через 3 года после манифестации заболевания, а пациентам с СД-2 - сразу после его выявления. В дальнейшем такие исследования необходимо повторять ежегодно, а при пролиферативной ДР и/или макулопатии - 3-4 раза в год



1 – ретинальные геморрагии;
2 – твердые экссудативные очаги

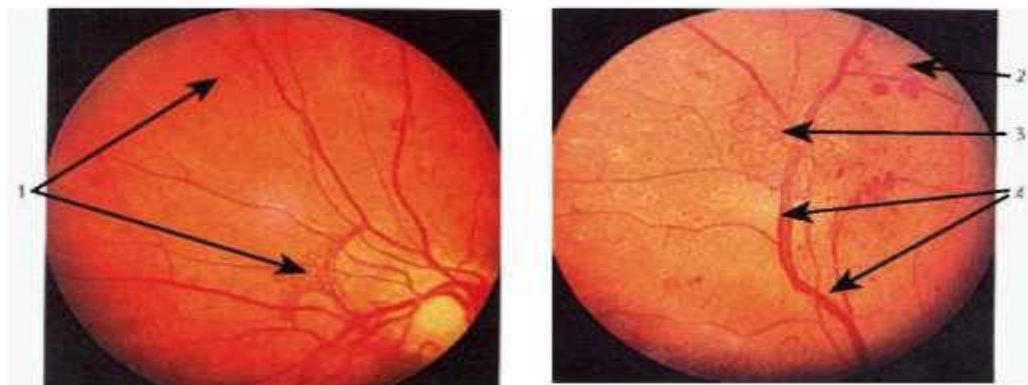
а

Рис. 7.11. Диабетическая ретинопатия: а - неproлиферативная стадия



1 – формирование мягких экссудативных очагов; 2 – извитость сосудов;
3 – мягкий экссудативный очаг; 4 – ретинальные геморрагии

б



1 – папиллярно новообразованные сосуды в области диска зрительного
нерва; 2 – ретинальные геморрагии; 3 – рост новообразованных сосудов;
4 – вены неравномерного калибра

в

Рис. 7.11 (окончание). Диабетическая ретинопатия: б - препролиферативная стадия; в - пролиферативная стадия

Дифференциальная диагностика

Другие заболевания глаз у пациентов с СД.

Лечение

Базовый принцип лечения ДР, как и других поздних осложнений, - оптимальная компенсация СД. Наиболее эффективный метод лечения ДР и предупреждения слепоты - лазерная фотокоагуляция.

Целью лазерной фотокоагуляции является прекращение функционирования новообразованных сосудов, представляющих основную угрозу развития таких тяжелых осложнений, как гемофтальм, тракционная отслойка сетчатки, рубеоз радужки и вторичная глаукома. Показания для лазерной фотокоагуляции: пролиферативная ДР, выраженный макулярный отек, а в отдельных случаях - препролиферативная ДР.

Прогноз

Слепота регистрируется у 2% пациентов с СД (3-4% пациентов с СД-1 и 1,5-2,0% пациентов с СД-2). Примерная частота новых случаев слепоты, связанных с ДР, составляет 3,3 случая на 100 000 населения в год. При СД-1 снижение HbA_{1c} до 7% приводит к уменьшению риска развития ДР на 75% и уменьшению риска прогрессирования ДР на 60%. При СД-2 снижение HbA_{1c} на 1% приводит к уменьшению риска развития ДР на 20%.

7.8.3. Диабетическая нефропатия

Диабетическая нефропатия (ДНФ) - специфическое поражение почек при СД, сопровождаемое формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, терминальная стадия которого характеризуется развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) (табл. 7.19). Наиболее раннее проявление ДНФ - микроальбуминурия (экскреция альбумина 30-300 мг/сут, или 20-200 мкг/мин).

Этиология и патогенез

Основные факторы риска ДНФ: длительность СД, хроническая гипергликемия, АГ, дислипидемия и семейный анамнез заболевания почек. При ДНФ в первую очередь поражается клубочковый аппарат почки.

- Одним из возможных механизмов, по которому гипергликемия способствует развитию поражения клубочков, бывает аккумуляция сорбитола за счет активизации полиолового пути метаболизма глюкозы, а также ряда конечных продуктов гликирования.
- Гемодинамические нарушения, а именно внутриклубочковая артериальная гипертензия (повышение кровяного давления внутри клубочков почки), служит важнейшим компонентом патогенеза ДНФ. Причина внутриклубочковой гипертензии - нарушение тонуса артериол: расширение приносящей и сужение выносящей. Это, в свою очередь, происходит под воздействием ряда гуморальных факторов, таких как ангиотензин-II и эндотелин, а также вследствие нарушения электролитных свойств базальной мембраны клубочков. Кроме того, внутриклубочковой гипертензии способствует системная гипертензия, которая есть у большинства пациентов с ДНФ. Вследствие внутриклубочковой гипертензии повреждаются базальные мембраны и фильтрационные поры, через которые начинают проникать следовые (*микроальбуминурия*), а затем значимые количества альбумина (*протеинурия*). Утолщение базальных мембран приводит к изменению их электролитных свойств, в результате в ультрафильтрат попадает большое количество альбумина даже при отсутствии изменения размера фильтрационных пор.

Таблица 7.19. Диабетическая нефропатия

Этиология и патогенез	Хроническая гипергликемия, внутриклубочковая и системная АГ, генетическая предрасположенность
Эпидемиология	Микроальбуминурия определяется у 6–60% пациентов с СД-1 спустя 5–15 лет после его манифестации. При СД-2 ДНФ развивается у 25% представителей европейской расы и у 50% азиатской расы. Общая распространенность ДНФ при СД-2 составляет 4–30%
Основные клинические проявления	На ранних стадиях отсутствуют: АГ, нефротический синдром, прогрессирующая ХПН
Диагностика	Микроальбуминурия (экскреция альбумина 30–300 мг/сут, или 20–200 мкг/мин), протеинурия, снижение СКФ, признаки нефротического синдрома и ХПН
Дифференциальная диагностика	Другие заболевания почек и причины ХПН
Лечение	Компенсация СД и АГ, ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, начиная со стадии микроальбуминурии, низкобелковая и низкосолевая диета. При развитии ХПН — гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки
Прогноз	У 50% пациентов с СД-1 и у 10% с СД-2, у которых выявляется протеинурия, в течение последующих 10 лет развивается ХПН. Смертность пациентов с СД-1 моложе 50 лет, связанная с ХПН вследствие ДНФ составляет 15%

- Генетическая предрасположенность. У родственников пациентов с ДНФ с повышенной частотой встречается АГ. Существуют данные о связи ДНФ с полиморфизмом гена АПФ.

Микроскопически при ДНФ выявляются утолщение базальных мембран клубочков, экспансия мезангия, а также фиброзные изменения приносящих и выносящих артериол. На конечной стадии, которая клинически соответствует ХПН, определяется очаговый (Киммельстиля-Уилсона), а затем диффузный гломерулосклероз.

Эпидемиология

Микроальбуминурия определяется у 6-60% пациентов с СД-1 спустя 5-15 лет после его манифестации. ДНФ определяется у 35% пациентов с СД-1, чаще у мужчин и тех, у которых СД-1 развился в возрасте моложе 15 лет. При СД-2 ДНФ развивается у 25% представителей европейской расы и у 50% азиатской расы. Общая распространенность ДНФ при СД-2 составляет 4-30%.

Клинические проявления

Относительно раннее клиническое проявление, косвенно связанное с ДНФ, - артериальная гипертензия. Другие клинически явные проявления относятся к поздним. К ним можно отнести проявления нефротического синдрома и прогрессирующую хроническую болезнь почек (ХБП).

Диагностика

Скрининг на ДНФ у пациентов с СД подразумевает ежегодное тестирование на микроальбуминурию при СД-1 спустя 5 лет после манифестации заболевания, а при СД-2 - сразу после его выявления. Микроальбуминурия оценивается наиболее точно в суточной моче (30-300 мг/сут), но чаще определяется в утренней порции мочи (20-200 мкг/мин). Если уровень экскреции альбумина превышает 300 мг/сут или 200 мкг/мин, речь идет о протеинурии.

Микроальбуминурия начинает определяться через 5-15 лет после манифестации СД-1; при СД-2 в 8-10% случаев она обнаруживается сразу после его выявления, вероятно вследствие длительного бессимптомного течения заболевания до постановки диагноза. Пик развития явной протеинурии или альбуминурии при СД-1 находится между 15 и 20 годами после его начала. Протеинурия свидетельствует о *необратимости* ДНФ, которая рано или поздно приведет к ХПН.

Важнейшее исследование - расчет СКФ, которая должна оцениваться как минимум ежегодно. СКФ рассчитывается при помощи различных формул: наиболее популярны из них MDRD и СКД-ЕРІ, учитывающие уровень креатинина, возраст, пол, рост и расу. Расчет СКФ наиболее прост при помощи калькуляторов в Интернете (www.mdrd.com, www.ckd-epi.com) или на мобильных устройствах.

На начальных стадиях ДНФ может быть выявлено некоторое повышение СКФ, которая постепенно падает по мере развития ХБП. Под последней подразумевают повреждение почек

(микроальбуминурия, протеинурия) в течение 3 мес и более с наличием или без снижения СКФ или СКФ <60 мл/мин на 1,73 м² в течение 3 мес и более с признаками повреждения почек или без них.

Дифференциальная диагностика

Выявляют другие причины протеинурии и ХБП у пациентов с СД. В большинстве случаев ДНФ сочетается с АГ, диабетической ретинопатией или нейропатией, при отсутствии которых дифференциальная диагностика должна быть особо тщательной. В 10% случаев при СД-1 и в 30% случаев при СД-2 протеинурия не связана с ДНФ.

Лечение

- Определяется стадией ХБП. Основные условия первичной и вторичной *профилактики ДНФ* - компенсация СД по углеводному компоненту, а также поддержание нормального системного АД и уровня липидов. Кроме того, первичная профилактика ДНФ подразумевает уменьшение потребления животных белков (менее 1,0 г/кг массы тела в сутки).
- На стадиях микроальбуминурии и протеинурии пациентам, кроме того, показано назначение ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина-II. При сопутствующей АГ они назначаются в гипотензивных дозах, при необходимости в комбинации с другими гипотензивными препаратами. При нормальном АД эти препараты назначаются в дозах, не приводящих к развитию гипотонии. Как ингибиторы АПФ (при СД-1 и СД-2), так и блокаторы рецепторов ангиотензина-II (при СД-2) способствуют предотвращению перехода микроальбуминурии в протеинурию. В ряде случаев на фоне указанной терапии в сочетании с компенсацией диабета по другим параметрам микроальбуминурия ликвидируется. Потребление животных белков на этой стадии должно быть менее 0,8 г/кг массы тела.
- При снижении уровня СКФ менее 30 мл/мин на 1 м² (ХБП IV-V стадии) необходимо обсуждение вопроса о заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация почки). По мере прогрессирования ХПН, как правило, требуется коррекция сахароснижающей терапии. Большинство пациентов с СД-2 при ХБП IV-V стадии следует перевести на инсулинотерапию, поскольку кумуляция ряда ТСП (в первую очередь препаратов сульфонилмочевины) несет риск развития тяжелых гипогликемий. У большинства пациентов с СД-1 при ХПН снижается потребность в инсулине (феномен Заброды), поскольку почка служит одним из основных мест его метаболизма.

Прогноз

У 50% пациентов с СД-1 и у 10% с СД-2, у которых выявляется протеинурия, в течение последующих 10 лет развивается ХПН. Смертность пациентов с СД-1 моложе 50 лет, связанная с ХПН вследствие ДНФ, составляет 15%.

7.8.4. Диабетическая нейропатия

Диабетическая нейропатия (ДН) - комплекс синдромов поражения нервной системы, характеризующихся диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон при СД. ДН классифицируется в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс различных нервов (сенсомоторная, автономная), а также от распространенности и тяжести поражения (табл. 7.20).

- Сенсомоторная нейропатия:

- симметричная;

- фокальная (монойропатия) или полифокальная (краниальная, проксимальная моторная, монойропатия конечностей и туловища).

- Автономная (вегетативная) нейропатия:

- кардиоваскулярная (ортостатическая гипотензия, синдром сердечной денервации);

- гастроинтестинальная (атония желудка, дискинезия желчных путей, диабетическая энтеропатия);

- урогенитальная (с нарушением функций мочевого пузыря, с нарушением половой функции);

- нарушение у пациента способности распознавать гипогликемию

- нарушение функции зрачка;

- нарушение функций потовых желез (дистальный анhidроз, гиперhidроз при еде).

Таблица 7.20. Диабетическая нейропатия

Этиология и патогенез	Активация полиолового пути метаболизма глюкозы, гликозилирование мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток, микроангиопатия <i>vasa nervorum</i>
Эпидемиология	Распространенность при обоих типах СД — около 30%
Основные клинические проявления	<i>Сенсомоторная нейропатия</i> : парестезии, снижение чувствительности, боли в ногах, синдром «беспокойных ног» <i>Вегетативная нейропатия</i> : тахикардия покоя, ортостатическая гипотония, гастропарез, нейрогенный мочевой пузырь, эректильная дисфункция
Диагностика	Оценка различных видов чувствительности (в первую очередь на стопах), функциональные тесты (ортостатический, Вальсальвы) для диагностики вегетативной нейропатии
Дифференциальная диагностика	Нейропатия другого генеза. Автономную нейропатию необходимо дифференцировать от органичной патологии другого генеза
Лечение	Оптимизация сахароснижающей терапии, уход за ногами, нейротропные препараты, симптоматическая терапия
Прогноз	На ранних стадиях в случае стойкой компенсации СД потенциально обратима

Этиология и патогенез

Основная причина ДН - хроническая гипергликемия. Предполагаются следующие звенья ее патогенеза.

- Активизация полиолового пути метаболизма глюкозы, в результате чего в нервных клетках происходит накопление сорбитола и фруктозы и снижение содержания миоинозитола и глутатиона. Это приводит к активизации свободнорадикальных процессов и снижению уровня оксида азота.
- Неэнзиматическое гликозилирование мембранных и цитоплазматических белков нервных клеток.
- Микроангиопатия *vasa nervorum*, которая приводит к замедлению капиллярного кровотока и гипоксии нервов.

Эпидемиология

Распространенность ДН при обоих типах СД составляет около 30%. При СД-1 спустя 5 лет от начала заболевания она выявляется у 10% пациентов. Частота новых случаев ДН при СД-2 - около 6% пациентов в год. Наиболее частый вариант - дистальная симметричная сенсомоторная ДН.

Клинические проявления

Сенсомоторная ДН проявляется комплексом двигательных и чувствительных нарушений. Частый симптом дистальной формы ДН - парестезии, которые проявляются ощущением ползания мурашек, онемением. Пациенты часто жалуются на зябкость ног, хотя они остаются теплыми на ощупь, что позволяет отличить полинейропатию от ишемических изменений, когда ноги на ощупь холодные. Раннее проявление сенсорной нейропатии - нарушение вибрационной чувствительности. Характерен синдром «беспокойных ног», представляющий собой сочетание ночных парестезий и повышенной чувствительности. Боли в ногах чаще беспокоят ночью, при этом иногда пациент не может выносить даже прикосновения одеяла. В типичном случае боли в ногах в противоположность таковым при облитерирующих заболеваниях артерий могут уменьшаться при ходьбе. Спустя годы боль может спонтанно прекратиться вследствие гибели мелких нервных волокон, отвечающих за болевую чувствительность. Гипоэстезия проявляется выпадением чувствительности по типу чулок. Нарушение глубокой, проприоцептивной чувствительности приводит к нарушению координации и затруднению передвижений (сенсорная атаксия). Пациент жалуется на «чужие ноги», ощущение «стояния на вате». Нарушение трофической иннервации приводит к дегенеративным изменениям кожи, костей и сухожилий. Нарушение болевой чувствительности способствует частым, не замечаемым

пациентом микротравмам стоп, которые легко инфицируются. Нарушение координации и ходьбы приводит к нефизиологическому перераспределению нагрузки на суставы стопы. В результате нарушаются анатомические взаимоотношения в опорно-двигательном аппарате ноги. Деформируется свод стопы, развиваются отечность, фрактуры, хронические гнойные процессы (см. раздел 7.8.5).

Выделяют несколько форм *автономной ДН*. Причиной кардиоваскулярной формы служит нарушение иннервации сердечно-легочного комплекса и крупных сосудов. Блуждающий нерв наиболее длинный, поэтому поражается раньше других. В результате преобладания симпатических влияний развивается *тахикардия покоя*. Неадекватная реакция на ортостаз проявляется *ортостатической гипотензией* и *синкопальными состояниями*. Вегетативная денервация легочно-сердечного комплекса приводит к отсутствию variability сердечного ритма. С автономной нейропатией связывают повышенную распространенность среди больных СД безболевых инфарктов миокарда.

Симптомами гастроинтестинальной формы ДН служат гастропарез с замедленным или, наоборот, быстрым опорожнением желудка (что может создать сложности в подборе инсулинотерапии, поскольку время и объем всасывания углеводов неопределенно варьируют); атония пищевода, рефлюкс-эзофагит, дисфагия; водянистая диарея. Для урогенитальной формы ДН характерны атония мочеочников и мочевого пузыря, приводящая к мочевым инфекциям; эректильная дисфункция (около 50%); ретроградная эякуляция.

Другие возможные проявления вегетативной ДН - нарушение способности распознавать гипогликемию, нарушение функции зрачка, нарушение функции потовых желез (ангидроз), диабетическая амиотрофия.

Диагностика

Неврологическое обследование пациентов с СД необходимо проводить ежегодно. Как минимум оно подразумевает проведение тестов, направленных на выявление дистальной сенсомоторной нейропатии. Для этого используется оценка вибрационной чувствительности градуированным камертоном, тактильной чувствительности при помощи монофиламента, а также температурной и болевой чувствительности. По показаниям изучается состояние вегетативной нервной системы. Для диагностики недостаточности парасимпатической иннервации сердца используются функциональные пробы: измерение ЧСС при глубоком дыхании с оценкой variability сердечного ритма и проба Вальсальвы. Недостаточность симпатической иннервации сердца определяют ортостатической пробой.

Дифференциальная диагностика

Нейропатии другого генеза (алкогольная, уремиическая, при В₁₂-дефицитной анемии и др.).
Диагноз дисфункции того или иного органа в результате вегетативной нейропатии ставится только после исключения органной патологии.

Лечение

- Оптимизация сахароснижающей терапии.
- Уход за ногами (см. раздел 7.8.5).
- Эффективность нейротропных препаратов (α-липоевая кислота) подтверждается не во всех исследованиях.
- При болевой форме ДН: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (дулоксетин), трициклические антидепрессанты (амитриптилин), противосудорожные средства (прегабалин, габапентин), при необходимости опиаты (трамадол).
- Симптоматическая терапия при автономной ДН.

Прогноз

На начальных стадиях ДН может быть частично обратимой на фоне стойкой компенсации СД. ДН определяется у 80% пациентов с язвенным поражением и служит основным фактором риска ампутации ног при СД.

7.8.5. Синдром диабетической стопы

Синдром диабетической стопы (СДС) - патологическое состояние стопы при СД, возникает на фоне поражения периферических нервов, артериального и микроциркуляторного русла, а также кожи и мягких тканей, костей и суставов и проявляется острыми и хроническими язвами, костно-суставными поражениями и гнойно-некротическими процессами (табл. 7.21).

Таблица 7.21. Синдром диабетической стопы

Этиология и патогенез	<i>Нейропатическая форма (70%):</i> снижение трофической иннервации, изменение точек опоры, гиперкератоз, снижение болевой чувствительности, инфицирование <i>Ишемическая (3–7%) и нейроишемическая (15–20%) формы:</i> атеросклероз сосудов нижних конечностей
Эпидемиология	Наблюдается у 10–25%, а по некоторым данным, в той или иной форме у 30–80% больных СД
Основные клинические проявления	<i>Нейропатическая форма:</i> снижение всех видов чувствительности, деформация стоп, инфицированные язвы (преимущественно на подошве и в межпальцевых промежутках), остеоартропатия <i>Ишемическая форма:</i> перемежающаяся хромота, снижение пульсации на сосудах стопы, язвы по типу акральные некрозов (кончики пальцев, пятка)
Диагностика	Осмотр ног, оценка неврологического статуса и состояния артериального кровотока, рентгенография, дуплексное сканирование артерий, бактериологическое исследование раневого отделяемого
Дифференциальная диагностика	Раневые процессы на стопах другого генеза, другие окклюзионные заболевания сосудов ног, клинические формы СДС (между собой)
Лечение	Компенсация диабета, уход за ногами, обучение пациентов. <i>Нейропатическая форма:</i> разгрузка стопы, антибиотикотерапия, обработка раны, подбор обуви <i>Ишемическая форма:</i> эрготерапия, реваскуляризирующие операции, аспирин, антикоагулянты, тромболитики, препараты простагландина
Прогноз	Ампутация ног у пациентов с СД производится в 20–40 раз чаще, чем у лиц без диабета

Этиология и патогенез

Патогенез СДС многокомпонентен и представлен сочетанием нейропатических и перфузионных нарушений с выраженной склонностью к инфицированию. Исходя из преобладания в патогенезе того или иного из перечисленных факторов, выделяют три основные формы СДС.

- Нейропатическая форма (60-70%):
 - без остеоартропатии;
 - диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко).
- Нейроишемическая (смешанная) форма (15-20%).
- Ишемическая форма (3-7%).

Нейропатическая форма СДС. При ДН в первую очередь поражаются дистальные отделы наиболее длинных нервов. Длительный дефицит трофической импульсации приводит к гипотрофии кожи, костей, связок, сухожилий и мышц. Результат гипотрофии этих структур - деформация стопы с нефизиологичным перераспределением опорной нагрузки и чрезмерным увеличением нагрузки на отдельные участки. В этих местах, например в области проекции головок плюсневых костей, отмечаются утолщение кожи и формирование гиперкератозов.

Постоянное давление на эти участки приводит к воспалительному аутолизу подлежащих мягких тканей, что создает предпосылки для формирования язвенного дефекта. В результате атрофии и нарушения потоотделения кожа становится сухой, легко трескается. Из-за снижения болевой чувствительности пациент часто не обращает внимания на происходящие изменения. Он не может своевременно обнаружить неудобство обуви, что приводит к образованию потертостей и мозолей, не замечает внедрения инородных тел, мелких ранок в местах растрескивания. Ситуацию усугубляет отсутствие глубокой чувствительности, проявляющееся в нарушении походки, неправильной постановке ноги. Наиболее часто язвенный дефект инфицируется стафилококками, стрептококками, бактериями кишечной группы; нередко присоединяется анаэробная флора. Нейропатическая остеоартропатия - результат выраженных дистрофических изменений в костно-суставном аппарате стопы (остеопороз, остеолит, гиперостоз).

Ишемическая форма СДС - следствие атеросклероза артерий нижних конечностей, который приводит к нарушению магистрального кровотока, т.е. бывает одним из вариантов диабетической макроангиопатии.

Эпидемиология

СДС наблюдается у 10-25% больных, а по некоторым данным, в той или иной форме - у 30-80% больных СД. Риск ампутаций ног у пациентов с СД превышает общепопуляционный в 25 раз. В США ежегодные расходы на лечение больных СД с СДС составляют около 1 млрд долларов.



Рис. 7.12. Нейропатическая язва при синдроме диабетической стопы

Клинические проявления

При нейропатической форме СДС выделяют два наиболее частых вида поражения: нейропатическая язва и нейроостеоартропатия (с развитием сустава Шарко). *Нейропатические язвы*, как правило, локализуются в области подошвы и межпальцевых промежутков, т.е. на участках стопы, испытывающих наибольшее давление (рис. 7.12).

Деструктивные изменения костно-связочного аппарата стопы могут прогрессировать на протяжении многих месяцев и лет и привести к выраженной костной деформации - *диабетической остеоартропатии* и формированию сустава Шарко, при этом стопу образно сравнивают с «мешком с костями» (рис. 7.13).



Рис. 7.13. Сустав Шарко при синдроме диабетической стопы

При ишемической форме СДС 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 (кончики пальцев, краевая поверхность пяток) (рис. 7.14).

Пульс на артериях стопы, подколенных и бедренных артериях ослабленный или не пальпируется. В типичных случаях пациенты жалуются на перемежающуюся хромоту. Тяжесть ишемического поражения конечности будет определяться тремя основными факторами: выраженностью стеноза, развитием коллатерального кровотока, состоянием свертывающей системы крови.



