

Предисловие

Национальное руководство по эндокринологии представляет собой фундаментальный труд, отражающий современный уровень развития клинической эндокринологии, работа над которым проводилась под эгидой Российской ассоциации эндокринологов при активном участии сотрудников крупнейших научно-исследовательских учреждений Москвы, Санкт-Петербурга и других городов России. Благодаря объединению в авторский коллектив большинства ведущих эндокринологов России удалось создать руководство, отражающее согласованную позицию отечественной научной школы по всем актуальным проблемам эндокринологии.

В России, как и в большинстве развитых стран мира, эндокринные заболевания, в частности сахарный диабет, являются одной из основных причин смертности и инвалидизации. В книге «Эндокринология. Национальное руководство» приведены современные рекомендации по профилактике, диагностике, лечению эндокринных заболеваний и реабилитации эндокринологических больных. Особое внимание уделено ведению больных с наиболее распространенными заболеваниями эндокринной системы, такими как сахарный диабет, ожирение, остеопороз, болезни щитовидной железы. Изложены диагностические подходы к пациентам с наиболее распространенными эндокринологическими синдромами: гиперкортицизмом, узловым зобом, гипогонадизмом и др.

Рекомендации по диагностике и лечению основаны на обширном клиническом опыте работы ведущих отечественных учреждений и на результатах многоцентровых научных исследований, проведенных как в нашей стране, так и за рубежом.

Непрерывное развитие медицины (новые клинические исследования, рекомендации, фармакологические препараты) обусловило необходимость пересмотра и доработки национального руководства по эндокринологии и выхода второго издания книги. Создание краткой версии национального руководства продиктовано желанием разработки медицинского пособия удобного для повседневного использования ввиду растущей потребности в знаниях о патологиях эндокринных органов среди врачей различных специальностей.

Предисловие

Второе краткое издание национального руководства по эндокринологии во многом пересмотрено и дополнено в соответствии с последними достижениями медицинских технологий. Во второе краткое издание авторами были внесены исправления и дополнения, а также написаны новые актуальные разделы. Тактика ведения пациентов изложена четко и лаконично с учетом последних международных рекомендаций. Детально рассмотрены механизмы действия фармакологических препаратов и добавлены не описанные ранее группы лекарственных веществ.

Мы надеемся, что информация, приведенная в руководстве, послужит стандартом оказания эндокринологической помощи в России, будет способствовать дальнейшему снижению заболеваемости и смертности от эндокринных заболеваний.

Любые замечания и предложения по совершенствованию данного руководства будут с благодарностью приняты авторами и учтены при переиздании книги.

Главные редакторы
академик РАН И.И. Дедов,
академик РАН Г.А. Мельниченко

Участники издания

Главные редакторы
Дедов Иван Иванович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Мельниченко Галина Афанасьевна - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора по научной работе

Ответственный редактор
Воронкова Ия Александровна - канд. мед. наук, врач Центра патологии околощитовидных желез Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Авторский коллектив
Абдулхабирова Фатима Магомедовна - канд. мед. наук, зав. лабораторией цитологии и цитогенетики отдела фундаментальной патоморфологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Андреева Елена Николаевна - д-р мед. наук, проф., директор Института репродуктивной медицины, зав. отделением эндокринной гинекологии, профессор кафедры эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
Артемова Алла Михайловна - врач отделения ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Бармина Ирина Игоревна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения вспомогательных репродуктивных технологий Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Участники издания
Белая Жанна Евгеньевна - д-р мед. наук, зав. отделением ней-роэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Бельцевич Дмитрий Германович - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Бондаренко Ирина Зиятовна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диа-
бета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Бурумкулова Фатима Фархадовна - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник терапевтической группы ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Минздрава Московской области
Бухман Адольф Исаакович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела лучевой диагностики: отделение КТ, МРТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ванушко Владимир Эдуардович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Воронцов Александр Валерьевич - д-р мед. наук, проф., зав. отделом лучевой диагностики: отделение КТ, МРТ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Галстян Гагик Радикович - д-р мед. наук, проф., зав. отделением диабетической стопы Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Участники издания

Глинькина Ирина Владимировна - канд. мед. наук, доц. кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Григорьев Андрей Юрьевич - д-р мед. наук, проф. кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, зав. отделением нейрохирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Григорян Ольга Рафаэльевна - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии, главный научный сотрудник отделения эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Гринева Елена Николаевна - д-р мед. наук, директор Института эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, проф. кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии, функциональной диагностики и клиникой лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Гурова Олеся Юрьевна - канд. мед. наук, врач-эндокринолог, доц. кафедры эндокринологии № 1 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Гусова Анна Аузбиевна - канд. мед. наук, врач по спортивной медицине ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России»

Участники издания

Дегтярев Михаил Владимирович - врач-радиолог, зав. отделением радионуклидной диагностики и терапии (ядерная медицина) Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Дзгоева Фатима Хаджимуратовна - канд. мед. наук, врач отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Дзеранова Лариса Константиновна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Деркач Дмитрий Анатольевич - зав. оперблоком, врач отделения эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Еремкина Анна Константиновна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник Центра патологии околощитовидных желез Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Иловайская Ирэна Адольфовна - канд. мед. наук, доц., ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Ильин Александр Викторович - зав. клинко-диагностической лабораторией ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Калашников Виктор Юрьевич - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, зав. отделом кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Участники издания

Карева Мария Андреевна - канд. мед. наук, зав. отделением опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ким Илья Викторович - канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Колодкина Анна Александровна - канд. мед. наук, научный сотрудник отделения наследственных эндокринопатий детского возраста Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Кононенко Ирина Владимировна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения терапии диабета Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Курбатов Дмитрий Геннадьевич - д-р мед. наук, проф., зав. отделением андрологии и урологии Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Латкина Нонна Вадимовна - канд. мед. наук, врач-хирург отдела хирургии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Липатов Дмитрий Валентинович - д-р мед. наук, проф., зав. отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Мазурина Наталия Валентиновна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Участники издания