Рис. 7.14. Акральные некрозы при ишемической форме синдрома диабетической стопы

Диагностика

Осмотр ног больного СД должен производиться каждый раз во время визита ко врачу, но не реже чем 1 раз в полгода. Диагностика СДС подразумевает:

- осмотр ног;
- оценку неврологического статуса (оценка различных видов чувствительности, сухожильных рефлексов, электромиография);
- оценку состояния артериального кровотока: определение лодыжечно-плечевого индекса (отношение уровней систолического АД на лодыжке и на плече; $<0,9$ - признак окклюзионного изменения), дуплексное сканирование артерий, ангиография, транскутанная оксиметрия;
- рентгенографию стоп и голеностопных суставов;
- бактериологическое исследование раневого отделяемого.

Дифференциальная диагностика

Проводится с раневыми процессами на стопах другого генеза, а также с другими окклюзионными заболеваниями сосудов нижних конечностей и патологией суставов стопы. Кроме того, необходимо дифференцировать клинические формы СДС (табл. 7.22).

Лечение

Лечение нейропатически-инфицированной формы СДС подразумевает комплекс следующих мероприятий.

- Оптимизация компенсации СД (как правило, увеличение дозы инсулина, а при СД-2 - перевод на него).
- Системная антибиотикотерапия.
- Полная разгрузка стопы (может в течение нескольких недель привести к заживлению язв).
- Местная обработка раны с удалением участков гиперкератоза, некротизированных и нежизнеспособных тканей; использование атравматичных перевязочных средств, соответствующих стадии раневого процесса.
- Уход за ногами, правильный подбор и ношение специальной обуви. Своевременно проводимая консервативная терапия позволяет избежать ампутации ног в 95% случаев.

Таблица 7.22. Дифференциальная диагностика клинических форм СДС

Признак	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Средний возраст	Любой, но часто до 40 лет	Старше 55 лет
Длительность СД	Более 5 лет	Любой, но часто 1–3 года
Другие поздние осложнения	Часто	Могут быть не выражены
Сосудистая патология	Макроангиопатии может не быть	АГ, гиперхолестеринемия, ИБС
Язвы стоп в анамнезе	Часто	Редко
Состояние пораженного участка	Обычно безболезненное. По ночам могут беспокоить сильные боли и парестезии (синдром «беспокойных ног»)	Болезненное. Пробы для определения состояния артериального кровоснабжения ног положительные. При сопутствующей нейропатии перемежающаяся хромота может отсутствовать
Состояние ног	Ноги теплые, розовые. Кожа сухая, тестообразная, трескающаяся. Пульс прощупывается, вены полнокровные	Ноги влажные, холодные, синюшные. Пульс ослаблен или не пальпируется. Оволосение отсутствует
Локализация язв	Преимущественно на подошве, в межпальцевых промежутках	Преимущественно на пальцах и на пятке (акральные некрозы)
Чувствительность	Определяется нарушение вибрационной, болевой и температурной чувствительности (по тину носков и перчаток), а также ослабление коленного и пяточного рефлексов, атрофия мышц	Выраженное нарушение чувствительности чаще отсутствует
Изменения стопы	Часто возникают деформация стопы и остеоартропатия	Костные изменения развиваются редко
Рентгенография	Остеопения, остеолит, спонтанные фрактуры суставов стопы, нарушение структуры свода стопы	Медиаосклероз сосудов голени и стопы (кальцификация <i>tunica media</i> сосудов)

Лечение ишемической формы СДС подразумевает:

- оптимизацию компенсации СД (как правило, увеличение дозы инсулина, а при СД-2 - перевод на него), включая коррекцию артериальной гипертензии и дислипидемии;
- при отсутствии язвенно-некротических поражений эрготерапию (1-2-часовая ходьба в день, способствующая развитию коллатерального кровотока);
- реваскуляризационные операции на пораженных сосудах (баллонная ангиопластика, стентирование, эндартерэктомия, дистальное шунтирование);
- консервативную терапию: антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота, при необходимости - фибринолитики, препараты простагландина E₁ и простациклина.

При развитии обширного гнойно-некротического поражения при всех вариантах СДС ставится вопрос об ампутации.

Прогноз

От 50 до 70% общего количества выполненных ампутаций ног приходится на долю больных СД. Ампутация ног у пациентов с СД производится в 20-40 раз чаще, чем у лиц без СД.

7.9. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) - заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующее критериям диагностики манифестного СД (табл. 7.23, 7.24).

Таблица 7.23. Критерии диагностики гестационного сахарного диабета (глюкоза венозной плазмы, ммоль/л)

ГСД, при первичном обращении ко врачу	
Натощак	≥5,1, но <7,0
ГСД, оральный глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы	
Через 1 ч	≥10,0
Через 2 ч	≥8,5

Таким образом, во время беременности может быть диагностирован как ГСД, так и истинный СД, и оба заболевания имеют разные диагностические критерии. Кроме того, к ГСД не относится ситуация, когда женщине диагноз СД был поставлен до наступления беременности. Патогенетически ГСД близок к СД-2.

Таблица 7.24. Гестационный сахарный диабет

Этиология и патогенез	Вероятно, аналогичны таковым при СД-2. Наследственная предрасположенность в сочетании с физиологической гестационной инсулинорезистентностью и факторами риска: <ul style="list-style-type: none">– возраст старше 30 лет– избыточная масса тела– СД-2 у ближайших родственников– глюкозурия– гидрамнион и крупный плод– предшествовавшее рождение ребенка с массой тела более 4000 г или мертворождение– принадлежность к национальности или расе с повышенным риском развития СД-2
Эпидемиология	Распространенность — 1–14% беременных в США и Великобритании 3–4%
Основные клинические проявления	Как правило, отсутствуют
Диагностика	Скрининговое определение гликемии и ОГТТ
Дифференциальная диагностика	Истинный СД, глюкозурия беременных
Лечение	Гипокалорийная диета; при невозможности достижения компенсации — инсулинотерапия
Прогноз	При неудовлетворительной компенсации вероятность развития различной патологии у плода составляет 30%, гипогликемии в первые сутки после родов — 45%. Более чем у 50% женщин в течение последующих 15 лет манифестирует СД-2

Этиология и патогенез

При ГСД сходны с таковыми при СД-2. Высокий уровень овариальных и плацентарных стероидов, а также увеличение образования кортизола корой надпочечников приводят при беременности к развитию физиологической инсулинорезистентности. Развитие ГСД связывают с тем, что инсулинорезистентность, закономерно развивающаяся при беременности, и, следовательно, повышенная потребность в инсулине у предрасположенных лиц превышают функциональную способность β -клеток ПЖЖ. После родов, с возвращением гормональных и метаболических взаимоотношений к исходному уровню, он, как правило, проходит.

ГСД, как правило, развивается в середине II триместра (между 4-м и 8-м месяцем беременности). Подавляющее большинство пациенток имеют избыток массы тела и отягощенный по СД-2 семейный анамнез. Факторы риска развития ГСД и группы женщин с низким риском развития ГСД приведены в табл. 7.25.

Таблица 7.25. Факторы риска развития гестационного сахарного диабета

Повышенный риск ГСД	Низкий риск ГСД
– Возраст старше 30 лет	– Возраст моложе 25 лет
– Метаболический синдром и/или избыточная масса тела	– Нормальная масса тела
– СД-2 у ближайших родственников	– Отсутствие СД у ближайших родственников
– Глюкозурия	– В прошлом не выявлялось нарушение толерантности к глюкозе
– Гидрамнион и крупный плод	– В прошлом не было неблагоприятных исходов беременности
– Предшествующее рождение ребенка с массой тела более 4000 г или мертворождение	– Белая раса
– Принадлежность к национальности или расе с повышенным риском развития СД-2	

Гипергликемия матери приводит к гипергликемии в системе кровообращения ребенка. Глюкоза легко проникает через плаценту и непрерывно переходит к плоду из крови матери. Кроме того, происходят активный транспорт аминокислот и перенос кетоновых тел плоду. В отличие от этого инсулин, глюкагон и свободные жирные кислоты матери в кровь плода не попадают. В первые 9-12 нед беременности ПЖЖ плода еще не вырабатывает собственный инсулин. Это время соответствует той фазе органогенеза плода, когда при постоянной гипергликемии у матери могут формироваться различные пороки развития (сердца, позвоночника, спинного мозга, ЖКТ). С 12-й недели беременности ПЖЖ плода начинает синтезировать инсулин и в ответ на гипергликемию развиваются реактивная гипертрофия и гиперплазия β -клеток фетальной ПЖЖ. Вследствие гиперинсулинемии развиваются макросомия плода, а также угнетение синтеза лецитина, что объясняет высокую частоту развития респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Кроме того, в результате гиперплазии β -клеток и гиперинсулинемии появляется склонность к тяжелым и длительным гипогликемиям в неонатальном периоде.

Эпидемиология

СД страдают 0,3% всех женщин репродуктивного возраста; 0,2-0,3% беременных уже исходно больны СД, а в 1-14% беременностей развивается ГСД или манифестирует истинный СД. Распространенность ГСД варьирует в разных популяциях; в США он выявляется примерно у 4% беременных (135 тыс. случаев в год).

Клинические проявления

При ГСД, как правило, отсутствуют.

Диагностика

Скрининговое обследование всех беременных на ГСД состоит из двух этапов (фаз) (рис. 7.15).

В первую фазу уровень гликемии натощак определяется при первом визите ко врачу на сроке до 24 нед, после чего всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями проводится ОГТТ с 75 г глюкозы. Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день) как минимум в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8-14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30-50 г углеводов.

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют ГСД от истинного СД и глюкозурии беременных.

Лечение

Для женщин, страдающих СД (чаще речь идет о СД-1), желательно планировать беременность в относительно молодом возрасте, когда риск развития осложнений наиболее низок. Если планируется беременность, то рекомендуется отменять контрацепцию спустя несколько месяцев после достижения оптимальной компенсации. Противопоказания к планированию беременности: тяжелая нефропатия с прогрессирующей почечной недостаточностью, тяжелая ИБС, тяжелая пролиферативная ретинопатия, не поддающаяся коррекции, кетоацидоз на ранних сроках беременности (кетоновые тела - тератогенный фактор). При СД-1, как и вне беременности, женщина должна получать интенсивную инсулинотерапию, однако уровень гликемии во время беременности рекомендуется оценивать 7-8 раз в сутки. При невозможности достижения нормогликемической компенсации на фоне обычных инъекций необходим перевод пациентки на инсулинотерапию при помощи инсулиновой помпы.

Цели лечения ГСД и истинного СД во время беременности:

- гликемия (в плазме) натощак, перед едой, перед сном и в 3 ч ночи - менее 5,1 ммоль/л;
- гликемия через 1 ч после еды - менее 7,5 ммоль/л;

- отсутствие выраженных гипогликемий и кетонурии;
- артериальной давление - менее 130/80 мм рт.ст.

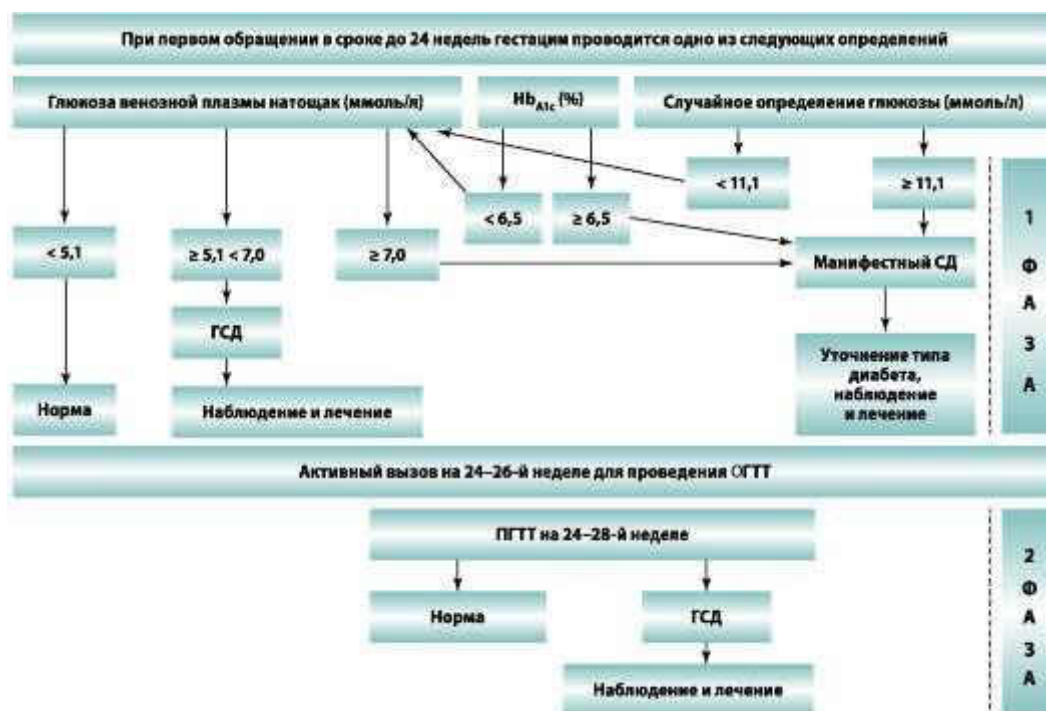


Рис. 7.15. Диагностика гестационного сахарного диабета

Лечение ГСД подразумевает:

- диетотерапию (эффективна в 85% случаев) с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением животных жиров; равномерное распределение суточного объема пищи на 4-6 приемов;
- дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 мин в неделю, плавание в бассейне;
- самоконтроль: гликемия натощак и через 1 ч после основных приемов пищи, кетонурия, определение массы тела и АД;

Таблетированные сахароснижающие препараты во время беременности противопоказаны.

Показания к инсулинотерапии при ГСД:

- невозможность достижения *целевых уровней гликемии* (два и более нецелевых значения гликемии) в течение 1-2 нед самоконтроля;
- признаки *диабетической фетопатии* по данным УЗИ, которая служит косвенным свидетельством хронической гипергликемии [крупный плод (диаметр живота ≥ 75 перцентиля),

гепатоспленомегалия, кардиомегалия, двуконтурность головки, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки].

Прогноз

При неудовлетворительной компенсации как ГСД, так и СД во время беременности вероятность развития различной патологии у плода составляет 30% (риск в 12 раз выше, чем в общей популяции). Более чем у 50% женщин, у которых во время беременности выявлялся ГСД, в течение последующих 15 лет манифестирует СД-2.

Глава 8. Заболевания околощитовидных желез

8.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Околощитовидные (паратиреоидные) железы располагаются на задней поверхности щитовидной железы вне ее капсулы около верхнего и нижнего полюса, имеют округлую форму, диаметр до 5 мм, массу до 0,5 г. Обычно у человека две пары околощитовидных желез (верхние и нижние). Число и локализация околощитовидных желез (ОЩЖ) могут существенно варьировать, доходя иногда до 12 пар. Дополнительные ОЩЖ встречаются в ткани щитовидной и вилочковой железы, в переднем и заднем средостении, в перикарде, позади пищевода, в области бифуркации общей сонной артерии. Кровоснабжение ОЩЖ осуществляется в основном ветвями щитовидной артерии, из-за чего и возможны повреждения этих желез при операциях на щитовидной железе с развитием послеоперационного гипопаратиреоза.

Паренхима желез состоит из паратириоцитов, среди которых выделяют главные, окрашивающиеся основными красителями, и оксифильные клетки. Главные паратириоциты - гормонально-активные клетки; различают светлые клетки, преобладающие у детей, и темные клетки, преобладающие у взрослых. Оксифильные паратириоциты (покоящиеся клетки) появляются в возрасте 10 лет, они гормонально неактивны.

Основной гормон ОЩЖ - паратгормон (паратиреоидный гормон; ПТГ). Он образуется в околощитовидных железах из предшественников препаратгормона и пропаратгормона. Биологическая активность человеческого паратгормона связана с фрагментами 1-29, 1-34 и 53-84 его аминокислотной цепи. В крови гормон циркулирует в трех основных формах: *интактный паратгормон* с молекулярной массой 9500, *биологически активный карбоксильный фрагмент* с молекулярной массой 7000-7500, *биологически активный фрагмент* с молекулярной массой 4000. Образование фрагментов происходит в печени и почках.

Действие паратгормона опосредовано аденилатциклязой системой клеток-мишеней.

Паратгормон принимает участие в поддержании гомеостаза кальция, при снижении уровня которого секреция гормона стимулируется, а при повышении - тормозится. При повышенной потребности в кальции функция ОЩЖ усиливается (рис. 8.1).

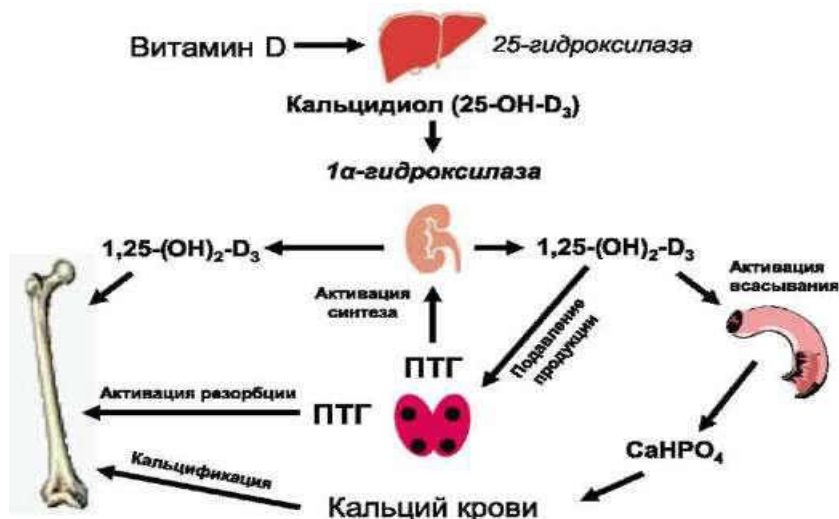


Рис. 8.1. Регуляция обмена кальция

Воздействуя непосредственно на остеокласты, паратгормон способствует высвобождению солей кальция из костной ткани, при этом в крови возрастает уровень как кальция, так и фосфора. Под влиянием паратгормона увеличиваются число и активность остеокластов в результате непосредственного воздействия его на рецепторы остеобластов, продуцирующих местные тканевые факторы, активирующие клетки-предшественники остеокластов. Эффекты кратковременного и длительного воздействия паратгормона на кость различны: короткое прерывистое действие ведет к костеобразованию, длительное непрерывное - к деструкции. При избытке паратгормона возникает отрицательный костный баланс (уменьшение плотности костной ткани), что сопровождается избыточным выделением оксипролина.

Воздействуя на почечные каналцы, паратгормон понижает реабсорбцию фосфатов, вызывая фосфатурию. Кроме того, косвенно влияние паратгормона на фосфорно-кальциевый обмен связано с его активирующим влиянием на 1α-гидроксилазу почечных каналцев, в результате чего 25-оксихолекальциферол превращается в активный 1,25-диоксихолекальциферол [1,25-(OH)₂-D₃, кальцитриол].

Кальцитриол [1,25-(OH)₂-D₃] действует на резервуары кальция как синергист паратгормона. Его действие в первую очередь направлено на повышение всасывания кальция в кишечнике и усиление реабсорбции в почечных клубочках. Холекальциферол (витамин D₃) образуется в коже (мальпигиев слой эпидермиса) из 7-дегидрохолестерола под действием ультрафиолетовых лучей (рис. 8.2).

Далее холекальциферол связывается с D-связывающим белком и поступает в печень. В печени холекальциферол под действием 25-гидроксилазы превращается в 25-оксихолекальциферол (25-ОН-D₃) - основную форму, в которой этот витамин циркулирует в кровотоке в связи с тем же D-связывающим белком. В проксимальных извитых почечных канальцах под действием 1 α -гидроксилазы 25-оксихолекальциферол гидроксилируется в С₁-положении, превращаясь в биологически активный 1,25-диоксихолекальциферол [1,25-(ОН)₂-D₃]. Повышение уровня кальцитриола в плазме тормозит активность 1 α -гидроксилазы и повышает активность 24-гидроксилазы, что приводит к преимущественному образованию из 25-ОН-D₃ не 1,25-(ОН)₂-D₃, а побочного продукта 24,25-(ОН)₂-D₃, который не обладает биологической активностью. Действие 1,25-(ОН)₂-D₃ на клеточном уровне аналогично таковому для других стероидных гормонов.

В регуляции обмена кальция важную роль играет также кальцитонин - гормон, вырабатываемый С-клетками щитовидной железы. Кальцитонин - пептид, состоящий из 32 аминокислот. Подавляя активность остеокластов, кальцитонин тормозит резорбцию костного матрикса и тем самым вызывает высвобождение кальция и фосфатов. Продукция кальцитонина и паратгормона связана обратной зависимостью. Основным стимулятором секреции кальцитонина служит повышение концентрации ионов кальция в крови, ингибитором - снижение. Удаление щитовидной железы (с парафолликулярными клетками) у человека и животных не приводит к гиперкальциемии, а введение кальцитонина здоровым лицам не приводит к снижению уровня кальция в крови.

В норме человек потребляет около 1 г кальция в сутки. От 25 до 50% кальция всасывается при участии 1,25-диоксихолекальциферола. В плазме крови кальций содержится в двух основных формах. Фракция кальция, связанная с альбумином, составляет несколько меньше половины общего количества кальция, определяемого рутинными методами. Биологически активна фракция свободного (ионизированного) кальция. Гипокальциемия стимулирует синтез паратгормона. Он усиливает резорбцию кальция из костной ткани в кровь, экскрецию фосфора с мочой, что позволяет поддерживать нормальное соотношение кальция и фосфора.

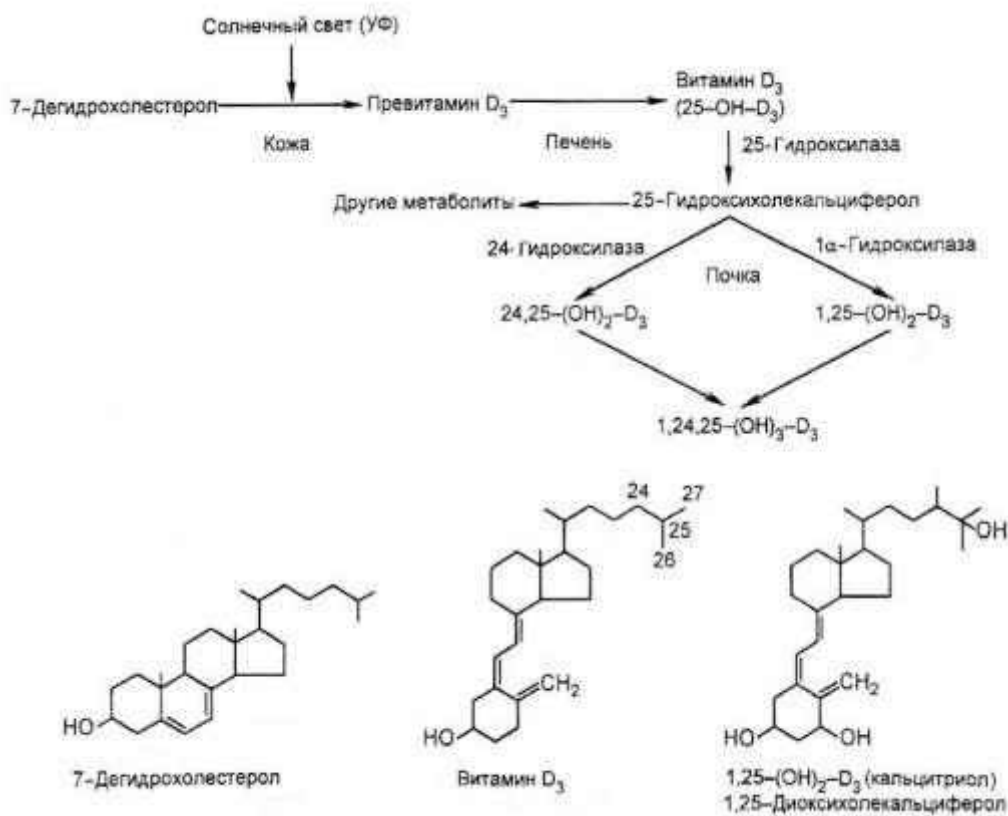


Рис. 8.2. Синтез и метаболизм витамина D₃

Основная масса (99%) имеющегося в организме кальция находится в костях. Костная ткань - постоянно обновляющаяся динамическая система, где в течение всей жизни происходят процессы ремоделирования: разрушение старой кости - костная резорбция и образование новой кости - костеобразование. Костная ткань состоит из клеточных элементов, межклеточного вещества - костного матрикса и минерального компонента. В состав костной ткани входят следующие клетки: остеобласты, обладающие способностью к белковому синтезу; остеокласты, рассасывающие костную ткань за счет лизосомных ферментов; остециты - метаболически неактивные клетки, находящиеся в глубоко вмонтированных в кость лакунах; остециты происходят из остеобластов, замурованных в собственном костном матриксе.

Процесс ремоделирования кости условно делится на пять фаз (рис. 8.3). В здоровом взрослом организме в фазе покоя находится до 80% трабекулярной и 95% кортикальной костной ткани. Фаза активации, возникающая в каждом участке кости с интервалом 2-3 года, включает пролиферацию и активацию предшественников остеокластов, поступление и прикрепление мультиядерных остеокластов к поверхности резорбируемого участка. Далее следует фаза резорбции, которая продолжается около 1-3 нед. Этот процесс заключается в расплавлении неорганического костного матрикса кости с последующей деградацией органического, что обеспечивается поступлением в участки резорбции ионов водорода и лизосомных ферментов

остеокластов. Переходная фаза длится 1-2 нед, при этом в резорбированной полости появляются остеобласты. Новообразование кости начинается с откладывания остеобластами костного матрикса со скоростью 2-3 мкм в день, который через 5-10 дней минерализуется. Процесс костеобразования длится около 3 мес, а полный цикл обновления кости в каждом участке занимает 4-8 мес. Общее обновление кости составляет приблизительно 4-10% ежегодно.

В среднем пик костной массы формируется к 20 годам, затем наступает период относительного равновесия (плато), а с 35-40 лет начинается возрастная физиологическая потеря массы кости со скоростью 0,3-0,5% в год. После наступления менопаузы у женщин костные потери ускоряются до 2-5% в год, продолжаясь в таком темпе до 60-70 лет. Женщины в течение всей жизни в среднем теряют до 35% кортикальной и около 50% трабекулярной костной массы. У мужчин костные потери составляют 15-20% кортикальной и 20-30% трабекулярной кости.

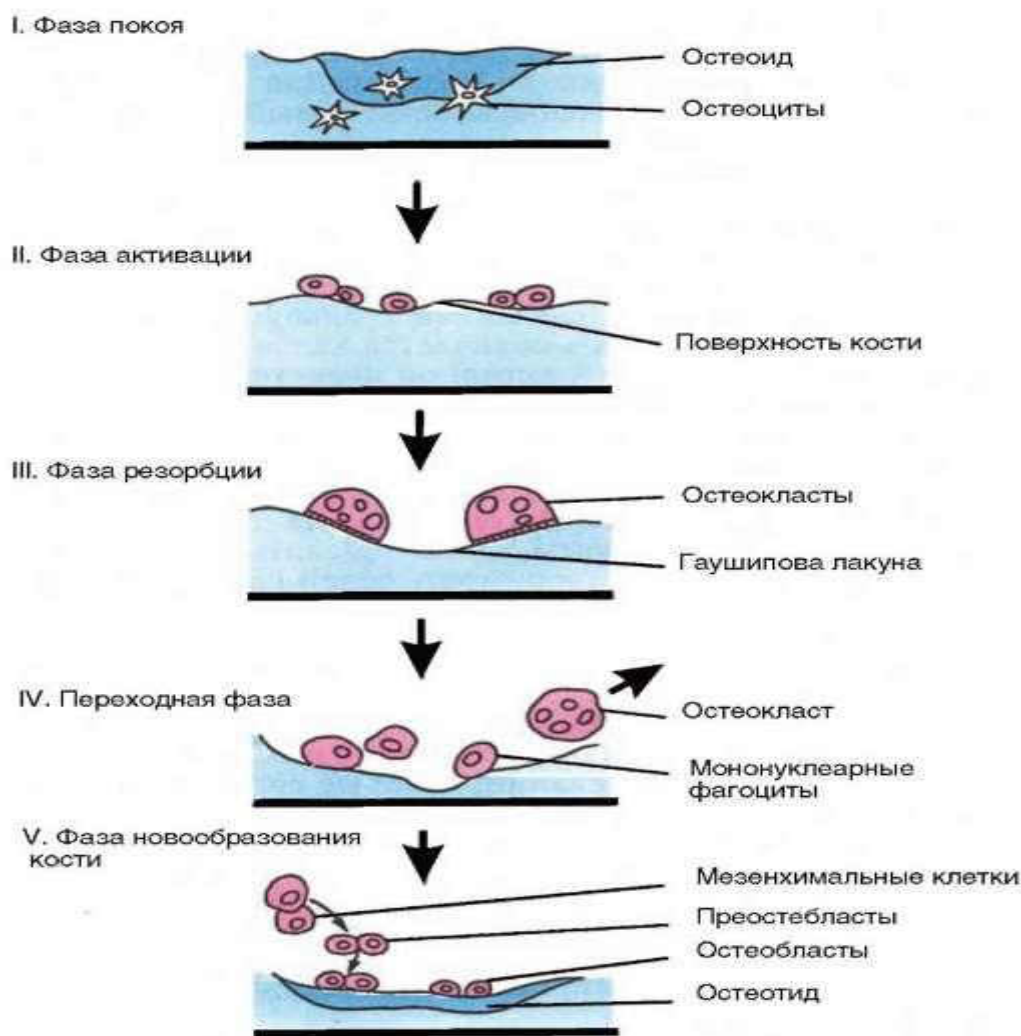


Рис. 8.3. Цикл костного ремоделирования

8.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

8.2.1. Физикальные методы

Физикальный метод представляет собой общеклиническое обследование с осмотром костей скелета и пальпацией области шеи, хотя даже крупные паратиромы почти никогда не доступны пальпации. При гипопаратиреозе могут выявляться относительно малоспецифичные симптомы Труссо, Хвостека и Вейса (см. раздел 8.5).

8.2.2. Лабораторные методы

Основные методы лабораторной диагностики: определение уровня ионизированного кальция, фосфора, интактного паратгормона и 25-гидроксиолекальциферола (25-ОН-D) в сыворотке крови. Кроме того, может использоваться определение экскреции кальция и фосфора с мочой. Определение уровня ионизированного кальция значительно информативнее определения уровня общего кальция, на котором могут отразиться уровень альбумина, рН сыворотки и ряд других факторов.

Для оценки содержания в организме витамина D в сыворотке определяется уровень 25-ОН-D, а не самого активного 1,25-ОН-D, поскольку на фоне развивающегося при дефиците витамина D вторичного гиперпаратиреоза стимулируется 1 α -гидроксилирование 25-ОН-D, вследствие чего уровень 1,25-ОН-D может быть нормальным. В то же время уровень 25-ОН-D, с периодом полужизни в плазме около 3 нед, в большей мере отражает содержание (депо) и общий статус витамина D в организме. Оптимальный уровень 25-ОН-D составляет более 20 нг/мл, уровень менее 10 нг/мл свидетельствует о дефиците, а 10-20 нг/мл - о недостаточности витамина D.

Определение уровня кальцитонина в крови имеет клиническое значение только в рамках диагностики и лечения медуллярного рака ЩЖ (см. разделы 3.11 и 10.2).

С целью оценки состояния костного ремоделирования используется оценка сывороточных маркёров костной резорбции и костеобразования, которые позволяют косвенно оценить динамику состояния костной ткани. Их определение не используется для диагностики остеопороза, но может быть полезно для оценки риска его развития и мониторинга лечения (табл. 8.1).

Таблица 8.1. Сывороточные маркёры костной резорбции и костеобразования

Маркёры костной резорбции	Маркёры костеобразования
– Щелочная фосфатаза общая	– Оксипролин (экскреция с мочой)
– Щелочная фосфатаза костная	– Пиридинолин (экскреция с мочой)
– Остеокальцин	– Дезоксипиридинолин
– Пропептид коллагена I типа (PICP)	– N-концевой телопептид

8.2.3. Инструментальные методы

УЗИ - наиболее простой метод визуализации ОЩЖ, но последние обычно выявляются только при значительном увеличении. С целью топической диагностики паратиром используется сцинтиграфия с технетрилом.

Основным методом изучения костей скелета остается рентгенография, тем не менее она обладает низкой чувствительностью в плане выявления остеопороза, т.е. выявляет последний уже на значительно выраженной стадии (потеря 20-30% костной ткани). Для ранней диагностики остеопороза используется костная денситометрия, позволяющая выявить потерю уже 2-5% массы кости, оценить динамику плотности костной ткани в процессе развития заболевания или лечения. Применяются изотопные методы (моно- и двухфотонная абсорбциометрия), рентгеновские (моно- и двухэнергетическая абсорбциометрия, количественная компьютерная томография) и ультразвуковые методы. С помощью монофотонной, моноэнергетической и ультразвуковой денситометрии исследуют периферические отделы скелета (лучевая, малоберцовая, пяточная кость), что удобно для скрининга или предварительной диагностики. Наиболее универсальна двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA), позволяющая измерять минеральную плотность кости практически в любом участке скелета. Для таких денситометров разработаны стандартные (автоматические) программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «все тело». Наряду с абсолютными показателями плотности кости при денситометрии автоматически вычисляются Z-критерий (минеральная плотность костной ткани относительно средних значений для данного возраста и пола) и T-критерий (сравнение плотности кости с пиковыми значениями в возрасте 30 лет). При тяжелых остеопенических процессах неясного происхождения важна биопсия костной ткани, чтобы различить остеопороз и остеомалацию, а также другие виды патологии костной ткани.

8.3. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) - заболевание ОЩЖ, проявляющееся автономной гиперпродукцией паратгормона, в типичных случаях с развитием синдрома гиперкальциемии (табл. 8.2). Костные изменения, характерные для тяжелого ПГПТ, впервые описал в 1891 г. Фридрих фон Реклингхаузен как генерализованный фиброзно-кистозный остеоит. Вплоть до 1990-х гг. он считался редким заболеванием, пока в рутинную клиническую практику не было внедрено определение уровня паратгормона при пограничном повышении уровня кальция или даже при его нормальном уровне у пациентов с остеопорозом. В настоящее время ПГПТ считается одним из самых частых эндокринных заболеваний после патологии ЩЖ и СД. До 80% случаев легкого бессимптомного ПГПТ остаются недиагностированными; в последнее время в практику внедрен термин «нормокальциемический ПГПТ».

Таблица 8.2. Первичный гиперпаратиреоз

Этиология	В 85% случаев — солитарная аденома ОЩЖ (паратиром), в 15% — гиперплазия всех ОЩЖ, в 5% — множественные аденомы, менее 1% — рак ОЩЖ, до 10% случаев — наследственные формы. Встречается в рамках синдромов МЭН (см. гл. 10)
Патогенез	Гиперфосфатурия, прямой резорбтивный эффект ПГПТ на кости, гиперкальциемия, повреждение эпителия почечных канальцев и других органов; гиперкальциурия, нефрокальциноз
Эпидемиология	Распространенность — около 1 случая на 500 человек, частота новых случаев — 25 на 100 000 населения в год. С ПГПТ связано около 35% случаев синдрома гиперкальциемии
Основные клинические проявления	В большинстве случаев протекает бессимптомно. <i>Почечные симптомы:</i> полиурия, полидипсия, нефролитиаз, нефрокальциноз. <i>Желудочно-кишечные симптомы:</i> анорексия, тошнота, обстипация, метеоризм, похудение, язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки. <i>Сердечно-сосудистые симптомы:</i> артериальная гипертензия. <i>Костные изменения:</i> остеопороз, хондрокальциноз; при тяжелых формах: субпериостальная резорбция, акроостеолит концевых фаланг кистей и стоп, деформация скелета, патологические переломы костей, кисты. <i>Центральная нервная система:</i> депрессия, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, кожный зуд. <i>Гиперкальциемический криз</i>
Диагностика	Гиперкальциемия, паратгормон ^r , гипофосфатемия, топическая диагностика паратиром (УЗИ, скинтиграфия с технетрилом), диагностика осложнений
Дифференциальная диагностика	Другие причины гиперкальциемии (опухолевая и пр.), вторичный гиперпаратиреоз

Окончание табл. 8.2

Лечение	1. Динамическое наблюдение: пожилые пациенты при отсутствии выраженной гиперкальциемии, остеопороза, почечной недостаточности 2. Хирургическое (аденомэктомия, частичная и тотальная паратиреоидэктомия) 3. Консервативное лечение: цинакальцет [®] , бифосфонаты
Прогноз	После хирургического лечения нормокальциемия сохраняется менее чем у 10% пациентов, половине из них в дальнейшем потребуется повторная операция; рецидивы у 1/20 — 1/6 пациентов

Этиология

Причина ПГПТ - пролиферация паратиреоидных клеток со сниженной чувствительностью к кальцию, которые формируют аденому. Потенциальными генетическими дефектами, лежащими в основе этого процесса, служат циклин-D₁-парааденоматоз-1 (CCND1/PRAD-1), MEN-1 (см. раздел 10.2.1) и ряд других. Кроме того, хронический дефицит витамина D и кальция может способствовать пролиферации паратироцитов путем понижающей регуляции кальцийчувствительных рецепторов.

В 80% случаев причина ПГПТ - солитарная аденома ОЩЖ (паратиром), в 15% - гиперплазия нескольких ОЩЖ, значительно реже - аденомы множественные (5%), еще реже (<1%) - рак ОЩЖ. Эктопические паратиромы могут локализоваться в толще ЩЖ, трахеоэзофагеальной

борозде, тимусе, бифуркации общей сонной артерии. ПГПТ встречается при обоих вариантах синдрома МЭН (см. раздел 10). В 10% случаев ПГПТ носит семейный характер, встречаясь в рамках синдромов МЭН-1 и МЭН-2А и синдрома ПГПТ - опухоль нижней челюсти.

Патогенез

Гиперпродукция паратгормона приводит к избыточному выведению через почки фосфата. Снижение плазменного уровня последнего стимулирует синтез $1,25-(\text{OH})_2\text{-D}_3$, который способствует всасыванию избытка Ca^{2+} в кишечнике. В дальнейшем гиперкальциемия усиливается за счет активации избытком паратгормона остеокластов. При ПГПТ кортикальная костная ткань подвержена более выраженной резорбции, чем губчатая. Избыток паратгормона приводит к ускорению обмена в костной ткани, ускорению костной резорбции и костеобразования, но образование новой кости отстает от ее рассасывания. Это приводит к генерализованному остеопорозу и остео дистрофии, вымыванию кальция из костных депо и гиперкальциемии, а также гиперкальциурии, способствующей повреждению эпителия почечных канальцев и образованию камней в почках. Нефрокальциноз, в свою очередь, ведет к снижению функции почек. В возникновении язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки важную роль играют гиперкальциемия с артериолосклерозом и кальцификацией сосудов. Гиперкальциемия и повышение АД создает предпосылки для формирования гипертрофии левого желудочка, функцию которого также ухудшают типичные для гиперпаратиреоза клапанные, коронарные и миокардиальные кальцинаты.

Эпидемиология

Распространенность ПГПТ составляет около 1 случая на 500 женщин и на 1000 мужчин, частота новых случаев - 25 на 100 000 населения в год. С ПГПТ связано около 35% случаев синдрома гиперкальциемии. (Гиперкальциемия регистрируется у взрослых в 0,5-1,1% случаев, чаще у женщин старше 50 лет; среди госпитализированных лиц - в 5% случаев.) Пик заболеваемости приходится на 40-50 лет, при этом ПГПТ в 2 раза чаще встречается среди женщин (выявляется у 3% женщин в постменопаузе). ПГПТ есть примерно у 2-5% всех пациентов с мочекаменной болезнью.

Клинические проявления

У большинства пациентов ПГПТ протекает *бессимптомно*, и диагноз устанавливается при обследовании по поводу выявленной гиперкальциемии. Нормокальциемический ПГПТ обычно выявляется при скрининговом определении уровня паратгормона у пациентов с остеопорозом.

- Почечные симптомы включают полиурию, полидипсию, нефролитиаз (25%), часто осложняющийся пиелонефритом, редко - нефрокальциноз с развитием почечной недостаточности.

- Желудочно-кишечные симптомы: анорексия, тошнота, обстипация, метеоризм, похудение. В 10% случаев развиваются язвы желудка и/или двенадцатиперстной кишки, в 10% - панкреатит, реже панкреакалькулез. В 2 раза чаще, чем в популяции, встречается желчнокаменная болезнь.
- Сердечно-сосудистые симптомы: артериальная гипертензия и ее осложнения.
- Костные изменения: остеопороз, хондрокальциноз; при тяжелом ПГПТ: субпериостальная резорбция, акроостеолиз концевых фаланг кистей и стоп (рис. 8.4), деформация скелета, патологические переломы костей (рис. 8.5), кисты, гигантоклеточные опухоли и эпулиды (кистозные образования).



Рис. 8.4. Рентгенограмма кистей при первичном гиперпаратиреозе: признаки субпериостальной резорбции концевых фаланг

- Центральная нервная система: депрессия, сонливость, спутанность сознания, возбуждение, кожный зуд.
- Гиперкальциемический криз - весьма редкое тяжелое осложнение ПГПТ. Характерны сонливость, ступор, кома, психоз вслед за нарастающей анорексией, рвотой, болью в эпигастрии; быстро развиваются резкая слабость, обезвоживание, анурия, коматозное состояние; тяжелое осложнение - миопатия с вовлечением проксимальных отделов туловища, межреберных мышц и диафрагмы; типична лихорадка до 38-39 °С. Криз развивается при уровне кальция в плазме крови более 4 ммоль/л и провоцируется длительным постельным режимом, тиазидными диуретиками, редко препаратами кальция и витамина D.



Рис. 8.5. Рентгенограмма костей голени с кистами и псевдопереломами при первичном гиперпаратиреозе

Диагностика

- Гиперкальциемия (как правило, выявляется у лиц без каких-либо клинических проявлений при рутинном биохимическом анализе крови).
- Гиперкальциурия выявляется примерно у 50% пациентов, но у большинства пациентов экскреция кальция превышает 200 мг/сут, а соотношение кальций/креатинин в моче выше 0,01. Уровень фосфата в крови обычно низко-нормальный и снижен в 25% случаев. Кроме того, характерны гиперфосфатурия, повышение уровня щелочной фосфатазы в плазме крови и экскреции с мочой гидроксипролина и циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).
- Повышенный уровень интактного паратормона. Исследование показано при выявлении у пациента гиперкальциемии, обсуждается у пациентов с остеопорозом и нормокальциемией. Повышение уровня паратормона при нормальном уровне ионизированного кальция в крови требует надежного исключения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) (см. раздел 8.4). С этой целью показано определение уровня 25-ОН-D и креатинина. При надежном исключении ВГПТ может быть установлен диагноз нормокальциемического ПГПТ; на протяжении ближайших 3 лет у 40% таких пациентов развивается гиперкальциемия.
- Определение уровня 25-ОН-D показано всем пациентам как в процессе диагностики, так и при уже выявленном ПГПТ. Дефицит витамина D выявляется более чем у половины пациентов с ПГПТ, при этом в части случаев его коррекция сама по себе может приводить к купированию гиперкальциемии. При назначении пациентам с ПГПТ препаратов витамина D необходимо

частое определение уровня кальция в крови, поскольку такое назначение в части случаев может усугубить гиперкальциемию.

- Топическая диагностика паратиром: УЗИ, сцинтиграфия с технетрилом (рис. 8.6), КТ, МРТ (область шеи и средостения), интраоперационное УЗИ.

- Диагностика осложнений ПГПТ: остеопороз (костная денситометрия поясничных позвонков, шейки бедра и желательна дистального отдела лучевой кости), нефрокальциноз (УЗИ почек) и др.

Дифференциальная диагностика

- Гиперкальциемия другого генеза.

- Злокачественные опухоли (множественная миелома, рак молочной железы, костные метастазы); уровень паратгормона, как правило, снижен.

- Передозировка витамина D.

- Саркоидоз и другие гранулематозные заболевания.

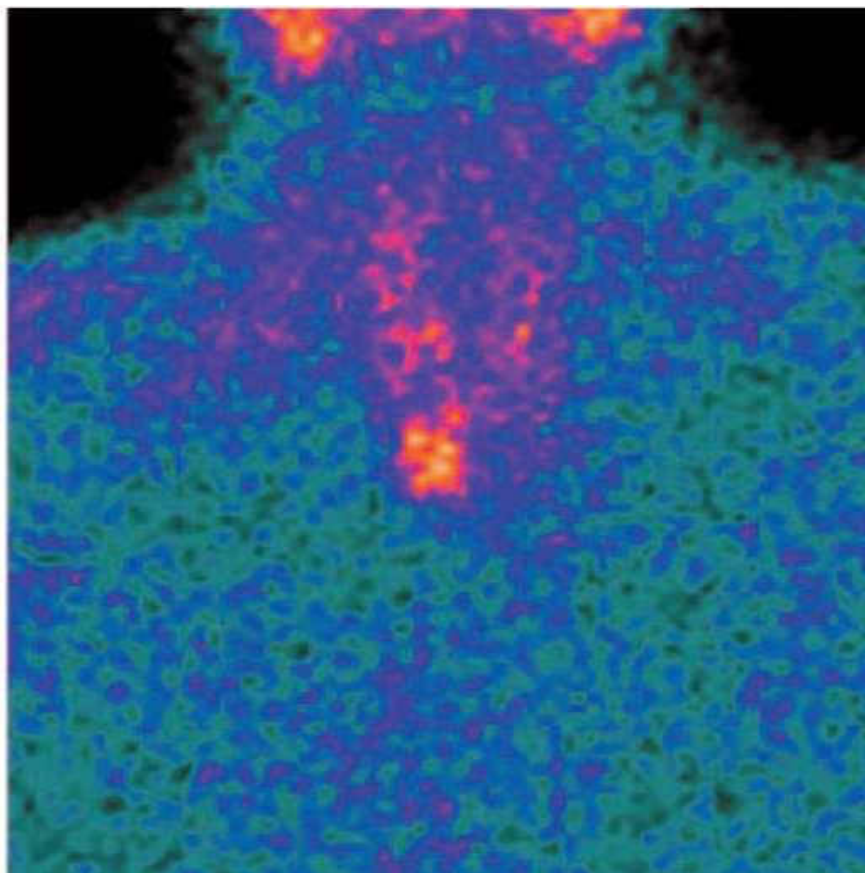


Рис. 8.6. Сцинтиграфия с технетрилом при солитарной паратироме

- Редкие причины (тиреотоксикоз, прием тиазидных диуретиков и препаратов лития, иммобилизация, болезнь Аддисона, передозировка витамина А, почечная недостаточность).

- Семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (2% всех бессимптомных гиперкальциемий)
- аутосомно-доминантное заболевание вследствие снижения чувствительности кальций-чувствительного рецептора паратиروцита, в результате чего нормальная концентрация кальция в крови воспринимается как пониженная и ОЦЖ компенсаторно повышает выработку паратгормона. Отличительные особенности - низкая экскреция кальция (менее 2,5 ммоль/сут), развитие заболевания с раннего детства. Течение доброкачественное, не сопровождается осложнениями, характерными для ПГПТ.

• Вторичный гиперпаратиреоз (протекает на фоне нормокальциемии; см. раздел 8.4).

• Исключение синдромов МЭН (см. раздел 10.2).

Лечение

Подходы к лечению определяются выраженностью ПГПТ, возрастом и физическим состоянием пациента, поскольку единственным радикальным вариантом лечения служит хирургическое вмешательство. Важна возможность визуализации источника гиперпродукции паратгормона (паратиромы).

• Динамическое наблюдение проводится при выявлении легкого ПГПТ у лиц относительно немолодого возраста (т.е. в той возрастной группе, в какой ПГПТ чаще всего встречается), при отсутствии выраженных осложнений.

Динамическое наблюдение подразумевает определение уровня кальция, креатинина, артериального давления каждые 6-12 мес, проведение костной денситометрии и УЗИ почек каждые 1-2 года. Необходимости в назначении низкокальциевой диеты нет. Вероятность появления у таких пациентов показаний к хирургическому лечению на протяжении последующих 10 лет составляет 25%.

• Хирургическое лечение предпринимается по следующим показаниям:

- уровень кальция выше верхней границы нормы на 1 мг/дл;

- Т-критерий, по данным костной денситометрии, меньше 2,5 и/или переломы костей в анамнезе;

- возраст моложе 50 лет;

- клиренс креатинина менее 60 мл/мин;

- пациенты, динамическое наблюдение которых невозможно или затруднено.

При солитарной паратироме показано ее удаление, при гиперплазии нескольких ОЖЩ проводится либо парциальная либо тотальная паратиреоидэктомия (в последнем случае с

ауто трансплантацией удаленной ОЩЖ в мышцу предплечья). При прочих равных условиях веским аргументом против оперативного лечения служит невозможность визуализации паратиромы.

- Медикаментозная терапия. Для лечения остеопороза при ПГПТ эффективны бифосфонаты (см. раздел 8.6), они же дают некоторый транзиторный гипокальциемический эффект. Цинакальцет[®] (60-360 мг/сут), воздействуя на паратироциты, действует кальций-миметически за счет повышения чувствительности находящихся на мембране клеток кальцийчувствительных рецепторов. В результате снижается уровень паратгормона и кальция в крови. Цинакальцет[®] может использоваться для купирования тяжелой гиперкальциемии, а также для постоянного лечения клинически выраженного ПГПТ в случае невозможности проведения хирургического лечения. Повышения минеральной плотности кости на фоне терапии цинакальцетом[®] не происходит.

Прогноз

После хирургического лечения того или иного объема нормокальциемия сохраняется менее чем у 10% пациентов, половине из которых в дальнейшем потребуются повторная операция. Рецидивы ПГПТ развиваются у 1/20 пациентов, прооперированных по поводу солитарной паратиромы и у 1/6 - по поводу гиперплазии ОЩЖ.

8.4. ВТОРИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) - компенсаторная гиперфункция и гиперплазия ОЩЖ, развивающаяся на фоне их длительной гиперстимуляции при хронической потере кальция организмом и/или гипокальциемии (табл. 8.3). При третичном гиперпаратиреозе происходит развитие автономной гиперпродукции паратгормона гиперплазированными ОЩЖ или формирование аденомы ОЩЖ при длительно существующем ВГПТ.

Таблица 8.3. Вторичный гиперпаратиреоз

Этиология	Почечная патология (ХПН), синдром мальабсорбции, остеомаляция, болезнь Педжета, дефицит витамина D, злокачественные заболевания
Патогенез	Нарушение образования в почках активного витамина D ₃ [1,25-(ОН) ₂ -D ₃], мальабсорбция кальция и витамина D, нарушение превращения холекальциферола в 25-ОН-D ₃ , дефицит витамина D
Эпидемиология	Распространенность ВГПТ среди пациентов с ХПН, получающих лечение гемо- или перитонеальным диализом, составляет от 45 до 70%. У больных после гастрэктомии остеопатии встречаются примерно в 30% случаев
Основные клинические проявления	Симптомы основного заболевания, боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии, спонтанные переломы и деформация скелета, внескостные кальцинаты, кальцифилаксия, периартикулярные кальцинаты
Диагностика	Нормокальциемия, ПТТ ↑, гиперфосфатемия, щелочная фосфатаза ↑, 1,25-(ОН) ₂ -D ₃ ↓; остеопороз, субпериостальная и субхондральная резорбция костей; диагностика основного заболевания
Дифференциальная диагностика	Дифференцируют от заболеваний, вызвавших ВГПТ
Лечение	Гипофосфатная диета, фосфатсвязывающие препараты (антациды с гидроксидом алюминия, карбонат кальция), активные метаболиты витамина D (альфа-кальцитриол, кальцитриол), цинакальцет [®]
Прогноз	Определяется основным заболеванием и своевременностью начала профилактики органических изменений

Этиология

- Почечная патология: ХПН, тубулопатии, почечный рахит.
- Кишечная патология: синдром мальабсорбции.
- Костная патология: остеомаляция (сенильная, пуэрперальная, идиопатическая), болезнь Педжета.
- Недостаточность витамина D: заболевания почек, заболевания печени, наследственные ферментопатии.
- Злокачественные заболевания: миеломная болезнь.

Основные причины ВГПТ - почечная недостаточность и болезни системы пищеварения. В соответствии с этим выделяют почечный и интестинальный ВГПТ. В связи с широким использованием гемодиализа и увеличением продолжительности жизни больных с ХПН ВГПТ стал встречаться значительно чаще. Как отдельная проблема рассматривается дефицит витамина D.

Патогенез

Развитие ВГПТ при ХПН в первую очередь связано с нарушением образования в почках активного витамина D₃[1,25-(ОН)₂-D₃]. Прогрессирующее увеличение плазменного уровня неорганического фосфора начинается уже при снижении СКФ до 60 мл/мин. Гипокальциемия стимулирует секрецию паратгормона. Почечная остеодистрофия - комбинация остеомаляции, развивающейся при дефиците 1,25-(ОН)₂-D₃, и повышенной костной резорбции в результате гиперпродукции паратгормона (рис. 8.7).

Основа патогенеза интестинальной формы ВГПТ - мальабсорбция кальция и витамина D, которая приводит к гиперстимуляции ОЦЖ. При заболеваниях печени развитие ВГПТ связано с нарушением превращения холекальциферола в 25-ОН-D₃. Наиболее часто это происходит при первичном билиарном циррозе. Патогенез третичного гиперпаратиреоза связан с постепенным формированием автономии гиперфункционирующих ОЦЖ на фоне ВГПТ.

Эпидемиология

К моменту перевода пациентов на гемодиализ гистологические изменения той или иной степени выявляются в костной ткани у 90% пациентов. Распространенность ВГПТ среди пациентов с ХПН, получающих лечение гемоили перитонеальным диализом, составляет от 45 до 70%. У 60% пациентов с уровнем креатинина от 150 до 400 мкмоль/л уровень интактного паратгормона превышает 200 пг/мл (норма 10- 65 пг/мл). У больных после гастрэктомии остеопатия встречаются примерно в 30% случаев. Распространенность ВГПТ превышает распространенность ПГПТ.

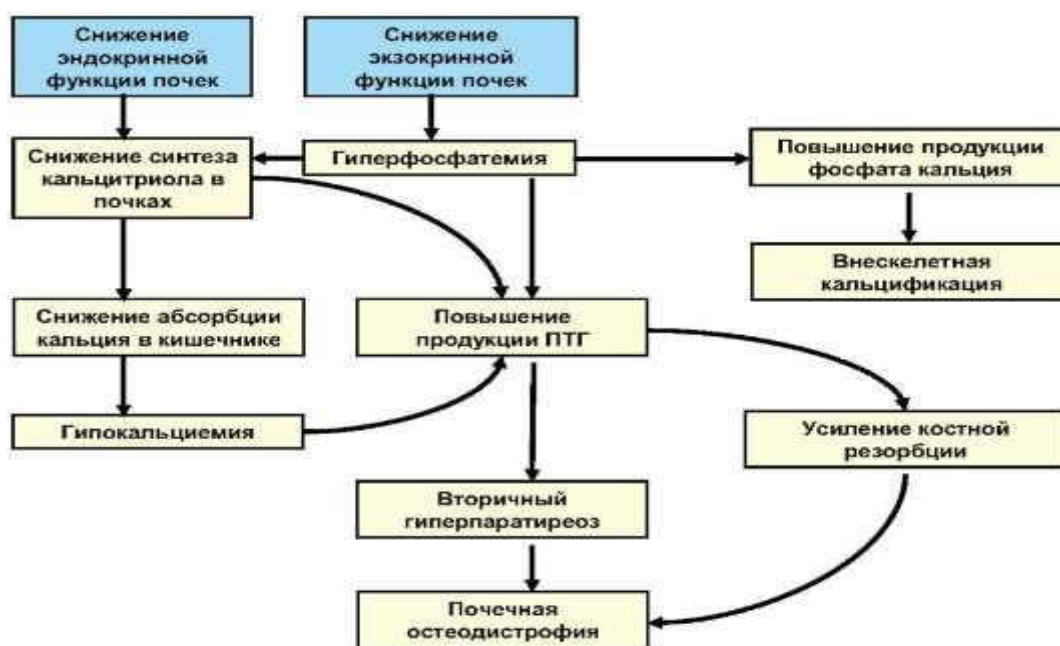


Рис. 8.7. Патогенез почечной остеодистрофии

Клинические проявления

Доминируют симптомы основного заболевания, чаще всего ХПН. Специфические симптомы: боли в костях, слабость в проксимальных отделах мышц, артралгии. Могут возникать спонтанные переломы и деформация скелета. Образование внескелетных кальцинатов имеет различные клинические проявления. При кальцификации артерий могут развиваться ишемические изменения (кальцифилаксия). На руках и ногах могут быть выявлены периартикулярные кальцинаты. Кальцификация конъюнктивы и роговицы в сочетании с рецидивирующим конъюнктивитом называется синдромом красного глаза.

Диагностика

- Нормокальциемия в сочетании с повышенным уровнем ПТГ. Кроме того, характерны гиперфосфатемия, высокий уровень щелочной фосфатазы, низкий уровень $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$. Определение уровня ПТГ рекомендуется при нефропатии любого генеза со снижением СКФ менее 60 мл/мин.
- Костные изменения сходны с таковыми при ПГПТ (остеопороз, субпериостальная и субхондральная резорбция костей кисти и пр.).
- Диагностика основного заболевания (ХПН, мальабсорбция).

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют от заболеваний, вызвавших ВГПТ.

Лечение

- При хронической почечной недостаточности профилактика остеопатии показана при повышении уровня неорганического фосфора в плазме более 1,5 ммоль/л. С этой целью назначают активные метаболиты витамина D [альфакальцидиол ($1\alpha\text{-OH-D}_3$): 0,25- 0,5 мкг/сут], при тенденции к гипокальциемии - в сочетании с препаратами кальция (1 г/сут)].
- Лечение ВГПТ при почечной недостаточности подразумевает назначение гипофосфатной диеты и фосфатсвязывающих препаратов (антациды, содержащие гидроксид алюминия, кальция карбонат).
- Активные метаболиты витамина D: альфакальцидиол ($1\alpha\text{-OH-D}_3$) в дозе 1-6 мкг/сут, кальцитриол в дозе 0,25-2,0 мкг/сут.
- Цинакальцет[®] (см. раздел 8.3): 30-360 мг/сут.
- Показания для хирургического лечения ВГПТ (субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия):
 - выраженная резистентная к медикаментозной терапии гиперкальциемия (более 2,6-2,7 ммоль/л) с гиперфосфатемией (т.е. третичный гиперпаратиреоз);
 - прогрессирующая остео дистрофия;
 - кожный зуд, не поддающийся лечению;
 - прогрессирующая кальцификация мягких тканей в сочетании с некорректируемой гиперфосфатемией;

- кальцифилаксия.

Прогноз

Определяется основным заболеванием и своевременностью начала профилактики органических изменений (препараты витамина D при ХПН).

8.5. ГИПОПАРАТИРЕОЗ

Гипопаратиреоз - дефицит паратгормона в результате недостаточности ОЩЖ, проявляющийся синдромом гипокальциемии (табл. 8.4).

Таблица 8.4. Гипопаратиреоз

Этиология	Послеоперационный, идиопатический (аутоиммунный): изолированный, при аутоиммунном полигландулярном синдроме типа 1; облучение, инфильтративные заболевания, аплазия ОЩЖ и тимуса (синдром Ди Джорджи)
Патогенез	Дефицит ПТГ приводит к повышению уровня фосфора в крови за счет снижения его фосфатурического действия; гипокальциемия обусловлена снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почках
Эпидемиология	Распространенность в общей популяции — 0,2–0,3%. У хирургов, часто оперирующих на щитовидной железе, развивается в 2% случаев, при повторных операциях — в 5–15% случаев
Основные клинические проявления	Тетанический судорожный синдром, вискозная кальцификация
Диагностика	Гипокальциемия, гиперфосфатемия, ПТГ ↓
Дифференциальная диагностика	Транзиторный послеоперационный гипопаратиреоз, другие заболевания, протекающие с судорожным синдромом и гипокальциемией
Лечение	Препараты кальция и витамина D
Прогноз	Благоприятный

Этиология

- Послеоперационный гипопаратиреоз.
- Идиопатический (аутоиммунный) гипопаратиреоз:
 - изолированный;
 - при аутоиммунном полигландулярном синдроме типа 1 (см. раздел 10.1.1).
- Облучение, инфильтративные заболевания.
- Аплазия ОЩЖ и тимуса (синдром Ди Джорджи).

Наиболее частая форма - послеоперационный гипопаратиреоз. При этом он развивается не столько в результате полного удаления желез, сколько за счет нарушения их кровоснабжения в

связи с возникновением фиброза клетчатки в зоне оперативного вмешательства. Идиопатический гипопаратиреоз - очень редкое заболевание. Так проявляется аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 (см. раздел 10). Крайне редкое заболевание, в рамках которого встречается гипопаратиреоз, - синдром Ди Джорджи (Di George): сочетание агенезии ОЩЖ с аплазией тимуса и врожденными пороками сердца. Редко причиной гипопаратиреоза бывает разрушение ОЩЖ опухолевой инфильтрацией в области шеи, а также при гемохроматозе и амилоидозе.

Патогенез

Дефицит паратгормона приводит к повышению уровня фосфора в крови, а также к гипокальциемии, обусловленной снижением всасывания кальция в кишечнике, уменьшением его мобилизации из костей и недостаточной реабсорбцией в почечных канальцах, что отчасти связано с уменьшением синтеза в почках $1,25-(OH)_2-D_3$, продукция которого контролируется паратгормоном. Гипокальциемия и гиперфосфатемия приводят к универсальному нарушению проницаемости клеточных мембран, к повышению нервно-мышечной возбудимости и судорожной готовности, вегетативной лабильности, а также к отложению солей кальция во внутренних органах и на стенках крупных сосудов.

Эпидемиология

Распространенность гипопаратиреоза в общей популяции составляет 0,2-0,3%. У хирургов, часто оперирующих на щитовидной железе, это осложнение развивается менее чем в 2% случаев, а при повторных операциях - в 5-15% случаев.

Клинические проявления

- Тетания (тетанический приступ) проявляется парестезиями и фибриллярными подергиваниями, переходящими в болезненные тонические судороги, протекающие при сохраненном сознании, симметрично вовлекающие сгибатели конечностей («рука акушера», «конская стопа»), лицевые мышцы («рыбий рот»), реже разгибатели спины (опистотонус). Характерны, но неспецифичны для гипопаратиреоза симптомы Хвостека (сокращение мимической мускулатуры при постукивании в месте выхода лицевого нерва), Труссо (появление «руки акушера» через 2-3 мин после сдавления плеча манжеткой тонометра) и Вейса (поколачивание у наружного края глазницы вызывает сокращение круговой мышцы глаза). Спазмы гладкой мускулатуры проявляются ларинго- и бронхоспазмом, дисфагией, рвотой, поносом, запором. Из вегетативных проявлений для гипопаратиреоза характерны жар, озноб, сердцебиение, боли в области сердца. Эквивалентами тетанических судорог могут быть эпилептические припадки.

- Трофические нарушения и внекостная кальцификация: нарушение роста волос и ногтей, дефекты зубной эмали, сухость кожи, катаракта, кальцификация базальных ганглиев, которая клинически может проявиться экстрапирамидными симптомами с хореоатетозом или паркинсонизмом.

Диагностика

Гипокальциемия, гиперфосфатемия, сниженный уровень ПТГ в крови (для пациентов после оперативных вмешательств на щитовидной железе в анамнезе необязательное исследование).

Дифференциальная диагностика

- Транзиторный (обычно не более 4 нед) гипопаратиреоз после операций на щитовидной железе в результате обратимого нарушения кровоснабжения ОЩЖ. Если после операции гипокальциемия в сочетании с низким уровнем паратгормона сохраняется более 12 нед, можно говорить о развитии стойкого послеоперационного гипопаратиреоза. На это время пациенту назначаются препараты кальция, при необходимости в комбинации с препаратами витамина D.

- Другие заболевания, протекающие с судорожным синдромом: эпилепсия, истерия, гипервентиляционный синдром, спазмофилия, гипогликемия и др.

- Другие заболевания, протекающие с гипокальциемией: тяжелая соматическая патология, острый панкреатит, тяжелый дефицит витамина D, почечная недостаточность, прием ряда лекарственных препаратов (цисплатин, кальцитонин, фосфаты), многократные переливания крови (связывание кальция избытком цитрата).

Лечение

- Гипокальциемический криз. Назначают 20 мл 10% раствора глюконата кальция, разведенного в 100-200 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы, внутривенно в течение 10 мин. При повторении (сохранении) симптомов введение глюконата кальция повторяется.

- Поддерживающая терапия подразумевает назначение 0,5-1,5 г элементарного кальция в день, как правило, в виде кальция карбоната. У большинства пациентов монотерапия препаратами кальция не позволяет компенсировать ГПТ (поддерживать нормальный уровень кальция в крови). В связи с этим назначаются препараты витамина D: дигидротахистерол (по 0,5-2,0 мг/сут; 12-40 капель), холекальциферол (по 25 000-75 000 МЕ), 1 α -ОН-D₃, или альфакальцидиол (по 2-4 мкг/сут), 1,25-(ОН)₂-D₃, или кальцитриол (по 1-3 мкг/сут).

Прогноз

Как правило, благоприятный.

8.6. ОСТЕОПОРОЗ

Остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы кости в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящим к увеличению хрупкости костей и высокому риску их переломов (табл. 8.5). Наряду с термином остеопороз используется термин остеопения, имеющий двойной смысл. Во-первых, так обозначается любое снижение минеральной плотности кости, во-вторых, ситуация, при которой по данным костной денситометрии критерий Т находится в пределах от -1,0 до -2,5.

Таблица 8.5. Остеопороз

Этиология	Первичный (постменопаузальный, сенильный, ювенильный, идиопатический); вторичный, связанный с многочисленными заболеваниями (гиперпаратиреоз, синдром Кушинга, гипогонадизм и др.)
Патогенез	Преобладание процессов резорбции над процессами костеобразования, которое усугубляется различными факторами риска (гипоэстрогения, дефицит кальция, витамина D, прием различных препаратов)
Эпидемиология	Каждая третья женщина после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75–80 лет имеют остеопороз. Среди лиц старше 50 лет остеопороз выявляется у 30% женщин и 20% мужчин
Основные клинические проявления	В более 50% случаев протекает бессимптомно. Переломы проксимальных отделов бедра, дистальных отделов конечностей, тел позвонков, боли, связанные с переломами
Диагностика	Костная денситометрия, рентгенография, маркёры костной резорбции и костеобразования
Дифференциальная диагностика	Исключение вторичного (симптоматического) остеопороза
Лечение	Бифосфонаты, ралоксифен, миакальцик (синтетический кальцитонин лосося), заместительная терапия эстрогенами, терипаратид, деносумаб, препараты кальция и витамина D
Прогноз	Около 20% пациентов с переломами шейки бедра умирают в течение 6 мес после перелома, а из оставшихся 50% становятся инвалидами. После переломов позвонков зависимыми от посторонней помощи инвалидами становятся 5%, после переломов костей предплечья — менее 1% пациентов

Этиология

По этиологии остеопороз может быть первичным, который подразделяется на постменопаузальный, сенильный, ювенильный и идиопатический, и вторичным, или симптоматическим, т.е. обусловленным каким-то конкретным заболеванием (рис. 8.8). Основные факторы риска остеопороза представлены в табл. 8.6.

Патогенез

При остеопорозе с высоким костным обменом резорбция кости не компенсируется нормальным или повышенным костеобразованием, а при остеопорозе с низким костным обменом скорость резорбции кости нормальна или снижена, а темп костеобразования замедлен. И та, и другая форма могут проявляться как различные стадии остеопоротического процесса у одного больного. В патогенезе постменопаузального остеопороза пусковым фактором служит эстрогенная недостаточность, резко ускоряющая потери костной массы. На остеобластах имеются рецепторы эстрогенов, а дефицит последних способствует продукции остеобластами фактора, стимулирующего и дифференцировку, и активность остеокластов, что обуславливает повышенную резорбцию кости. В патогенезе сенильного остеопороза наряду с дефицитом половых стероидов и кальцитонина большое значение придают отрицательному кальциевому балансу, обусловленному дефицитом витамина D и сниженной абсорбцией кальция в кишечнике, что в итоге приводит к развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. Нарушение обмена витамина D объясняют как уменьшением инсоляции вследствие снижения пребывания на улице, так и нарушением образования его активных форм из-за дефицита половых гормонов. Избыточная или недостаточная секреция большинства гормонов в любом возрасте ведет к остеопорозу (гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром Кушинга и др.). Избыток глюкокортикоидов подавляет костеобразование, при этом снижается всасывание кальция в кишечнике и повышается его экскреция почками, что создает отрицательный кальциевый баланс, приводит к вторичному гиперпаратиреозу и повышенной костной резорбции. Механизм развития остеопороза при гипогонадизме у женщин в репродуктивном периоде сходен с таковым при постменопаузе.

Для постменопаузального, стероидного и гипогонадного остеопороза характерны преимущественные потери трабекулярной костной ткани (переломы тел позвонков, ребер, лучевой кости в типичном месте). Преимущественное поражение кортикальной костной ткани свойственно сенильному остеопорозу, гиперпаратиреозу и тиреотоксикозу (переломы трубчатых костей, шейки бедра).

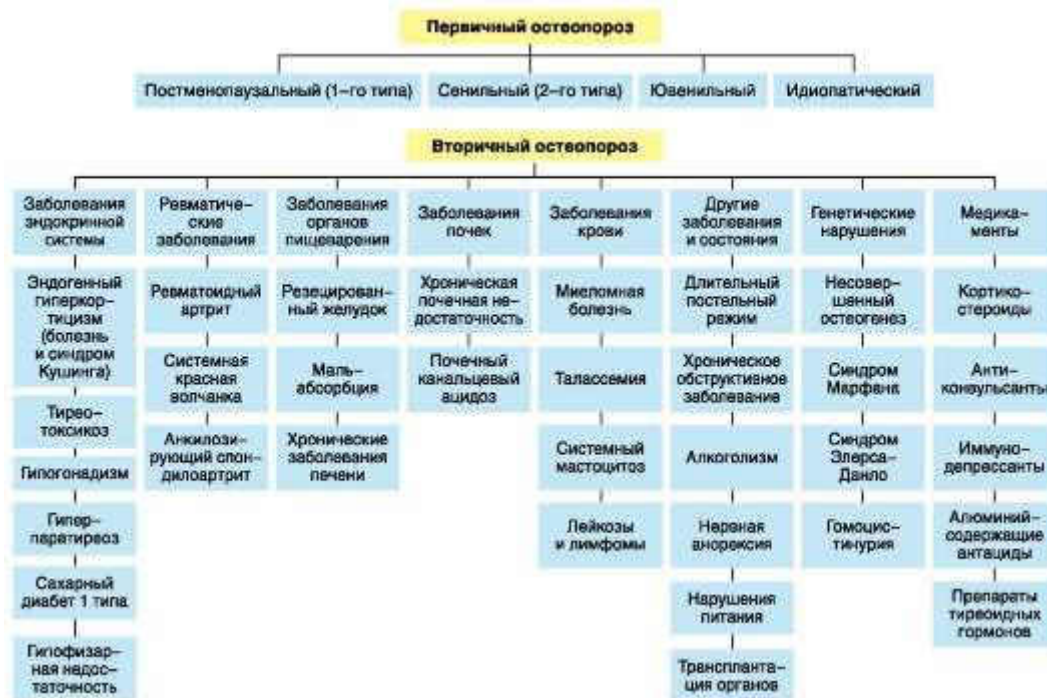


Рис. 8.8. Этиология остеопороза

Таблица 8.6. Факторы риска развития остеопороза

Неустраняемые факторы риска	Устраняемые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> Переломы костей во взрослом возрасте Переломы у родственников первой линии родства Белая раса Преклонный возраст Женский пол Деменция Хрупкое телосложение 	<ul style="list-style-type: none"> Курение Вес менее 58 кг Гипоэстрогения (менопауза до 45 лет, двусторонняя овариэктомия, аменорея длительностью более 1 года и пременопаузе) Недостаточное потребление кальция на протяжении жизни Злоупотребление алкоголем Слабое зрение Частые падения Плохое общее состояние здоровья

Эпидемиология

Более половины всех переломов костей у взрослых связано с остеопорозом. Распространенность переломов костей у женщин примерно в 2 раза выше, чем у мужчин. Каждая третья женщина после наступления менопаузы и более половины всех лиц в возрасте 75-80 лет имеет остеопороз. В Российской Федерации остеопороз выявлен у 30% женщин и 22% мужчин в возрасте старше 50 лет. Затраты здравоохранения США на лечение остеопоротических переломов составляют 7-10 млрд долларов в год при населении 250 млн человек.

Клинические проявления

- Более чем в 50% случаев протекает бессимптомно или малосимптомно и выявляется лишь при переломах костей, которые могут иметь любую локализацию.

- Переломы проксимальных отделов бедра и дистальных отделов костей предплечья.
- Переломы тел позвонков, боли в спине, нарушение функции и деформация позвоночника (уменьшение роста, горб, нарушение походки).

Диагностика

Основной метод диагностики остеопороза и оценки минеральной плотности костной ткани - костная денситометрия; меньшее значение имеет традиционная рентгенография (см. раздел 8.2.3). Если критерий Т, по данным денситометрии, меньше -2,5, ставится диагноз остеопороза; если критерий Т меньше -1,0, но больше -2,5, речь идет об остеопении. Костная денситометрия показана:

- женщинам в постменопаузе после 65 лет независимо от дополнительных факторов риска;
- женщинам в постменопаузе моложе 65 лет при дополнительных факторах риска (табл. 8.7.);
- мужчинам в возрасте 70 лет и старше;
- мужчинам моложе 70 лет при факторах риска;
- взрослым с переломами при минимальной травме в анамнезе;
- взрослым с заболеваниями и состояниями, приводящими к снижению костной массы, особенно женщинам старше 45 лет и мужчинам старше 65 лет;
- взрослым, принимающим препараты, снижающие костную массу;
- с целью мониторинга эффективности лечения остеопороза. Для оценки уровня костного метаболизма с целью выбора и оценки эффективности терапии остеопороза могут использоваться маркёры костной резорбции и костеобразования (см. табл. 8.1). Для собственно диагностики остеопороза они не используются. Комплексная оценка риска переломов у пациентов с остеопорозом и остеопенией может проводиться по системе FRAX (www.shef.ac.uk/FRAX).

Дифференциальная диагностика

Ее цель - *исключение вторичного остеопороза*, при котором помимо симптоматического лечения возможно этиотропное лечение основного заболевания, к нему приведшего (см. рис. 8.8). Большинству пациентов с остеопорозом необходимо проведение следующих исследований: общий и биохимический анализ крови, функция почек и печени, уровень ионизированного кальция и фосфора, ТТГ, тестостерон (только у мужчин). В зависимости от данных клинической картины проводятся другие необходимые исследования.

Лечение

При остеопорозе применяют препараты нескольких групп.

- Бифосфонаты [алендроновая кислота (алендронат[▲]), резидроновая кислота (резиндрол[▲]), ибандроновая кислота (ибандронат[▲]), золендроновая кислота (золендронат[▲])] существенно снижают риск переломов позвоночника, бедренной кости и костей запястья. Механизм их действия заключается в подавлении активности остеокластов, уменьшении опосредованной остеокластами резорбции костной ткани.
- Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) в одних тканях проявляют себя как агонисты эстрогенов (костная ткань), в других - как антагонисты (эндометрий, молочная железа); используются для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе.
- Кальцитонин лосося синтетический (миакальцик) помимо антирезорбтивной активности, связанной с воздействием на специфические рецепторы остеокластов, обладает анальгетическим эффектом, т.е. способствует уменьшению боли при переломах костей.
- Заместительная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе может использоваться как для профилактики, так и для лечения остеопороза (см. раздел 5.4).
- Терипаратид (¹⁻³⁴ПТГ) - N-терминальный фрагмент паратгормона человека, усиливает костеобразование за счет влияния на активность остеобластов.
- Деносумаб - человеческое моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), препятствует активации рецептора RANKL, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Это приводит к ингибированию образования, активации и апоптозу остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.
- Препараты кальция (преимущественно карбонат), витамина D и активные метаболиты витамина D (альфакальцитриол, кальцитриол) используются в комбинации с перечисленными выше препаратами в комплексной терапии остеопороза. В качестве монотерапии малоэффективны.

Прогноз

У женщины 55 лет шанс перелома, связанного с остеопорозом, на протяжении последующей жизни составляет 1/3, для мужчины - 1/12. Около 20% пациентов с переломами шейки бедра умирают в течение 6 мес после перелома, а из оставшихся 50% становятся инвалидами. После переломов позвонков зависимыми от посторонней помощи инвалидами становятся 5% пациентов, после переломов костей предплечья - менее 1%.

Глава 9. Опухоли эндокринной части поджелудочной железы

9.1. АНАТОМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа расположена забрюшинно, на уровне позвонков LI-LIII, имеет размер 100-200x50-100x30-50 мм и массу около 100 г. Эндокринная часть ПЖЖ представлена панкреатическими островками Лангерганса, составляющими около 1/100 массы всей железы. Островки (общее число 1-2 млн) рассеяны во всех отделах ПЖЖ, при этом их больше в хвостовой части. Островок имеет диаметр около 100-200 мкм и состоит из 100-200 эндокринных клеток. Эндокринная часть ПЖЖ функционирует в тесной физиологической связи с одиночными гормонпродуцирующими клетками ЖКТ и других органов. По суммарной массе эндокринпродуцирующих клеток эндокринная часть ПЖЖ и кишечные эндокриноциты - самая крупная эндокринная железа человеческого организма. Основные продукты секреции панкреатических островков Лангерганса: инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид (табл. 9.1).

Инсулин - полипептидный гормон; продуцируется β -клетками островков Лангерганса в виде предшественника проинсулина, который после протеолитического отщепления С-пептида превращается в биологически активный гормон (см. гл. 7). Глюкагон - полипептид, состоящий из 29 аминокислотных остатков. Синтезируется глюкагон в виде крупной молекулы-предшественника - проглюкагона. Лишь 30-40% иммунореактивного глюкагона плазмы крови приходится на долю панкреатического глюкагона. Остальная часть - это более крупные молекулы, лишенные биологической активности. Физиологически и иммунологически глюкагон аналогичен энтероглюкагону, продуцируемому эндокринными клетками двенадцатиперстной кишки (12ПК). Соматостатин - циклический полипептид, секретируемый D-клетками ПЖЖ в виде крупного прогормона. Окончательный продукт состоит из 14 аминокислотных остатков. Свое название соматостатин получил благодаря тому, что вначале был выделен из гипоталамуса как ингибитор секреции ГР.

Таблица 9.1. Основные гормоны панкреатических островков

Тип клеток	Гормон	Основная функция гормона
α или А	Глюкагон	Стимулирует глюконеогенез, гликогенолиз, протеолиз, липолиз, секрецию инсулина β -клетками
β или В	Инсулин	Обеспечивает поступление глюкозы и аминокислот в инсулинзависимые ткани (мышечная, жировая), активирует гликолиз и глюконеогенез в печени, стимулирует липогенез в жировой ткани, подавляет кетогенез и секрецию глюкагона
δ или D	Соматостатин	Подавляет секрецию большинства известных гормонов, желудочную кислотопродукцию, экзокринную секрецию ПЖЖ и моторику кишечника (универсальное ингибирующее действие)
PP или F	Панкреатический полипептид	Ингибитор панкреатической секреции и печеночного глюконеогенеза

Исходя из имеющихся на сегодняшний день представлений о физиологической роли панкреатических и кишечных гормонов, можно заключить, что в основном она состоит в регуляции процессов пищеварения (все желудочно-кишечные гормоны), клеточного метаболизма (инсулин) и эндогенного синтеза его основных субстратов (инсулин, глюкагон). Панкреатические и желудочно-кишечные гормоны - гетерогенная группа гуморальных факторов. Часть из них (секретин, холецистокинин) соответствует классическому понятию «гормон» (гуморальный фактор, действующий на отдаленные структуры). Другие гормоны [вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), соматостатин] действуют паракринно и нейрокринно, т.е. как нейромедиаторы. За последнее десятилетие наиболее интенсивно изучалась так называемая инкретиновая система (см. раздел 7.2).

9.2. МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

За исключением сахарного диабета, все известные на сегодняшний день заболевания эндокринной части ПЖЖ патогенетически связаны с избытком панкреатических гормонов, т.е. речь идет о гормонально-активных опухолях (табл. 9.2). Клиническая картина этих заболеваний гетерогенна и определяется проявлениями, вызванными гиперсекрецией того или иного гормона и, в случае злокачественных опухолей, инвазивным ростом и метастазированием.

Таблица 9.2. Эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта

Опухоль	Ведущие симптомы	Локализация	Секретируемый гормон	Доля злокачественных опухолей, %
Инсулинома	Гипогликемический синдром	ПЖЖ	Инсулин	<5
Гастронома	Резидивирующие язвы, диарея	ПЖЖ, 12ПК	Гастрин	>90
ВИПома	Тяжелая диарея, гипокальцемия	ПЖЖ, симпатический ствол	ВИП	>75
Глюкагонома	Некротическая мигрирующая эритема	ПЖЖ	Глюкагон	>50
Карциноид	Приливы, диарея, бронхоспазм	Тонкая кишка, ПЖЖ	Серотонин, гистамин, простагландины	100
Гормонально-неактивные опухоли	Отсутствуют	ПЖЖ, тонкая кишка	Отсутствует	>90

При подозрении на гормонально-активную опухоль ПЖЖ первый этап - подтверждение или исключение гиперсекреции того или иного гормона. С этой целью проводится гормональное исследование для определения уровня самого гормона (инсулин, гастрин), его предшественника (С-пептид) или метаболита [5-гидроксииндолуксусная кислота (5-ГИУК)]. В ряде случаев проводятся функциональные пробы (проба с голоданием). Если гиперсекреция гормона доказана, проводится топическая диагностика, принципы которой для всех гормонально-активных опухолей сходны. Для топической диагностики используются следующие методы.

- Ультразвуковое исследование:
 - трансабдоминальное (стандартное);
 - эндоскопическое (датчик устанавливается на эндоскоп);
 - интраоперационное (датчик устанавливается на ПЖЖ).
- Томография органов брюшной полости:
 - КТ;
 - МРТ.
- Эндоваскулярные методы:
 - ангиография;
 - исследование проб портальной венозной крови для определения градиента концентрации гормонов.
- Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов

Очень трудны для топической диагностики мелкие опухоли, диаметром 10 мм и менее. Чаще всего речь идет об инсулиномах и гастриномах. Ценность стандартного УЗИ ПЖЖ в диагностике этих опухолей очень низка, что связано с недостаточной интенсивностью

внутреннего эхосигнала от опухоли. Диагностическая ценность КТ и МРТ несколько выше. Чувствительность эндоваскулярных методов выше, но их явный недостаток - инвазивность. Ангиографический метод основан на выявлении гиперваскуляризации новообразований и их метастазов. Методика исследования проб портальной венозной крови заключается в катетеризации портальной системы; и, если уровень гормона в пробе крови из отдельного региона превысит системный на 50%, это свидетельствует о соответствующей локализации опухоли (рис. 9.1).

Самые чувствительные из неинвазивных методов топической диагностики эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ на сегодняшний день - эндоскопическое УЗИ и скintiграфия соматостатиновых рецепторов. При первой методике датчик ультразвукового аппарата помещается на эндоскоп и исследование производится непосредственно через кишечную стенку.

Большинство эндокринных опухолей ПЖЖ и ЖКТ (за исключением инсулиномы) имеет соматостатиновые рецепторы, на чем базируется метод скintiграфии соматостатиновых рецепторов. В данном случае радиоактивная метка (^{111}In) вводится в аналог соматостатина длительного действия октреотид. Радиофармпрепарат накапливается в опухолях, содержащих соматостатиновые рецепторы. Этот метод применяется для топической диагностики первичных опухолей и их метастазов, послеоперационного контроля радикальности вмешательства, а также для дифференциальной диагностики эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами (рис. 9.2).

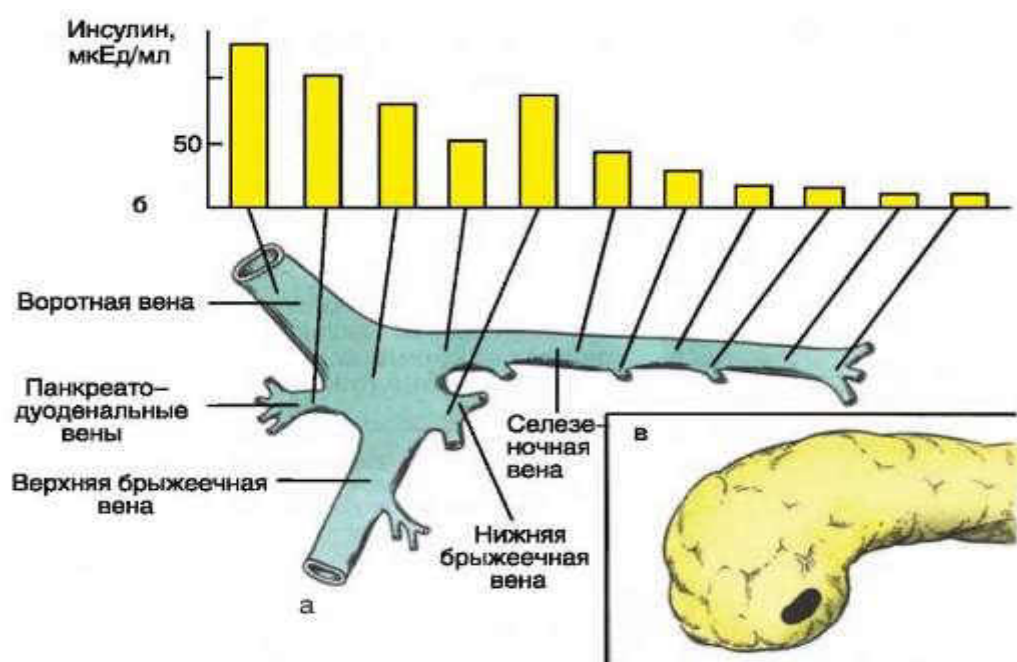


Рис. 9.1. Чрескожная чреспеченочная портография с селективным забором венозной крови для определения уровня инсулина в топической диагностике инсулиномы: а - схема портальной

системы с указанием точек селективного забора проб крови; б - уровень инсулина в соответствующих точках; в - наиболее вероятная локализация инсулиномы - головка поджелудочной железы в области крючковидного отростка

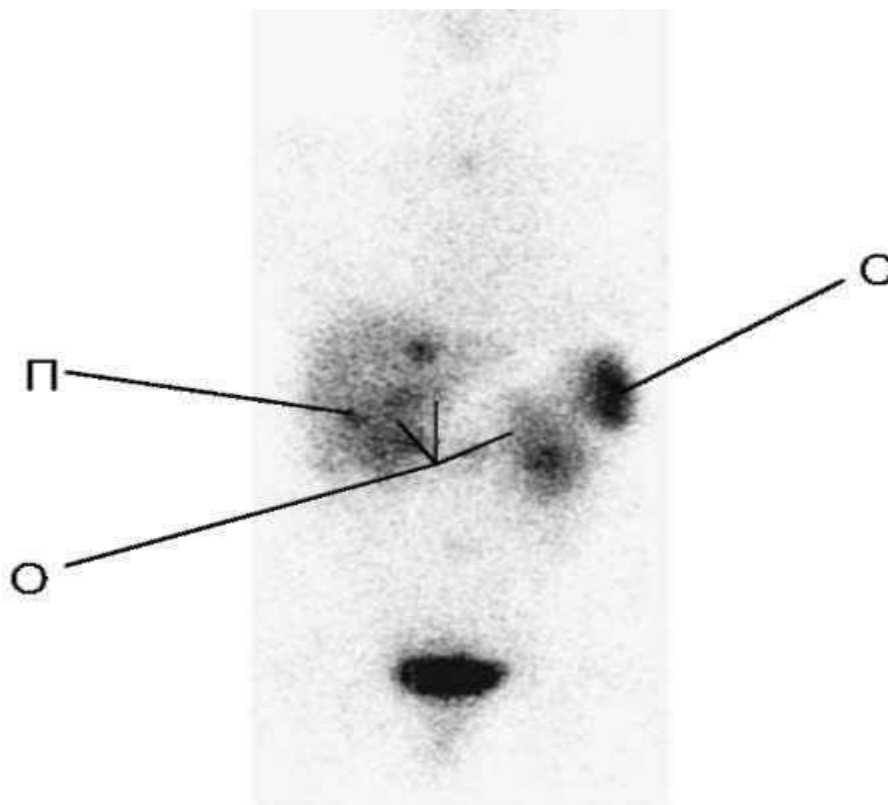


Рис. 9.2. Сцинтиграмма соматостатиновых рецепторов с помощью октреотида, маркированного индием-111. [На сцинтиграмме (вид спереди) видны рецепторпозитивные образования, соответствующие локализации первичной опухоли и ее метастазов. П - печень, С - селезенка, О - предполагаемая локализация первичной опухоли в панкреатодуоденальном регионе]

9.3. ИНСУЛИНОМА

Инсулинома - инсулинпродуцирующая опухоль, происходящая из β -клеток островков Лангерганса, обуславливающая развитие тощакового гипогликемического синдрома (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Инсулинома

Этиология	В 85–90% случаев — солитарная доброкачественная опухоль. В 10–15% случаев опухоли множественные; крайне редко (1%) опухоли расположены вне ПЖЖ (ворота селезенки, печень, стенка 12ПК) В 10% случаев встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1
Патогенез	Автономная гиперпродукция опухолью инсулина независимо от уровня гликемии
Эпидемиология	Частота новых случаев 1 на 1 млн человек в год Чаще всего диагностируется в возрасте 25–55 лет
Основные клинические проявления	Сочетание адренергических и нейрогликопенических симптомов с последующим развитием стойких неврологических симптомов (снижение интеллекта, психотические явления, амнезия и т.д.)
Диагностика	1. Проба с трехдневным голоданием 2. Гистическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Диффузная гиперплазия β-клеток островков Лангерганса ПЖЖ (незидиобластоз), токсическая гипогликемия, тяжелая органичная недостаточность, крупные не-β-клеточные опухоли, постпрандиальный гипогликемический синдром
Лечение	Хирургическое: энуклеация опухоли, резекция части ПЖЖ вместе с опухолью. При неоперабельных опухолях — диазоксид®, химиотерапия (стрептозотонин®)
Прогноз	Благоприятен при успешном удалении солитарной доброкачественной инсулиномы небольшого размера

Гипогликемический синдром - симптомокомплекс, развивающийся вследствие дисбаланса в системе поддержания уровня глюкозы в крови с развитием гипогликемии. Гипогликемией принято считать снижение концентрации глюкозы в крови ниже 2,2-2,5 ммоль/л, при этом уровень гликемии не всегда коррелирует с выраженностью клинической картины. Чаще всего гипогликемические расстройства развиваются при лечении СД, однако эти состояния к гипогликемическому синдрому не относятся и рассматриваются отдельно (см. раздел 7.7.3).

Этиология

В 85-90% случаев - солитарная доброкачественная опухоль. В 10- 15% случаев опухоли множественные, и крайне редко (1%) опухоли расположены вне ПЖЖ (ворота селезенки, печень, стенка 12ПК). Примерно 10% инсулином встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 (см. раздел 10.2).

Патогенез

Основа патогенеза гипогликемического синдрома при инсулиноме - автономная, т.е. независимая от уровня гликемии, гиперпродукция опухолью инсулина. У здорового человека длительное голодание приводит к снижению уровня глюкозы в крови до нижнего диапазона нормы. При этом отмечается значительное снижение уровня инсулина в крови вплоть до следовых концентраций. У больных с инсулиномой гликогенолиз подавлен опухолевым инсулином и, когда прекращается поступление глюкозы из ЖКТ в кровяное русло, создаются условия для развития гипогликемического приступа. В ответ на гипогликемию происходит выброс контринсулярных гормонов (катехоламины, кортизол, гормон роста), вызывающих адренергические симптомы. Явления нейрогликопении вызваны снижением в

крови уровня основного энергетического субстрата для головного мозга. Хроническая гипогликемия приводит к дистрофическим изменениям в ЦНС.

Эпидемиология

Инсулинома - редкое заболевание, частота новых случаев составляет 1 на 1 млн человек в год. Наиболее часто инсулинома диагностируется в возрасте 25-55 лет. У детей наблюдается лишь 5% общего числа инсулином.

Клинические проявления

- Адренергические симптомы: дрожь, тахикардия, холодный пот, голод, страх, парестезии.
- Нейрогликопенические симптомы: астения, речевые, зрительные, поведенческие нарушения, амнезия, снижение концентрации внимания, головная боль, сомноленция, судороги, параличи, кома.

Набор и выраженность перечисленных симптомов в отдельно взятом случае значительно варьируют. Это могут быть только адренергические или только нейрогликопенические симптомы, причем четкая зависимость их выраженности и последовательности развития по мере утяжеления гипогликемии отсутствует. Быстрое и значительное падение уровня гликемии сопровождается гипогликемическим шоком. Он характеризуется выраженной адренергической клинической картиной и прогрессирующим нарушением сознания. Длительная гипогликемия и/или ее частые эпизоды приводят к необратимым изменениям в ЦНС, прежде всего в коре больших полушарий, проявления которых значительно варьируют - от делириозных и галлюцинаторно-параноидных эпизодов до типичных эпилептических припадков, неизбежным исходом которых бывает стойкое слабоумие.

Чаще всего *приступы развиваются в ранние утренние часы*, что связано с длительным перерывом в приеме пищи. Обычно больные просыпаются утром с трудом; сознание к ним возвращается медленно, длительное время они дезориентированы, суетливы, действуют «как во сне», односложно или неадекватно отвечают на вопросы. Приступ чаще всего заканчивается глубоким расстройством сознания, который купируется внутривенным введением глюкозы. Распространенное представление о повышенном аппетите у больных с инсулиномой не всегда соответствует действительности. Обычно сами больные обнаруживают быстрый и выраженный эффект от приема пищи для предупреждения или купирования едва начавшегося приступа. Именно поэтому пациенты носят с собой мучное или сладости в качестве «лекарства», хотя особой потребности в пище не ощущают. У большинства пациентов с инсулиномой за время заболевания увеличивается масса тела, нередко значительно (до 15-40 кг).

Диагностика

- Проба с трехдневным голоданием, цель которой - провокация патогномоничной для инсулиномы триады Уиппла:

- возникновение приступов гипогликемии натощак;

- падение уровня глюкозы в крови ниже 2,5 ммоль/л во время приступа;

- купирование приступа внутривенным введением глюкозы. Время начала голодания отмечается как время последнего приема пищи; допускается только питье воды. На протяжении пробы периодически проводится исследование содержания глюкозы в крови, инсулина и С-пептида. Более достоверно определение глюкозы в лабораторных условиях по сравнению с экспресс-методом при помощи глюкометра. В начале теста пробы крови берутся каждые 6 ч, а при снижении уровня глюкозы ниже 3 ммоль/л этот интервал сокращается. Голодание прекращается в том случае, если уровень глюкозы падает ниже 2,5 ммоль/л и при этом имеются симптомы гипогликемии, которые в дальнейшем купируются внутривенным введением глюкозы. Прекращение теста только при низком уровне глюкозы в крови при отсутствии гипогликемических симптомов неправомерно и снижает диагностическую ценность пробы. Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и снижение гликемии ниже 2,5 ммоль/л, проба прекращается и ее результаты расцениваются как отрицательные. В большинстве случаев у больных с инсулиномой триада Уиппла развивается через 12-18 ч от начала теста (рис. 9.3).

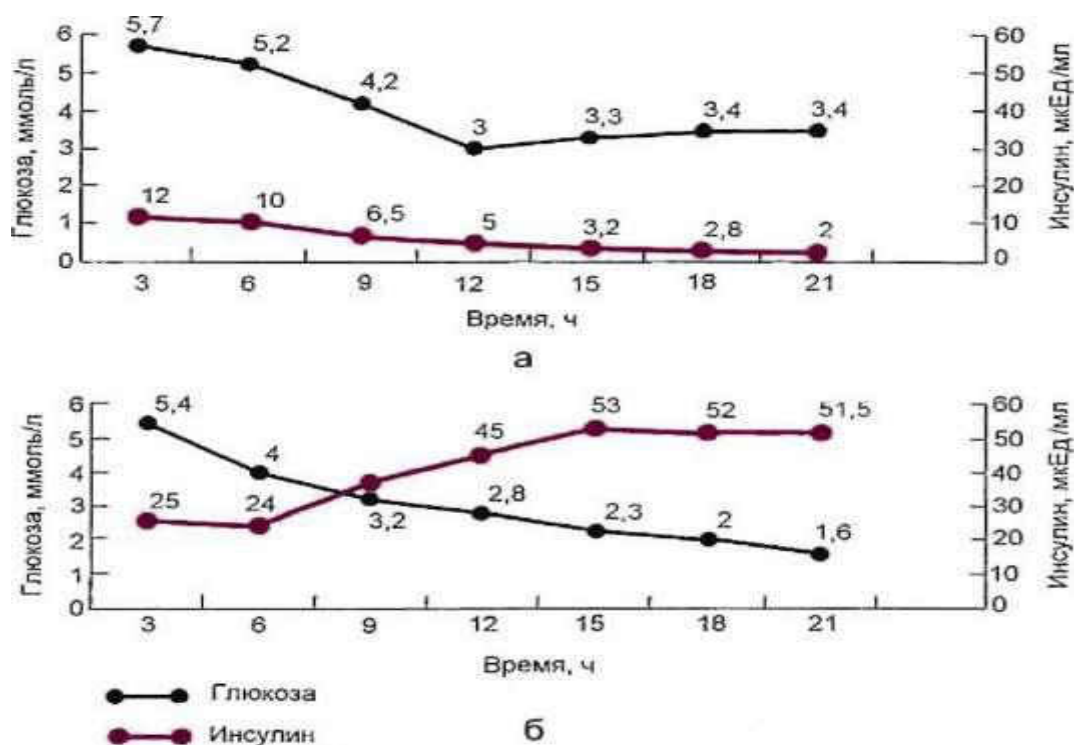


Рис. 9.3. Содержание глюкозы и инсулина в крови во время пробы с трехдневным голоданием: а - в норме; б - у пациента с инсулиномой. В норме после 12 ч от начала голодания произошло

значительное снижение уровня инсулина, а уровень глюкозы увеличился до 3,4 ммоль/л. При инсулиноме спустя 15-18 ч от начала голодания гликемия снизилась до 2 ммоль/л, однако уровень инсулина продолжал нарастать на всем протяжении пробы, несмотря на развитие гипогликемического состояния

- Топическая диагностика инсулиномы проводится только при положительной пробе с голоданием. Наибольшей ценностью обладают эндоскопическое и интраоперационное УЗИ; при необходимости проводится ангиография с селективным забором крови из вен портальной системы (см. раздел 9.2).

Дифференциальная диагностика

Тошачковая гипогликемия в большинстве случаев обусловлена органической патологией, тогда как постпрандиальная - функциональными расстройствами работы вегетативной нервной системы и ЖКТ.

- Диффузная гиперплазия β -клеток островков ПЖЖ (незидиобластоз и микроаденоматоз островков Лангерганса) - диффузная или диссеминированная пролиферация островковых клеток с элементами трансформации протокового эпителия в ρ -клетки неизвестной этиологии. Встречается казуистически редко. Клинически протекает так же, как инсулинома. Диагноз ставится на этапе топической диагностики. Лечение подразумевает резекцию большей части (90%) ПЖЖ.

- Токсическая гипогликемия (инсулин, препараты сульфонилмочевины, алкоголь, пентамидин[®], хинин, салицилаты и др.) Для искусственной гипогликемии, вызванной введением инсулина, характерен низкий уровень С-пептида. Наиболее сложна диагностика искусственного гипогликемического синдрома, вызванного приемом препаратов сульфонилмочевины, поскольку в данном случае будет определяться высокий уровень С-пептида. При этом может помочь определение метаболитов препаратов сульфонилмочевины в моче.

- Тяжелая органная недостаточность (печеночная, сердечная, почечная, сепсис).

- Крупные не- β -клеточные опухоли (печени, коры надпочечников, мезенхимомы).

- Постпрандиальный гипогликемический синдром: состояние после операций на ЖКТ (демпинг-синдром); идиопатическая постпрандиальная гипогликемия развивается без каких-либо видимых причин; наиболее сложна для диагностики и лечения.

Лечение

Хирургическое: энуклеация опухоли, резекция части поджелудочной железы вместе с опухолью. При неоперабельных злокачественных инсулиномах для предотвращения (урегия и снижения выраженности) гипогликемических состояний в ряде случаев

эффективен диазоксид[®] При неоперабельных метастатических инсулиномах применяется химиотерапия стрептозотоцином[^], который обладает селективной токсичностью по отношению к р-клеткам ПЖЖ.

Прогноз

Наиболее благоприятен в случае успешного удаления солитарной доброкачественной инсулиномы небольшого размера; наихудший при злокачественных инсулиномах.

9.4. ГАСТРИНОМА

Гастронома - гастринпродуцирующая опухоль, клинически проявляющаяся триадой, описанной в 1955 г. Р. Золлингером и Е. Эллисоном: выраженная гиперсекреция соляной кислоты париетальными клетками желудка, рецидивирующие пептические язвы, неинсулин-продуцирующая опухоль ПЖЖ (табл. 9.4).

Таблица 9.4. Гастронома

Этиология	В 90% случаев — злокачественная метастатическая опухоль. В 80% случаев расположена в ПЖЖ, в 15% — в стенке 12ПК. В 25% случаев встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1
Патогенез	Неконтролируемая продукция гастрина, гиперстимуляция и гиперплазии париетальных клеток желудка, увеличение продукции соляной кислоты
Эпидемиология	Менее 1% больных с пептическими язвами; частота новых случаев — 0,5 на 1 млн населения в год
Основные клинические проявления	Рецидивирующие пептические язвы, рефрактерные к обычной терапии, чаще в луковице 12ПК Диарея и стеаторея (50%) Метастазы злокачественной гастриномы в печень и другие органы (60%)
Диагностика	Повышенный как минимум в 3 раза уровень гастрина Повышение базального уровня секреции соляной кислоты при интактном желудке более 15 ммоль/ч, а при резцированном — более 5 ммоль/ч. Топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Язвенная болезнь
Лечение	Резекция опухоли; при неоперабельности — антипролиферативная (октреотид) и симптоматическая (омепразол) терапия
Прогноз	Пятилетняя выживаемость среди радикально прооперированных пациентов — 90%, при наличии метастазов — 20%

Этиология

Гастронома в 90% случаев злокачественная метастатическая опухоль, чаще (80%) расположена в ПЖЖ, значительно реже - в стенке 12ПК (15%) и антральном отделе желудка, крайне редко (5%) - в других органах (сальник, яичники, билиарная система). В 25% случаев гастронома

встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1 (см. раздел 10.2.1).

Патогенез

В основе патогенеза синдрома Золлингера-Эллисона лежит неконтролируемая продукция гастрина опухолью. Гипергастринемия приводит к гиперстимуляции и гиперплазии париетальных клеток, значительному увеличению продукции соляной кислоты, что обуславливает формирование пептических язв, инактивацию панкреатических ферментов и повреждение слизистой оболочки кишечника с последующей диареей.

Эпидемиология

Гастронома - редкое заболевание, встречается не более чем у 1% больных с пептическими язвами. Частота новых случаев составляет 0,5 на 1 млн населения в год, чаще (60%) страдают мужчины.

Клинические проявления

- Рецидивирующая пептическая язва, рефрактерная к обычной терапии.
- Диарея и стеаторея (50%).
- Метастазы злокачественной гастриномы в печень и другие органы (60%).

Диагностика

- Повышенный как минимум в 3 раза (норма <60 пг/мл) уровень гастрина, который должен исследоваться в разные дни.
- Повышение базального уровня секреции соляной кислоты при интактном желудке более 15 ммоль/ч, а при резецированном - более 5 ммоль/ч.
- Топическая диагностика опухоли (см. раздел 9.2).

Дифференциальная диагностика

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, симптоматические язвы.

Лечение

При солитарной доброкачественной гастриноме показана энуклеация опухоли. При гастриномах, встречающихся спорадически, максимально возможная вероятность проведения радикальной операции составляет около 30%. При неоперабельных опухолях или невозможности их визуализации вмешательство с целью панкреатоуденальной резекции или

гастрэктомии не производится - пациенту показана только медикаментозная терапия. Препарат выбора антипролиферативной терапии при злокачественных гастриномах - октреотид. Для симптоматической терапии при язвах и диарее весьма эффективны ингибиторы H^+ , K^+ -АТФазы (омепразол).

Прогноз

Пятилетняя выживаемость среди пациентов с радикально резецированными гастриномами составляет 90%, среди всех больных с гастриномами - 60-75%; 10-летняя выживаемость - 50%. При обнаружении метастазов 5-летняя выживаемость снижается до 20%. Причиной смерти в 60% случаев служит опухолевая прогрессия.

9.5. ГЛЮКАГОНОМА

Глюкагонома - казуистически редкая островково-клеточная опухоль, в избытке продуцирующая глюкагон (табл. 9.5).

Таблица 9.5. Глюкагонома

Этиология	В 70% случаев — злокачественная опухоль, как правило, превышает в диаметре 50 мм на момент диагностики
Патогенез	Гиперпродукция глюкагона, опухолевая прогрессия
Эпидемиология	Встречается казуистически редко
Основные клинические проявления	Глюкагонома-синдром: некротическая мигрирующая эритема, нарушение толерантности к глюкозе, анемия, тромбозы, метастазы в печень и другие органы
Диагностика	Глюкагон ¹ , топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Сахарный диабет; уровень глюкагона может быть повышен при хронической почечной и печеночной недостаточности, остром панкреатите, сепсисе и др.
Лечение	Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно Антипролиферативная терапия октреотидом
Прогноз	Плохой

Этиология

Глюкагонома в 70% случаев - злокачественная (в 80% случаев на момент диагностики определяются метастазы) опухоль чаще всего локализуется в хвосте ПЖЖ и на момент диагностики, как правило, превышает в диаметре 50 мм (не представляет проблем с топической диагностикой). Мультицентрические опухоли обнаруживаются в 10-12% случаев.

Патогенез

В основе лежит гиперпродукция глюкагона и опухолевая прогрессия. С избытком глюкагона связаны нарушения углеводного обмена (усиление печеночного глюконеогенеза и гликолиза), а

с нарушением обмена аминокислот - изменения со стороны кожи. Встречается в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий типа 1.

Эпидемиология

Встречается казуистически редко.

Клинические проявления

- Некролитическая мигрирующая эритема со вторичным буллезным дерматитом (90%).
- Нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (90%).
- Анемия, потеря массы тела, анорексия.
- Тромбоэмболические осложнения с образованием венозных тромбов (20%) и легочной эмболией (12%).
- Метастазы в печень и другие органы брюшной полости.

Диагностика

- Высокий уровень глюкагона в крови (у 80% пациентов превышает норму в 5-10 раз). Уровень глюкагона более 1000 пг/мл (норма <200 пг/мл) считается патогномичным для глюкагономы.
- Гипоаминоацидемия (80%).
- Топическая диагностика опухоли и ее метастазов (см. раздел 9.2).

Дифференциальная диагностика

- Сахарный диабет, кожные изменения другой этиологии, метастазы в печень другой опухоли.
- Уровень глюкагона в крови может быть повышен (как правило, умеренно) при хронической почечной и печеночной недостаточности, остром панкреатите, сепсисе, акромегалии, синдроме Кушинга, длительном голодании.

Лечение

На момент диагностики развернутого глюкагонома-синдрома радикальное оперативное вмешательство, как правило, уже невозможно. Для антипролиферативной терапии и подавления продукции глюкагона наиболее эффективен октреотид (длительно действующий аналог соматостатина).

Прогноз

В большинстве случаев неблагоприятный.

9.6. ВИПома

ВИПома, или синдром Вернера-Моррисона [синонимы:WDHN-синдром (watery diarrhea, hypokalemia, hypochlorhydria - водная диарея, гипокалиемия, гипохлоргидрия), синдром панкреатической холеры], обусловлена гиперсекрецией ВИП (табл. 9.6).

Таблица 9.6. ВИПома

Этиология	Злокачественная опухоль ПЖЖ (90%) или ганглионейробластома (10%) В 60–80% случаев — метастазы на момент диагностики
Патогенез	Гиперпродукция ВИП, опухолевая прогрессия
Эпидемиология	Встречается казуистически редко
Основные клинические проявления	Тяжелая секреторная диарея, симптомы дегидратации
Диагностика	ВИП ↑, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия, топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Выявляют другие причины секреторной диареи
Лечение	Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Противоопухолевая и противодиарейная терапия октреотидом
Прогноз	Неблагоприятный

Этиология

Злокачественная опухоль ПЖЖ (90%) или ганглионейробластома (10%). ВИПомы, как правило, солитарные, крупные опухоли, чаще располагающиеся в хвосте ПЖЖ. На момент диагностики в 60-80% случаев они уже имеют метастазы.

Патогенез

Гиперпродукция ВИП, опухолевая прогрессия. ВИП стимулирует интестинальную секрецию электролитов и жидкости, имеет вазодилататорный эффект, ингибирует секрецию соляной кислоты в желудке.

Эпидемиология

Встречается казуистически редко.

Клинические проявления

- Тяжелая секреторная диарея, которая может иметь угрожающий для жизни характер (панкреатическая холера). Объем стула менее 700 г в день практически исключает диагноз ВИПомы.
- Симптомы дегидратации.

Диагностика

- Высокий уровень ВИП в крови, гипокалиемия, гипоили ахлоргидрия.
- Топическая диагностика опухоли (см. раздел 9.2).

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют от других причин секреторной диареи (кишечные инфекции, виллезная аденома, медуллярный рак щитовидной железы, системный мастоцитоз и др.).

Лечение

Радикальное оперативное лечение, как правило, невозможно. Препаратом выбора противоопухолевой терапии, который, в то же время эффективно купирует диарею, служит октреотид.

Прогноз

В большинстве случаев неблагоприятный.

9.7. КАРЦИНОИДНЫЙ СИНДРОМ

Карциноидный синдром - симптомокомплекс, связанный с ростом и гормонопродукцией опухолей, происходящих из энтерохромаффинных клеток. Под карциноидом в настоящее время понимают опухоль, вызывающую карциноидный синдром (табл. 9.7).

Этиология

Гистологически, а также по набору продуцируемых гормонов и по степени злокачественности карциноидные опухоли значительно варьируют в зависимости от локализации. Различают карциноидные опухоли из переднего, среднего и заднего отделов первичной эмбриональной кишки (табл. 9.8). На карциноид кишечника приходится 90% случаев всех карциноидных опухолей. Наиболее часто кишечный карциноид локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки, червеобразном отростке, прямой кишке.

Таблица 9.7. Карциноидный синдром

Этиология	Опухоль из энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта, реже бронхов
Патогенез	Гиперсекреция серотонина, кининов, гистамина, катехоламинов и простагландинов в сочетании с инвазивным опухолевым ростом и метастазированием
Эпидемиология	Частота новых случаев 1 на 100 000 населения в год
Основные клинические проявления	Диарея, боли в животе, отрыжка Приливы, телеангиэктазия, цианоз Бронхоспазм, диспноэ, генерализованный зуд Фиброз сердечных клапанов Рост и метастазирование опухоли
Диагностика	Экскреция 5-ГИУК†, серотонин†, гистамин† Топическая диагностика опухоли
Дифференциальная диагностика	Клинические синдромы, сопровождаемые приливами (постменопаузальный синдром, пирроз печени, идиопатические приливы) Феохромоцитома Метастазы в печень опухоли неизвестной первичной локализации
Лечение	Оперативное лечение, хемозмобилизация и алкогольная абляция печеночных метастазов Антипролиферативная и симптоматическая терапия: октреотид, α-интерферон, полихимиотерапия
Прогноз	Пятилетняя выживаемость около 50%

Патогенез

Большая часть симптомов карциноидного синдрома обусловлена гиперсекрецией опухолью таких веществ, как серотонин, кинины, гистамин, катехоламины и простагландины. Основной биохимический маркер карциноидного синдрома - серотонин. Опухоли, происходящие из передней кишки (бронхи, желудок), в основном вырабатывают не серотонин, а 5-гидрокситриптофан. Основным метаболит биогенных аминов - 5-ГИУК. Патогенез отдельных клинических проявлений карциноидного синдрома представлен в табл. 9.9.

Таблица 9.8. Классификации карциноидных опухолей

Отдел первичной кишки	Локализация опухоли	Продуцируемые гормоны	Симптомы
Переднекишечный карциноид	Дыхательные пути	5-гидрокситриптофан, гормоны аденогипофиза, нейропептиды	Карциноидный синдром, синдром Кушинга
	Желудок, двенадцатиперстная кишка	Желудочно-кишечные пептиды, серотонин, гистамин	Карциноидный синдром, гиперсекреция соляной кислоты, диарея, диабет, синдром Кушинга
Среднекишечный карциноид	Тонкая кишка, червеобразный отросток, правая часть ободочной кишки	Серотонин, пептиды, группы тахикинина	Карциноидный синдром, гормонально-неактивные опухоли
Заднекишечный карциноид	Левая часть ободочной кишки, прямая кишка	Желудочно-кишечные пептиды	Гормонально-неактивные опухоли

Таблица 9.9. Патогенез отдельных клинических проявлений карциноидного синдрома

Продукт опухолевой секреции	Симптомы
Серотонин, брадикинин, тахикинины	Диарея, схваткообразные боли в животе, тошнота, рвота Распространенный фиброз (эндокард, брыжейка, ретроперитонеальная клетчатка) Бронхоконстрикция
Гистамин, катехоламины, простагландины	Приливы, тахикардия, гипотензия, симпатoadреналовые симптомы

Развернутая клиническая картина карциноидного синдрома при кишечном карциноиде соответствует поздней стадии опухолевого процесса и метастатическому поражению печени. Первичная опухоль, как правило, имеет небольшие размеры, и секретируемые ею продукты, попадая в печень, полностью инактивируются. Когда печень перестает справляться с массивной опухолевой секрецией, ее продукты начинают поступать в системный кровоток, и только тогда появляется картина карциноидного синдрома. Точно так же, механически, объясняется преимущественное поражение при кишечном карциноиде эндокарда правых отделов сердца, куда кровь из пораженной печени поступает по нижней полой вене. Отличие внекишечного карциноида от кишечных форм заключается в том, что продукты опухолевой секреции попадают непосредственно в системный кровоток, а не в портальную систему. Таким образом, в этих случаях картина карциноидного синдрома может развиваться еще на ранних стадиях опухолевого процесса, когда радикальная операция еще возможна.

Эпидемиология

Частота новых случаев карциноидных опухолей составляет 1 на 100 000 населения в год. Средний возраст манифестации карциноидов тонкой кишки составляет 50-60 лет; встречается с одинаковой частотой у мужчин и женщин.

Клинические проявления

- Диарея, боли в животе, отрыжка.
- Приливы, телеангиэктазия, цианоз. Приливы могут быть спровоцированы физической нагрузкой, алкоголем или такими продуктами, как сыр, копчености, кофе. Они могут повторяться в течение дня, длятся обычно несколько минут, сопровождаясь сильной потливостью. Пациенты жалуются при этом на чувство жара, сердцебиение и дрожь. У некоторых может быть сильное слезо- и слюнотечение. На этом фоне могут наблюдаться выраженная артериальная гипотензия, затруднение дыхания, диарея. Кожа лица и верхней половины туловища постепенно приобретает стойкий красно-синюшный оттенок, появляются телеангиэктазии (рис. 9.4). При карциноиде желудка и бронхов приливы - ярко-красные пятна на лице и верхней половине туловища - с четкой границей.

- Бронхоспазм (10-15%), диспноэ, генерализованный зуд.
- Фиброз сердечных клапанов (2/3 пациентов) с развитием правожелудочковой недостаточности, редко - брыжеечный и ретроперитонеальный фиброз (с явлениями кишечной непроходимости и обструкции мочеточников).
- Рост и метастазирование опухоли (кишечная непроходимость, механическая желтуха и пр.).

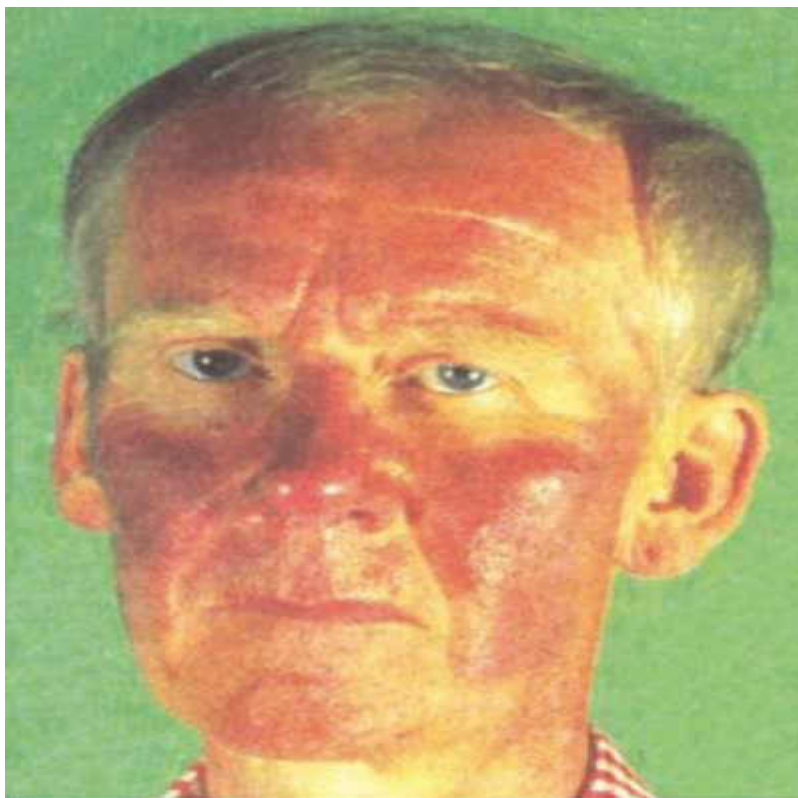


Рис. 9.4. Изменение цвета лица пациента во время приливов при карциноидном синдроме

Диагностика

- Основным маркёром карциноидных опухолей служит метаболит серотонина 5-ГИУК, определяемый в суточной моче. Решающее значение в диагностике бронхиального и желудочного карциноида имеет определение в моче серотонина и гистамина.
- Топическая диагностика опухоли (см. раздел 9.2). Высокой информативностью при карциноидных опухолях обладает скintiграфия соматостатиновых рецепторов.

Дифференциальная диагностика

- Клинические синдромы, сопровождаемые приливами (постменопаузальный синдром, цирроз печени, идиопатические приливы).
- При выраженном симпатoadреналовом компоненте необходима дифференциальная диагностика с феохромоцитомой.

- Метастазы в печень опухоли неизвестной первичной локализации.

Лечение

- Оперативное вмешательство может иметь смысл даже в том случае, если выявляются отдаленные, особенно солитарные, медленно растущие метастазы.
- Хемозмболизация и алкогольная абляция печеночных метастазов.
- Антипролиферативная и симптоматическая терапия; препарат выбора - октреотид. Кроме того, эффективны препараты α -интерферона, полихимиотерапия (стрептозотоцин[®], 5-фторурацил и доксорубицин).

Прогноз

Степень злокачественности карциноидных опухолей сильно варьирует; 5-летняя выживаемость составляет около 50%. Описаны случаи молниеносного течения, но чаще продолжительность жизни пациентов даже с распространенным метастатическим процессом составляет более 5 лет (описаны случаи выживания до 20 лет и много случаев до 10 лет) и может значительно продлиться на фоне современной антипролиферативной терапии. Наиболее благоприятен прогноз при карциноиде червеобразного отростка, наихудший - при бронхиальном карциноиде.

Глава 10. Полиэндокринопатии

Сочетание нескольких эндокринных заболеваний встречается достаточно часто. Так, при акромегалии часто развиваются узловые образования щитовидной железы, при синдроме Кушинга - сахарный диабет. Заболевания сразу нескольких эндокринных желез встречаются при многих наследственных синдромах: Шерешевского-Тернера (гипогонадизм, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит), Клайнфельтера (гипогонадизм, сахарный диабет), Дауна (гипогонадизм, сахарный диабет, аутоиммунный тиреоидит). К классическим и наиболее типичным полиэндокринопатиям относят аутоиммунные полигландулярные синдромы и синдромы множественных эндокринных неоплазий.

10.1. АУТОИММУННЫЕ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫЕ СИНДРОМЫ

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) - аутоиммунное поражение двух и более периферических эндокринных желез, приводящее, как правило, к их недостаточности, часто сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунного генеза. На основании клинических и иммуногенетических особенностей

выделяют аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 (АПС-1) и аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2 (АПС-2) (табл. 10.1, 10.2).

10.1.1. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 [АПС-1; кандидо-полиэндокринный синдром, (APECED - Autoimmune Poly-Endocrinopathy, Candidiasis, Ectodermal Dystrophy), аутоиммунная полиэндокринная недостаточность, кандидоз (MEDAC - multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis)] - казуистически редкое тяжелое эндокринное заболевание, для которого характерна классическая триада, описанная Дж. Уайткером: слизисто-кожный кандидоз, гипопаратиреоз, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (болезнь Аддисона) (см. табл. 10.1). Классической триаде могут сопутствовать первичный гипогонадизм, значительно реже - первичный гипотиреоз, сахарный диабет 1 типа (см. табл. 10.1, 10.2).

Таблица 10.1. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

АПС-1		АПС-2	
Основные компоненты	%	Основные компоненты	%
Гипопаратиреоз	76–96	Болезнь Аддисона	80–100
Слизисто-кожный кандидоз	17–100	Аутоиммунные тиреоидит или болезнь Грейвса	69–97
Болезнь Аддисона	72–100	Сахарный диабет 1 типа	35–52
Первичный гипогонадизм	26–45	Витилиго	5–50
Алопеция	30	Первичный гипогонадизм	3,5–16
Мальабсорбция	23	Пернициозная анемия	16
Пернициозная анемия	14		
Аутоиммунный гепатит	12		
Аутоиммунные тиреоидит или болезнь Грейвса	10		
Витилиго	4		
Сахарный диабет 1 типа	2–5		

Таблица 10.2. Сравнительная характеристика аутоиммунных полигландулярных синдромов

АПС-1	АПС-2
Моногенное аутосомно-рецессивное заболевание с полной пенетрантностью	Заболевание с наследственной предрасположенностью (полигенное)
При семейных формах проявляется у sibсов	При семейных формах может проявляться в нескольких поколениях
Мутация гена <i>AIRE</i> на 21q22.3 хромосоме; отсутствие ассоциации с HLA	Ассоциация с HLA-B8, -DW3, -DR3, -DR4
Пик манифестации — 12 лет	Пик манифестации — 30 лет
Гипопаратиреоз, слизисто-кожный кандидоз, аутоиммунный гепатит, мальабсорбция; редкость аутоиммунных заболеваний pituitарной железы	Указанные заболевания не наблюдаются
Сахарный диабет 1 и 2 типа — 5%	Сахарный диабет 1 типа — 52%
Мужчины: женщины — 1,4:1,0	Мужчины: женщины — 1:10

АПС-1 - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание. Ген, различные мутации в котором приводят к развитию АПС-1, расположен на хромосоме 21 (21q22.3). Указанный ген, получивший название *AIRE* (autoimmune regulator - аутоиммунный регулятор), кодирует белок *AIRE*, который, вероятно, служит регулятором транскрипции.

Патогенез

Аутоиммунная деструкция эндокринных желез. При АПС-1 с высокой частотой определяются антитела к ферментам надпочечникового стероидогенеза P450_{scc} (20,22-десмолаза), P450_{c17} (17 α -гидроксилаза) и P450_{c21} (21 α -гидроксилаза), антитела против панкреатических β -клеток (к глутаматациддекарбоксилазе и L-аминоациддекарбоксилазе) и других пораженных тканей.

Эпидемиология

АПС-1, будучи казуистически редкой патологией, чаще встречается в финской популяции, среди иранских евреев и сардинцев, что, вероятно, связано с длительной генетической изолированностью этих народов. Частота новых случаев в Финляндии составляет 1 на 25 000 населения.

Клинические проявления

АПС-1, как правило, дебютирует в детском возрасте, несколько чаще встречается у мужчин. В большинстве случаев его первое проявление - слизисто-кожный кандидоз, развивающийся в первые 10 лет жизни, при этом наблюдается поражение слизистых оболочек полости рта, наружных половых органов, а также кожи, ногтевых валиков, ногтей. На фоне слизисто-кожного кандидоза у большинства пациентов развивается гипопаратиреоз (см. раздел 8.5). В среднем через 2 года после начала гипопаратиреоза развивается первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (см. раздел 4.5), которая, как правило, протекает в латентной форме, без выраженной гиперпигментации кожи и слизистых оболочек. У 10-20% женщин с АПС-1 встречается первичный гипогонадизм, развивающийся в результате аутоиммунной деструкции яичников (аутоиммунный оофорит); клинически он проявляется первичной или вторичной аменореей. Нередко на первый план в клинической картине выходят аутоиммунные неэндокринные заболевания, такие как аутоиммунный гепатит с исходом в цирроз печени.

Диагностика

- Характерное сочетание нескольких эндокринных заболеваний.
- При установленном диагнозе АПС-1 - периодическое обследование пациентов с целью раннего выявления других компонентов синдрома (гипогонадизм, сахарный диабет и т.д).

Дифференциальная диагностика

Дифференцируют от изолированных спорадических эндокринопатий, являющихся компонентами синдрома.

Лечение

Заместительная терапия недостаточности нескольких эндокринных желез. При назначении заместительной терапии глюкокортикоидами следует иметь в виду, что передозировка может способствовать декомпенсации гипопаратиреоза, т.е. спровоцировать гипокальциемию.

Прогноз

Определяется набором аутоиммунных заболеваний у отдельных пациентов.

10.1.2. Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 2

Термином «АПС-2» обозначаются различные варианты сочетаний аутоиммунной патологии надпочечников (болезнь Аддисона), щитовидной железы (АИТ или болезнь Грейвса) и СД-1 (см. табл. 10.1, 10.2). Кроме того, им могут сопутствовать другие аутоиммунные эндокринные (оофорит) и неэндокринные (витилиго, пернициозная анемия) заболевания. Наиболее частый вариант АПС-2 - синдром Карпентера (сочетание СД-1 и АИТ), значительно реже встречается синдром Шмидта (сочетание первичного гипокортицизма и гипотиреоза в исходе АИТ).

Этиология

В настоящее время достоверных данных о каких-либо иммуногенетических, серологических и морфологических различиях между аутоиммунными эндокринопатиями в изолированной форме и теми же заболеваниями в рамках АПС-2 не получено. Многие из заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, ассоциированы с гаплотипами HLA-B8, -DR3, -DR4, -DR5. Чаше АПС-2 встречается спорадически, однако описано немало случаев семейных форм, при которых АПС-2 развился у разных членов семьи в нескольких поколениях. При этом может наблюдаться разное сочетание заболеваний, встречающихся в рамках АПС-2, у разных членов семьи.

Патогенез

Аутоиммунная деструкция нескольких эндокринных желез с развитием их недостаточности.

Эпидемиология

АПС-2 примерно в 8 раз чаще встречается у женщин, манифестирует в среднем в возрасте - между 20 и 50 годами, при этом интервал между клиническим дебютом его отдельных компонентов может составить более 20 лет (в среднем 7 лет). У 40-50% больных с исходно

изолированным первичным гипокортицизмом (см. раздел 4.5) рано или поздно развивается другая аутоиммунная эндокринопатия.

Клинические проявления

Сочетание клинических проявлений нескольких эндокринных заболеваний.

Диагностика

- Принципы не отличаются от диагностики изолированных эндокринопатий.
- Периодическое обследование пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями на предмет развития другого заболевания - компонента АПС-2 (определение уровня ТТГ с целью ранней диагностики гипотиреоза у пациентов с СД-1 и болезнью Аддисона).

Дифференциальная диагностика

- Изолированные аутоиммунные эндокринопатии.
- Типичной ошибкой бывает интерпретация умеренного повышения уровня ТТГ в фазе декомпенсации надпочечниковой недостаточности как проявление первичного гипотиреоза. Тест необходимо повторить после достижения компенсации надпочечниковой недостаточности.
- При тяжелом тиреотоксикозе при болезни Грейвса у пациента могут быть явления относительной надпочечниковой недостаточности [легкая гиперпигментация (симптом Еллинека), гипотония, выраженное похудение и т.д.], которую необходимо дифференцировать от истинной (проба с $^{1-24}$ АКТГ).

Лечение

Комбинированная заместительная терапия недостаточности нескольких эндокринных желез.

Прогноз

Определяется набором аутоиммунных заболеваний у отдельных пациентов.

10.2. СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ

Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) - группа аутосомно-доминантно наследуемых синдромов, характеризующихся устойчивым сочетанием развития опухолей желез внутренней секреции, имеющих одинаковое эмбриональное происхождение (табл. 10.3).

Таблица 10.3. Синдромы множественных эндокринных неоплазий

МЭН-1 (синдром Вермера)	МЭН-2	
	МЭН-2А (синдром Шишля)	МЭН-2В (синдром Горлина)
Опухоли и/или гиперплазия околощитовидных желез	Медулярный рак щитовидной железы	Медулярный рак щитовидной железы
Островково-клеточные опухоли (инсулинома, гастринома, глюкагонома и др.)	Феохромоцитомы	Феохромоцитомы
Опухоли гипофиза (пролактинома, соматотропинома)	Гиперпаратиреоз	Гиперпаратиреоз. Невриномы слизистых оболочек, марфаноподобная внешность, нейропатии

10.2.1. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1

МЭН-1 (синдром Вермера) - аутосомно-доминантно наследуемое сочетание опухолей и/или гиперплазии ОЩЖ с островково-клеточными опухолями (инсулинома, гастринома и др.) и аденомами гипофиза (табл. 10.4). Набор компонентов синдрома варьирует не только в разных семьях, но и внутри одной семьи, несколько членов которой имеют синдром МЭН-1. В большинстве случаев встречается сочетание двух эндокринных опухолей. На момент постановки диагноза все три компонента МЭН-1 имеют место только в трети случаев.

Этиология и патогенез

Инактивации гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13). Развитие опухоли происходит при инактивации обоих аллелей инактивирующего гена. Потери гетерозиготности региона 11q13 были обнаружены в подавляющем большинстве семейных случаев, а также при спорадически встречающемся синдроме МЭН-1.

Таблица 10.4. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 1

Этиология и патогенез	Аутосомно-доминантное наследование инактивации гена, подавляющего рост опухолей, локализованного на хромосоме 11 (регион 11q13)
Эпидемиология	Распространенность — 1–10 случаев на 100 000 населения
Основные клинические проявления	Первичный гиперпаратиреоз (97%), островково-клеточные опухоли (80%; гастринома, инсулинома и др.), опухоли аденогипофиза (54%; пролактинома, соматотропинома и др.)
Диагностика	Диагностика спорадических опухолей, семейный скрининг (уровень кальция, гастрина, пролактина, гормона роста, гликемии)
Дифференциальная диагностика	Как для спорадических опухолей
Лечение	Как для спорадических опухолей
Прогноз	Определяется набором опухолей у отдельных пациентов

Эпидемиология

Это редкая эндокринная патология; распространенность составляет 1-10 случаев на 100 000 населения.

Клинические проявления

- Первичный гиперпаратиреоз (97-100%) (см. раздел 8.3) при МЭН по своим проявлениям не отличается от спорадических форм (см. раздел 8.3). В рамках МЭН встречается не более 2% случаев клинически выраженного ПГПТ. Важная особенность - высокая частота рецидивов после субтотальной паратиреоидэктомии. Обнаружение гиперплазии четырех паращитовидных желез служит поводом для целенаправленного поиска МЭН-1 и МЭН-2. На долю МЭН приходится 10-15% всех случаев ПГПТ.
- Островково-клеточные опухоли (80%) (см. раздел 9); чаще всего выявляются гастриномы (25-60% всех гастрином обнаруживается при МЭН-1) и инсулиномы. Значительно реже встречаются ВИПомы, глюкагономы и функционально неактивные эндокринные опухоли или карциноиды.
- Опухоли аденогипофиза, как правило микроаденомы (54%) (см. гл. 2), обнаруживаются у половины пациентов. Наиболее часто встречаются пролактиномы, реже соматотропиномы, или гормонально-неактивные опухоли, крайне редко кортикотропиномы.

Диагностика

- Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей.
- Семейному скринингу при МЭН-1 (уровень кальция, гастрин, пролактина, гормона роста, гликемии) с интервалом 1 раз в 2 года подлежат все родственники больного первой и второй линии родства в возрасте 15-65 лет.

Дифференциальная диагностика

Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей.

Лечение

Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей. При сочетании гиперпаратиреоза с гастриномой сначала добиваются полного подавления желудочной секреции с помощью ингибитора H^+ , K^+ -АТФазы, затем производят субтотальную или тотальную паратиреоидэктомию, после этого выполняют операцию по поводу гастриномы. При сочетании других опухолей вопрос о последовательности операций решается индивидуально.

Прогноз

Определяется набором опухолей у отдельных пациентов.

10.2.2. Синдром множественных эндокринных неоплазий типа 2

МЭН-2А (синдром Сиппла) - аутосомно-доминантно наследуемое сочетание медулярного рака щитовидной железы, феохромоцитомы и гиперпаратиреоза. При синдроме МЭН-2В (синдром Горлина) к указанным компонентам добавляются невриномы слизистых оболочек, патология мышц и скелета (марфаноподобная внешность) и нейропатии (табл. 10.5).

Таблица 10.5. Синдром МЭН-2

Этиология и патогенез	Аутосомно-доминантное наследование мутации <i>RET</i> -протоонкогена на хромосоме 10, регион 10p11.2
Эпидемиология	Распространенность – 1–10 случаев на 100 000 населения
Основные клинические проявления	Медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, гиперпаратиреоз. При МЭН-2В, кроме того, невриномы слизистых оболочек, марфаноподобная внешность
Диагностика	Как при спорадических опухолях, семейный и генетический скрининг
Дифференциальная диагностика	Как при спорадических опухолях
Лечение	Адреналэктомия по поводу феохромоцитомы, субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия по поводу ПГГГ, тиреоидэктомия (в том числе профилактическая), мультики-назные ингибиторы (вандетаниб и др.) по поводу МРЦЖ
Прогноз	Определяется медулярным раком щитовидной железы и феохромоцитомой; наилучший при МЭН-2В

Этиология и патогенез

Развитие синдрома МЭН-2 связано с мутациями *RET*-протоонкогена, который локализован на хромосоме 10 (регион 10p11.2) и кодирует поверхностный мембранный гликопротеид, относящийся к семейству рецептора тирозинкиназы. Мутации *RET*-протоонкогена выявляются у 90% пациентов с синдромом МЭН-2. Они приводят к активации *RET*, что в свою очередь обуславливает интенсификацию клеточного роста, которая может закончиться опухолевой трансформацией. Тип мутации в значительной степени взаимосвязан с различными вариантами фенотипа синдрома МЭН-2. При синдроме МЭН-2А и семейной форме медулярного рака щитовидной железы (МРЦЖ) выявляются миссенс-мутации, приводящие к замене аминокислот в экзонах экстрацеллюлярного домена кодируемого белка. В подавляющем большинстве случаев МЭН-2А развивается вследствие мутации, влияющей на цистеиновый остаток в кодонах 609, 611, 618 и 620 10-го экзона, и наиболее часто в кодоне 634 11-го экзона *RET*. Синдром МЭН-2В - наиболее редкая и агрессивная форма МЭН-2, при которой МРЦЖ развивается в раннем возрасте, как правило, обусловлен мутацией в кодоне 918 16-го экзона.

Эпидемиология

Это весьма редкая эндокринная патология; распространенность составляла 1-10 случаев на 100 000 населения.

Клинические проявления

- Медулярный рак щитовидной железы - опухоль парафолликулярных клеток ЩЖ, основной продукт секреции которой - кальцитонин (см. раздел 3.11). Характеризуется высокой злокачественностью и значительным риском раннего метастазирования, сначала в шейные лимфатические узлы. Клиническая картина МРЩЖ слабо выражена, и клинические проявления либо вообще отсутствуют, либо (в 1/3 случаев) на поздних стадиях проявляются диареей и/или карциноидным синдромом (см. раздел 9.7), поскольку МРЩЖ обладает способностью к продукции вазоактивных пептидов (простагландины, серотонин, гистамин). Очень редко МРЩЖ продуцирует АКТГ с развитием синдрома Кушинга (см. раздел 4.4). Чаще всего диагноз МРЩЖ устанавливается при обследовании по поводу узлового зоба (см. раздел 3.8).
- Феохромоцитома (см. раздел 4.8) выявляется у половины больных, чаще уже после манифестации МРЩЖ. В типичном случае опухоль двусторонняя (70%). Феохромоцитомы при МЭН-2 всегда локализуются в надпочечнике и никогда не бывают злокачественными. При МЭН-2 любое образование в надпочечниках, выявленное топическими методами визуализации, должно трактоваться, как феохромоцитома.
- Первичный гиперпаратиреоз (см. раздел 8.3).
- При синдроме МЭН-2В, кроме того, развиваются патология опорно-двигательного аппарата (марфаноидная внешность, искривления позвоночника и грудной клетки, конская стопа, вывихи головки бедер, арахнодактилия), невриномы слизистых оболочек (видны на губах, щеках, языке, но могут поражать весь ЖКТ; это бело-розовые безболезненные узелки размером 1-3 мм), лицо удлиненное, с чертами прогнатизма, губы значительно утолщены.

Диагностика

- Диагностика компонентов МЭН-2 строится на принципах, описанных для отдельных заболеваний (см. разделы 3.11, 4.8, 8.3).
- Семейный скрининг
 - Базальный уровень кальцитонина, тест с глюконатом кальция (или с пентагастрином[®]) (см. раздел 3.11), определение уровня метанефринов (см. раздел 4.8) и кальция проводится ежегодно родственникам первой и второй линии родства в возрасте 0-50 лет в зависимости от варианта мутации *RET*-протоонкогена.
 - Генетический скрининг (изучение мутаций *RET*-протоонкогена) с целью ранней диагностики МРЩЖ и определения прогноза и показаний для профилактической тиреоидэктомии у родственников пациентов.

Дифференциальная диагностика

Строится на принципах, описанных для спорадических опухолей.

Лечение

- При клинически манифестном МЭН-2 чаще всего начинается с адреналэктомии по поводу феохромоцитомы после подготовки препаратами α -адреноблокаторов (см. раздел 4.8). При любом варианте МРЩЖ обязательна экстирпация ЩЖ с систематическим удалением шейных лимфатических узлов и клетчатки. При радикально проведенной операции необходимо пожизненное наблюдение пациента, включающее определение уровня кальцитонина и проведение теста с глюконатом кальция. При неоперабельном МРЩЖ, а также при персистенции МРЩЖ после нерадикально выполненной операции выраженным антипролиферативным и симптоматическим эффектом обладают препараты мультикиназных ингибиторов (вандетаниб и др.).

- Профилактическая тиреоидэктомия с целью предотвращения манифестации и метастазирования МРЩЖ, который определяет прогноз большинства пациентов с МЭН-2, подразумевает тиреоидэктомию у пациентов с семейной формой МЭН-2 при отсутствии клинических проявлений, с доказанной RET-мутацией без узловых образований ЩЖ. Речь идет о родственниках (как правило, детях) пациентов с клинически выраженным МЭН-2. Показания определяются вариантом мутации RET-протоонкогена, которая предопределяет возраст манифестации и агрессивность течения МРЩЖ. Так, при мутации *RET* в кодонах 883 и 918 тиреоидэктомия показана в течение первого года жизни, тогда как мутации в кодонах 768, 790, 791, 804, и 891 предопределяют относительно благоприятный прогноз, и тиреоидэктомия может быть отложена до 5-летнего возраста при условии отрицательного результата теста с глюконатом кальция.

Прогноз

В первую очередь определяется МРЩЖ, возрастом манифестации, прогноз при котором зависит от варианта мутации RET. Возможности современных методов подготовки пациентов с феохромоцитомой к операции (см. раздел 4.8) отодвигают это заболевание в аспекте прогноза на второй план, хотя оно не перестает быть смертельно опасным. Пятилетняя выживаемость при МРЩЖ колеблется от 40 до 80%. Наихудший прогноз при МРЩЖ - в рамках МЭН-2В.

[Глава 11. Нарушения пищевого поведения](#)

11.1. ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Жировая ткань - скопление жировых клеток во многих органах и частях тела. Нормальное содержание жировой ткани у мужчин составляет 15-20% массы тела, у женщин - 25-30%. Выделяют белую и бурую жировую ткань; последняя получила свое название из-за высокого содержания в клетках цитохрома и других окислительных пигментов. Если белая жировая ткань широко распространена в организме человека, то бурая встречается в основном у детей. Отложения жировой ткани у человека бывают подкожные и висцеральные. Белая жировая ткань располагается под кожей, особенно в нижней части брюшной стенки, на ягодицах и бедрах, где она образует подкожный жировой слой, в сальнике, брыжейке и ретроперитонеальной области. Жировая ткань делится прослойками рыхлой волокнистой ткани на дольки различных размеров и формы, между жировыми клетками во всех направлениях ориентированы тонкие коллагеновые волокна. Кровеносные и лимфатические капилляры, располагаясь в прослойках рыхлой волокнистой соединительной ткани между жировыми клетками, тесно охватывают петлями группы жировых клеток. Размер адипоцитов (жировых клеток) и их число у каждого человека существенно варьируют, количество жировой ткани в подкожном жировом слое и в висцеральных пространствах также различается. При ожирении происходит как гиперплазия, так и гипертрофия адипоцитов, которая чаще связана с верхним типом ожирения (абдоминальным).

Жировая ткань - важнейшее энергетическое депо организма, а способность запасать энергию в виде жира - одна из основных жизненно важных функций жировой ткани, особенно при ограничении поступления энергии. За счет скопления энергии в жировой ткани человек с нормальной массой тела может голодать в течение 2 мес. В жировой ткани происходят процессы обмена жирных кислот, углеводов и образование жира из углеводов. Поскольку при распаде жира высвобождается большое количество воды, то жировая ткань служит также своеобразным депо воды в организме.

Жировая ткань и кожа играют важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина D) и метаболизме половых стероидов (ароматаза жировых клеток способствует превращению надпочечниковых андрогенов в эстрогены).

Жировая ткань - главное место действия инсулина, она обладает большей чувствительностью к этому гормону по сравнению с другими тканями. Инсулин в жировой ткани подавляет активность гормоночувствительной липазы, в результате чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот и глицерина и снижается их уровень в крови. Инсулин усиливает липогенез, биосинтез ацилглицеролов и окисление глюкозы по пентозофосфатному пути. Такие гормоны, как адреналин, норадреналин, глюкагон, АКТГ, меланоцитстимулирующий гормон, гормон роста и вазопрессин, ускоряют высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в плазме крови, увеличивая скорость липолиза триацилглицеролов. Большинство указанных гормонов служат активаторами

гормоночувствительной липазы. Тиреоидные гормоны и глюкокортикоиды не действуют непосредственно на липолиз, но влияют перmissивно на эффекты других гормонов.

Бурая жировая ткань, по мнению ряда исследователей, один из основных источников термогенеза, в первую очередь у новорожденных. У здоровых людей минимальное количество бурой жировой ткани, по-видимому, осуществляет термогенез, индуцированный приемом пищи. У людей, страдающих ожирением, бурая жировая ткань может вообще отсутствовать. Термогенез, сопровождаемый дополнительным расходом энергии, активизируется при употреблении избытка пищи, предотвращая избыточное отложение жировой ткани. Избыток углеводов или смешанной пищи приводит к повышению уровня свободного T_3 и уменьшению содержания в плазме крови реверсивного T_3 (rT_3). Клетки бурой жировой ткани эффективно окисляют глюкозу и жирные кислоты. В митохондриях этих клеток окисление и фосфорилирование - не сопряженные процессы. Таким образом, при окислении выделяется много тепла и лишь незначительная часть энергии запасается в виде АТФ.

Белая жировая ткань - основное место синтеза лептина - гормона пептидной природы. Под влиянием этого гормона снижается аппетит и увеличивается расход энергетических запасов организма. Концентрация лептина в крови тесно связана с количеством и распределением жировой ткани, возрастая у лиц с ожирением. Рецепторы лептина обнаружены во многих органах, в том числе в головном мозге, сердце, легких, почках, печени, поджелудочной железе, селезенке, тимусе, простате, яичниках, тонкой и толстой кишке. Помимо лептина, в регуляции аппетита участвуют многие другие гуморальные факторы, в том числе продуцируемые адипоцитами (адипоцитокины), такие как адипонектин (улучшает чувствительность к инсулину, оказывает антиатерогенный эффект), резистин (усиливает инсулинорезистентность), грелин (стимулирует аппетит) и многие другие.

11.2. ОЖИРЕНИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Ожирение - гетерогенное хроническое системное заболевание, сопровождающееся отложением избытка жира в организме, развивающееся в результате дисбаланса потребления и расхода энергии, преимущественно у лиц с генетической предрасположенностью (табл. 11.1).

Таблица 11.1. Ожирение и метаболический синдром

Этиология	Алиментарно-конституциональное (нижний тип, абдоминальное, с выраженными нарушениями пищевого поведения, пубертатно-юношеское), симптоматическое
Патогенез	Генетическая предрасположенность, избыточная калорийность пищи, нарушение пищевого поведения, недостаточная физическая активность
Эпидемиология	Распространенность ожирения составляет около 30%, метаболического синдрома — 15–25%; определяется у 95% лиц с висцеральным ожирением
Основные клинические проявления	Артериальная гипертензия, ИБС, дислипидемия, гиперкоагуляция, СД-2 с его поздними осложнениями, нарушение толерантности к углеводам, синдром ночного апноэ, легочное сердце, желчнокаменная болезнь, синдром поликистозных яичников, мочекаменная болезнь, остеоартроз тазобедренных и коленных суставов, апатия, сонливость, быстрая утомляемость, депрессия, социальная дезадаптация
Диагностика	Осмотр, взвешивание, оценка ИМТ, измерение при помощи сантиметровой ленты окружности талии и бедер, их соотношения Метаболический синдром диагностируется при сочетании висцерального ожирения с одним из следующих изменений: триглицериды↑, ЛПВП↓, АД↑, гипергликемия или СД-2 Изучение особенностей питания и физической активности Диагностика осложнений и компонентов метаболического синдрома

Окончание табл. 11.1

Дифференциальная диагностика	Симптоматическое ожирение
Лечение	– Гипокалорийная диета, расширение физической активности – Орлистат, сибутрамин – Коррекция липидного спектра – Гипотензивная терапия – Лечение СД-2 и нарушения толерантности к углеводам – Хирургическое лечение (бариатрическая хирургия)
Прогноз	Смертность при морбидном ожирении в возрасте 25–30 лет в 12 раз выше, чем у людей с нормальной массой тела. При похудении на 10% и более общая смертность снижается на 20%

По характеру распределения жира выделяют гиноидное (женский тип, форма груши) и андроидное (мужской тип, форма яблока, висцеральное) ожирение. Ожирение (в первую очередь висцеральное) - основной компонент так называемого метаболического синдрома (МС). Это комплекс часто сочетающихся с ожирением заболеваний, осложнений и метаболических расстройств. Термин «метаболический синдром» имеет несколько синонимов: синдром X, синдром инсулинорезистентности. Кроме того, по числу входящих в него основных факторов риска развития ИБС (верхний тип ожирения, нарушенная толерантность к углеводам, гиперлипидемия, артериальная гипертензия) его обозначают как «смертельный квартет».

Набор компонентов МС, согласно различным классификациям, существенно варьирует. Основными являются висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или СД-2, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперандрогения у женщин.

Этиология

Ожирение подразделяется на алиментарно-конституциональное и симптоматическое (табл. 11.2).

Патогенез

- Вклад генетической предрасположенности составляет 25-70%. Наиболее вероятно, предрасположенность наследуется сразу к нескольким компонентам МС и СД-2 (см. раздел 7.6).
- Алиментарные факторы: избыточная калорийность пищи (включающая большое количество жиров и алкоголя) с преобладанием ее вечернего приема. Большое значение имеет переход от традиционного для тех или иных народов образа питания на индустриальный (западный).

Таблица 11.2. Классификация ожирения

1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное) ожирение <ul style="list-style-type: none">– Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное)– Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное)– С отдельными компонентами метаболического синдрома– С развернутой картиной метаболического синдрома– С синдромом Пиквика (ночного апноэ)– С выраженными нарушениями пищевого поведения– Синдром ночной еды– Сезонные аффективные колебания– С гиперфагической реакцией на стресс– Пубертатно-юношеское ожирение
2. Симптоматическое ожирение <ul style="list-style-type: none">– С установленным генетическим дефектом– В составе известных генетических синдромов– Генетические дефекты структур регуляции жирового обмена.– Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, синдром Бабинского — Пехкранца — Фрелиха)– Опухоли головного мозга, других церебральных структур– Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания– Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром псевдоопухоли– На фоне психических заболеваний– Эндокринные заболевания (гипогонадизм, синдром Кушинга и др.)

• Нарушение пищевого поведения. Большое значение имеют семейные и национальные стереотипы питания (культ еды), которые передаются из поколения в поколение. Поскольку пищевое поведение тесно связано с психической активностью, предполагается, что изменения в этой сфере могут быть связаны с нарушениями обмена серотонина и рецепции эндорфинов. В этом случае употребление углеводистых продуктов служит своеобразным допингом, а ожирение имеет сходство с такими болезнями, как алкоголизм и наркомания. Многие люди используют прием пищи для успокоения в трудных жизненных ситуациях (гиперфагическая реакция на стресс).

• Недостаточная физическая активность.

- Ведущие патогенетические факторы при МС - абдоминальное ожирение (маркёр инсулинорезистентности) и атерогенная дислипидемия. Взаимодействие других его компонентов во многом сходно с таковым при СД-2 (см. раздел 7.6).

Эпидемиология

Распространенность ожирения с 1960 по 2000 г. в западных странах увеличилась с 12 до 30%. В Российской Федерации 30% населения имеют избыточную массу тела, а 25% - ожирение. У 95% пациентов с висцеральным ожирением есть дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний - МС. Распространенность МС в общей популяции колеблется от 15 до 25%. В США среди лиц в возрасте 20-29 лет он регистрируется у 7%, в 60-69 лет - у 43,5%, в 70 лет и старше - у 42%. Тридцатилетний риск формирования избыточного веса составляет 91% для мужчин и 73% для женщин, ожирения - 47 и 38%, а ожирения III степени - 4 и 6% соответственно.

Клинические проявления

- Сердечно-сосудистая система: артериальная гипертензия, ИБС и ее осложнения, атерогенная дислипидемия, гиперкоагуляция, сердечная недостаточность.
- СД-2 (см. раздел 7.6) с его поздними осложнениями (см. раздел 7.8) и нарушение толерантности к углеводам.
- Синдром ночного апноэ (Пиквика), легочное сердце.
- Пищеварительная система: желчнокаменная болезнь, опущение желудка, хронические запоры.
- Половая система: у женщин - типично формирование синдрома поликистозных яичников (см. раздел 5.5), у мужчин - нормогонадотропный гипогонадизм.
- Мочевыводящая система: гиперурикемия, мочекаменная болезнь.
- Трофические язвы ног, остеоартроз тазобедренных, коленных и голеностопных суставов.
- Нервная система: апатия, сонливость, быстрая утомляемость. Ожирение нередко сопровождается депрессивными расстройствами, тревогой, нарушениями межличностных и социальных контактов. В обществе тучный человек подвергается той или иной степени дискриминации, особенно жестокой в подростковом возрасте. Заниженная самооценка препятствует гармоничному социальному и личностному развитию.
- Повышенный риск развития онкологической патологии (рак молочной железы и эндометрия у женщин, толстой кишки у мужчин).

Диагностика

- Осмотр, взвешивание, оценка ИМТ, измерение при помощи сантиметровой ленты окружности талии и бедер. ИМТ рассчитывается как масса тела в килограммах, деленная на рост человека в метрах, возведенный в квадрат ($\text{кг}/\text{м}^2$) (табл. 11.3).

Таблица 11.3. Оценка индекса массы тела (ВОЗ, 1997)

ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Масса тела	Риск сопутствующих заболеваний
<18,5	Дефицит массы тела	Низкий (повышен риск других заболеваний)
18,5–24,9	Нормальная масса тела	Средний для популяции
25,0–29,9	Избыточная масса тела	Повышенный
30,0–34,9	Ожирение I степени	Высокий
35,0–39,9	Ожирение II степени	Очень высокий
≥ 40	Ожирение III степени (морбидное)	Крайне высокий
≥ 50	Ожирение IV степени (суперожирение)	
≥ 60	Супер-суперожирение	

Измерение окружности талии (ОТ) производится на середине расстояния между подреберьем и тазовой костью по срединно-подмышечной линии. В норме ОТ у женщин не более 88 см, у мужчин - 102 см. Окружность бедер (ОБ) измеряется ниже больших бедренных бугров. Ожирение расценивается как абдоминальное при соотношении ОТ/ОБ выше 0,85 у женщин и выше 0,9 у мужчин.

- Метаболический синдром диагностируется при выявлении комплекса характерных для него изменений. Согласно критериям Международной федерации диабета (IDF, 2005) диагноз МС устанавливается при центральном ожирении (окружность талии ≥ 94 см для европеоидов мужчин и ≥ 80 см для женщин) в сочетании с любыми двумя из четырех нижеследующих изменений:

- увеличение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение этого нарушения;
- снижение содержания ЛПВП: <40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и <50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение этого нарушения;
- АД: систолическое АД ≥ 130 мм рт.ст. или диастолическое АД ≥ 85 мм рт.ст. или лечение ранее диагностированной артериальной гипертензии;
- повышение глюкозы натощак в плазме $\geq 5,6$ ммоль/л или ранее диагностированный СД-2.

- Изучение особенностей питания (пациента просят предоставить записи о съеденной пище за несколько дней) и физической активности. Больные, как правило, убеждены, что едят мало, а утром вообще не едят. На работе они перекусывают; обычно это калорийная пища с высоким содержанием жиров. Полноценный обед зачастую вообще отсутствует. Нередко больные жуют

во время работы автоматически, не замечая этого; едят при волнении, перед сном и ночью. День, как правило, заканчивается обильным ужином (до 80% суточного калоража) незадолго до сна. Большинство пациентов не учитывают высокую калорийность алкогольных напитков.

- Диагностика осложнений и компонентов метаболического синдрома (уровень гликемии, липидный спектр и т.д.).

Дифференциальная диагностика

По показаниям, т.е. при соответствующей клинической картине, необходимо исключение симптоматического генеза ожирения (ночной дексаметазоновый тест, тестостерон, ТТГ и т.п.). Традиционная причина разногласий между врачом и больным с ожирением - настойчивое желание последнего найти некую причину своего ожирения, которое больной обычно интуитивно считает синдромом какого-то заболевания («нарушение обмена веществ», «эндокринный сбой» и т.д.), и получить лечение и лекарственный препарат, но никак не соблюдать диету.

Лечение

- Коррекция режима приема пищи и увеличение физической активности.
- Гипокалорийная диета с энергетической ценностью 1200 ккал в сутки, сведение к минимуму потребления жиров. Дополнительно рекомендуется включение большого количества пищевых волокон. Цель - снижение массы тела на 5-10% в течение первого года.
- Медикаментозное лечение показано при неэффективности изменения образа жизни, диетотерапии, а также при развитии осложнений ожирения и при высоком риске развития сердечно-сосудистой патологии.

◊ Лечение ожирения.

- Орлистат (ксеникал[®]) ингибирует кишечные и панкреатические липазы, в результате чего нарушается расщепление жиров и их всасывание из кишечника.

- Сибутрамин - ингибитор обратного захвата моноаминов (серотонин, норадреналин). Увеличение содержания в синапсах этих нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5-НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения, снижению аппетита и увеличению термопродукции. Противопоказан пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском.

<> Коррекция липидного спектра: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) и фибраты.

<> Гипотензивная терапия.

◇ Инсулинорезистентность и гипергликемия. Лечение СД-2 типа проводится по принципам, описанным в разделе 7.6. Метформин в отдельных случаях может назначаться уже на стадии предиабета.

• Хирургическое лечение (бариатрическая хирургия), как наиболее эффективный метод лечения морбидного ожирения, показано пациентам в возрасте 18-60 лет при:

- ИМТ >40 кг/м² (независимо от сопутствующих заболеваний);

- ИМТ ≥ 35 кг/м² и тяжелые заболевания, на течение которых можно воздействовать путем снижения массы тела.

Среди бариатрических операций наиболее часто используют: эндоскопическую установку внутрижелудочных баллонов, регулируемое бандажирование желудка, гастрощунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, продольную (вертикальную, рукавную) резекцию желудка. Противопоказания к хирургическому лечению: обострение язвенной болезни, беременность, онкологические заболевания, психические расстройства (тяжелые депрессии, психозы, алкоголизм, нервная булимия и пр.), необратимые изменения со стороны жизненно важных органов (сердечная недостаточность III-IV функционального класса, печеночная и почечная недостаточность и др.).

Прогноз

Смертность пациентов с морбидным ожирением в возрасте 25-30 лет в 12 раз превышает смертность людей с нормальной массой тела. При похудении на 10% и более риск развития сердечно-сосудистых заболеваний снижается на 9%, сахарного диабета, - на 44%, смертность от онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением, - на 40%, общая смертность - на 20%.

11.3. НЕРВНАЯ АНОРЕКСИЯ

Нервная анорексия (НА) (от греч. *an* - без, не, *orexis* - аппетит, желание, от *orego* - стремлюсь, желаю) - патологическое пищевое поведение, когда больной либо сознательно отказывается от еды, либо использует различные методы (искусственное вызывание рвоты, прием слабительных, мочегонных средств) для уменьшения поступления пищевых веществ в организм с целью коррекции внешности, приводящее к выраженным эндокринным и соматическим нарушениям (табл. 11.4). Термин *anorexia nervosa* предложил в 1873 г. лондонский врач У. Галл (W.Gull).

Таблица 11.4. Нервная анорексия

Этиология	Генетическая предрасположенность, преморбидные особенности личности, эмоциональная лабильность, психопатизация, общественная установка об «идеальной фигуре»
Патогенез	Дисморфофобия, дисморфомания, отказ от приема пищи, истощение
Эпидемиология	Около 1% молодых девушек в возрасте 16–18 лет; основная причина потери массы тела у девочек-подростков и юных девушек
Основные клинические проявления	Скрываемый пациентками отказ от приема пищи, искусственное вызывание рвоты после еды, приступы булимии, аменорея, брадикардия, артериальная гипотензия, длительное сохранение двигательной и интеллектуальной активности; на кахексической стадии отсутствие подкожной жировой клетчатки, безбелковые отеки, выраженные нарушения электролитного баланса
Диагностика	Критерии диагноза <i>нервной анорексии</i> : – панический ужас перед прибавкой веса, несмотря на похудение – беспокойство о своей внешности, несмотря на возможные серьезные отклонения в состоянии – отказ сохранить массу тела выше минимально нормальной – аменорея Критерии диагностики <i>нервной булимии</i> : – повторяющиеся эпизоды переедания – потребление высококалорийной, легкоусвояемой пищи во время приступов – потеря контроля приема пищи
Дифференциальная диагностика	Эндокринные заболевания: гипотизарная недостаточность, надпочечниковая недостаточность и др. Тяжелые соматические заболевания: туберкулез, злокачественные опухоли, мальабсорбция и др. Психические заболевания: шизофрения с анорексическим синдромом и др.
Лечение	Проводится психиатром
Прогноз	Летальность около 5–10%; только 65% больных в итоге лечения можно считать полностью выздоровевшими

Этиология

Несомненна генетическая предрасположенность к развитию НА: конкордантность у однойцевых близнецов составляет 50%, у сестер, не являющихся близнецами, - 20%. Возникновение НАс позиций фрейдизма трактуют как «бессознательное бегство от половой жизни», «стремление вернуться в детство», «отказ от беременности», «фрустрация оральной фазы» и т.д. Большое значение придается *преморбидным особенностям личности*, физическому и психическому развитию, воспитанию в семье, социальным факторам. Заболеванию особенно подвержены девочки с *достаточно высоким интеллектом и эмоциональной лабильностью*, склонностью к депрессиям, клептомании, фобиям, лица с истероидным, шизоидным, параноидальным типом личности. НА крайне редко развивается у лиц мужского пола, у которых она встречается в основном при психических заболеваниях. Как правило, НА возникает в перипубертатном периоде, т.е. на фоне физиологических изменений в эндокринной

системе. Формирование булимической формы НА также связывают с преморбидными особенностями функции гипоталамо-гипофизарной системы.

Патогенез

Приведенные факторы приводят к формированию стойкой дисморфомании и дисморфофобии, которые вынуждают пациентов к отказу от приема пищи и к рвотному поведению после него. Один из вариантов НА - нервная булимия, при которой эпизоды длительного голодания чередуются с неконтролируемым приемом очень большого количества пищи, вслед за которым пациенты искусственно вызывают рвоту и делают промывание желудка. Голодание, приводящее к истощению, вызывает вторичные нейроэндокринные и метаболические изменения. Нарушения менструального цикла вплоть до аменореи обусловлены снижением уровня гонадотропинов; их секреция при НА аналогична таковой у девочек в допубертатном периоде. Типичны для тяжелой НА гипокалиемия, абсолютный дефицит калия, обезвоживание, внутриклеточный ацидоз. Внезапная смерть больных НА, как правило, связана именно с электролитными изменениями.

Эпидемиология

НА наиболее распространена в северноевропейских странах, где частота новых случаев составляет 4 на 100 000 населения. Распространенность НА значительно выше среди молодых девушек в возрасте 16-18 лет и составляет до 1%. Начиная с 1960-х гг. отмечается значительный рост заболеваемости НА, что объясняют *изменением критериев красоты с идеализацией хрупкого телосложения*. По данным опросов среди старшеклассниц, 40% девочек считают, что они имеют избыточную массу тела, в то время как реально этот избыток выявляется у 4% опрошенных. В странах Запада 11% 15-летних девочек используют искусственно вызываемую рвоту как метод коррекции массы тела, 8% - анорексигенные препараты, 7% - слабительные средства. НА - основная причина потери массы тела у девочек-подростков и юных девушек.

Клинические проявления

Заболевание встречается главным образом у лиц женского пола, учащихся балетных школ, спортсменок, а также среди студенток высших учебных заведений. В группу риска формирования НА входят девочки с небольшим избытком массы тела. Диагноз НА чаще всего ставится уже при выраженном дефиците массы тела. Это объясняется тщательной диссимуляцией отказа от приема пищи, вызыванием рвоты, приемом слабительных и мочегонных средств.

1. Начальный период. Происходит формирование дисморфомании (недовольство внешностью, стремление к коррекции недостатка).

2. Анорексический период заканчивается похудением на 25-50% исходной массы тела и представлен широко варьирующими клиническими проявлениями и вторичными соматическими нарушениями. Пациентки, как правило, утверждают, что у них нет аппетита, тем не менее они много и охотно говорят о пище, любят готовить, активно угощают гостей. В то же время они делят пищу на «хорошую», к которой относят овощи и фрукты, и «плохую», т.е. содержащую жиры и углеводы. Более половины пациенток не выдерживают чувства голода и вызывают рвоту после приема пищи, у части больных рвота связана с возникающими приступами булимии. Постепенно рвота становится привычной - после нее и промывания желудка у больных возникает чувство легкости, удовольствия от «очищенности». У больных, вызывающих рвоту, часто выявляются участки оmozолелостей на коже пальцев (обычно указательных и средних). Под влиянием кислого содержимого желудка в условиях привычной рвоты уже на ранних этапах *НА разрушается зубная эмаль*. Многие применяют мочегонные и слабительные средства. Практически у всех на этом этапе наступает *аменорея*. Уменьшение объема циркулирующей жидкости и электролитные нарушения ведут к появлению *брадикардии и артериальной гипотензии*. У больных с отказом от приема пищи отмечается *хроническая гипогликемия*. Несмотря на развивающееся похудение и очевидные признаки трофических расстройств, больные сохраняют двигательную и интеллектуальную активность, что отличает *НА* от сходных с ней заболеваний, сопровождающихся потерей массы тел.

3. Кахексический период развивается при похудении более чем на 50% исходной массы тела. Больные полностью утрачивают критическое отношение к своему состоянию, подкожная жировая клетчатка отсутствует, отмечается появление безбелковых отеков, формируются выраженные нарушения электролитного баланса. Это состояние без терапевтического вмешательства приводит к смерти (рис. 11.1).

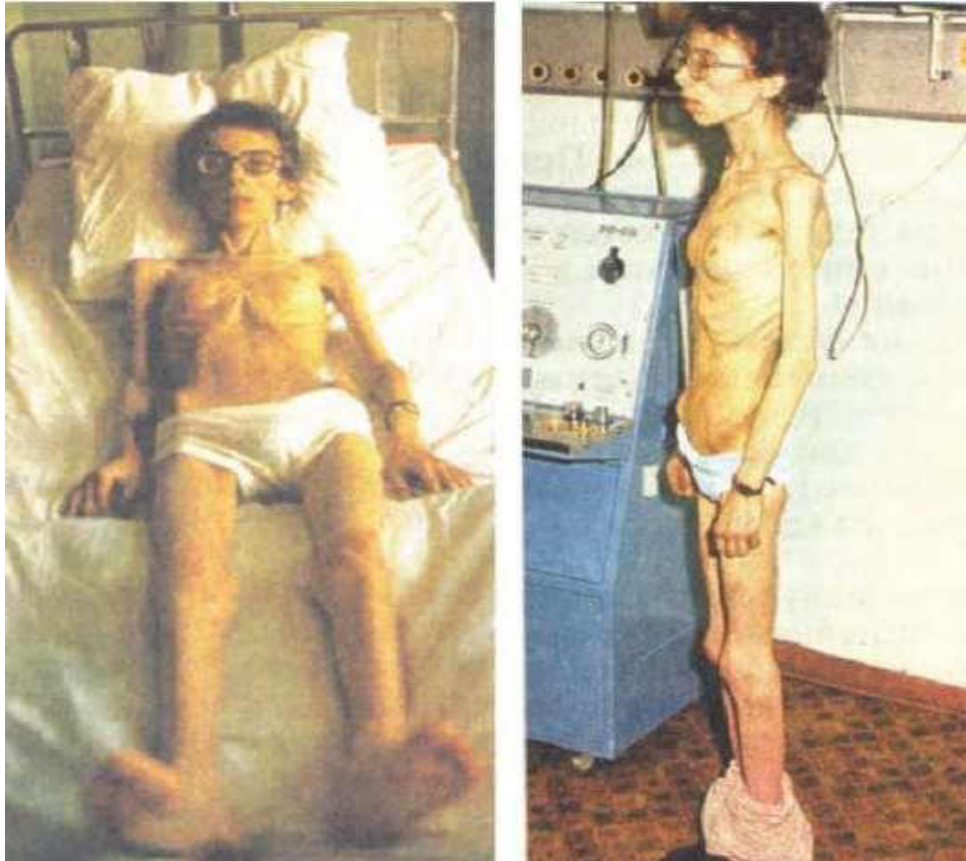


Рис. 11.1. Внешний вид больной с нервной анорексией

Развитие у больной НА слабости и прекращение ею привычной деятельности - признак тяжелых и опасных для жизни электролитных расстройств, что служит показанием для немедленной госпитализации.

Диагностика

В соответствии с классификацией психических заболеваний DSM-IV выделены следующие критерии диагноза НА.

- Панический ужас перед возможностью прибавки массы тела, который не уменьшается, несмотря на похудение.
- Серьезное беспокойство о своей внешности, при этом впечатление от внешности служит основой самочувствия, несмотря на возможные серьезные отклонения от нормы в показателях здоровья.
- Отказ сохранить массу тела выше минимально нормальной для своего возраста и роста.
- Аменорея.

Диагностические критерии нервной булимии.

- Повторяющиеся эпизоды переедания (частое употребление большого количества пищи в ограниченные промежутки времени, по крайней мере 2 раза в неделю на протяжении 3 мес).
- Потребление высококалорийной легкоусвояемой пищи во время приступов переедания (иногда энергетическая ценность съеденной пищи превышает 5000 ккал).
- Незаметный прием большого количества пищи во время приступа (потеря контроля приема пищи).

Типичные для НА гормональные сдвиги, которые обусловлены изменением метаболизма гормонов и/или их белков-переносчиков: увеличение уровня тестостерона и кортизола, снижение уровня эстрадиола, снижение уровня Т₃ (синдром низкого Т₃) и АКТГ.

Дифференциальная диагностика

- Базируется в первую очередь на клинической картине, а не на результатах гормональных исследований, поскольку НА ведет к изменению практически всех гормональных показателей.
- Эндокринные заболевания: гипофизарная недостаточность (см. раздел 2.6; при НА, в отличие от гипопитуитаризма, всегда сохранено половое оволосение), надпочечниковая недостаточность (см. раздел 4.5), тяжелый тиреотоксикоз (см. раздел 3.4) и др.
- Тяжелые соматические заболевания, приводящие к выраженному похудению (туберкулез, злокачественные опухоли, мальабсорбция, инфекции и др.).
- Другие психические заболевания (шизофрения с анорексическим синдромом, тяжелая депрессия и др.).

Лечение

- Основное лечение пациентки должны получать у психиатра.
- Выведение пациентки из состояния кахексии проводится в психиатрическом стационаре в условиях изоляции от семьи, под надзором за адекватным питанием; наилучший эффект наблюдается при проведении энтерального питания.

Прогноз

Летальность составляет около 5-10%. Причинами смерти могут быть инфекции, сепсис, некроз кишечника, осложнения терапии, суицидальные попытки на фоне депрессии. На протяжении 5-6 лет заболевание сохраняется у 40-60% больных. Выздоровление происходит главным образом между 6-м и 12-м годом после начала заболевания. Только 65% больных в итоге можно считать полностью излеченными.