Майоров Александр Юрьевич - д-р мед. наук, зав. отделом прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, президент ООои

«Российская диабетическая ассоциация»
Мамедова Елизавета Октаевна - научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Мануйлова Юлия Александровна - канд. мед. наук, врач-эндокринолог УКБ № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Мартынов Сергей Андреевич - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Мокрышева Наталья Георгиевна - д-р мед. наук, проф., руководитель центра патологии околощитовидных желез Института клинической эндокринологии, заместитель директора Центра - исполнительный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Молитвослова Наталья Николаевна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Орлова Елизавета Михайловна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей эндокринной системы Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Участники издания
Петеркова Валентина Александровна - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института детской эндокринологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Петунина Нина Александровна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Пигарова Екатерина Александровна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии, доц. кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Платонова Надежда Михайловна - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Потешкин Юрий Евгеньевич - канд. мед. наук, доц. кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Пржиялковская Елена Георгиевна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Пронин Вячеслав Сергеевич - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
Участники издания
Роживанов Роман Викторович - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения андрологии и урологии Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Рожинская Людмила Яковлевна - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Романцова Татьяна Ивановна - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
Румянцев Павел Олегович - д-р мед. наук, заместитель директора Центра по радиологии и радиационной безопасности, зав. отделом радионуклидной диагностики и терапии (ядерная медицина) Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Свириденко Наталья Юрьевна - д-р мед. наук, проф., заместитель директора Института клинической эндокринологии по лечебной работе, главный научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Смирнова Ольга Михайловна - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник отдела кардиологии и сосудистой хирургии Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Солдатова Татьяна Васильевна - канд. мед. наук, зав. отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Участники издания
Старостина Елена Георгиевна - д-р мед. наук, проф. кафедры эндокринологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
Суркова Елена Викторовна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела прогнозирования и инноваций диабета Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Токмакова Алла Юрьевна - д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения диабетической стопы Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Трошина Екатерина Анатольевна - д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАН, руководитель отдела терапевтической эндокринологии, заместитель директора Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России
Трунин Юрий Юрьевич - канд. мед. наук, радиолог, старший научный сотрудник отделения радиологии и радиохирургии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Трухин Алексей Андреевич - медицинский физик отдела радио-нуклидной диагностики и терапии (ядерная медицина) Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Тюльпаков Анатолий Николаевич - д-р мед. наук, заместитель директора Центра - директор Института персонализированной медицины, зав. отделением наследственных эндокринопатий детского возраста ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ужегова Жанна Александровна - врач акушер-гинеколог отделения эндокринной гинекологии Института репродуктивной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Участники издания

Чепурина Анна Андреевна - канд. мед. наук, эндокринолог-радиолог, врач отдела лучевой диагностики: отделение КТ, мРт ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Чернова Татьяна Олеговна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения рентгенодиагностики и рентгеновской компьютерной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шамхалова Минара Шамхаловна - д-р мед. наук, зав. отделением диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шеремета Марина Сергеевна - канд. мед. наук, доц., эндокринолог-радиолог, зав. отделением радионуклидной терапии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шереметьева Екатерина Викторовна - канд. мед. наук, эндокринолог-гинеколог, врач консультативно-диагностического центра ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Шестакова Марина Владимировна - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Ширяева Татьяна Юрьевна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник, зав. отделением тиреоидологии, репродуктивного и соматического развития Института детской эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Юкина Марина Юрьевна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России

Список сокращений и условных обозначений

* - торговое наименование лекарственного средства

*9 - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

*x - лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек

17-ОНП - 17ОН-прогестерон (17-гидроксипрогестерон)

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

АДГ - антидиуретический гормон

АИТ - аутоиммунный тиреоидит

АКТГ - адренокортикотропный гормон

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АПС - аутоиммунный полиэндокринный синдром

АРС - альдостерон-рениновое соотношение

АСТ - аспартатаминотрансфераза

БРА - блокатор рецепторов ангиотензина

БСПС - белок, связывающий половые стероиды

ВГПТ - вторичный гиперпаратиреоз

ВДКН - врожденная дисфункция коры надпочечников

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ГИП - глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ГСД - гестационный сахарный диабет

ДДП-4 - дипептидилпептидаза-4

ДН - диабетическая нефропатия

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИДД - инсулин длительного действия

ИКД - инсулин короткого действия

ИМТ - индекс массы тела

ИСД - инсулин средней продолжительности действия

ИСДД - инсулин сверхдлительного действия

ИУКД - инсулин ультракороткого действия

ИФР-1 - инсулиноподобный фактор роста-1

КОК - комбинированные оральные контрацептивы

КТ - компьютерная томография

ЛГ - лютеинизирующий гормон

ЛКС - лазерная коагуляция сетчатки

ЛПВП - липопротеины высокой плотности
ЛПНП - липопротеины низкой плотности
ЛС - лекарственное средство
МГТ - менопаузальная гормональная терапия
МИБГ - метайодбензилгуанидин
МПК - минеральная плотность кости
МРТ - магнитно-резонансная томография
Список сокращений и условных обозначений
МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография
МЭН - множественная эндокринная неоплазия
НГЛТ-2 - натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа
НД - несахарный диабет
НН - надпочечниковая недостаточность
НТГ - нарушенная толерантность к глюкозе
НФП - нарушение формирования пола
НЭО - нейроэндокринные опухоли
ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии
ОФЭКТ - однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ОЩЖ - околощитовидные железы
ПГ - параганглиома
ПГА - первичный гиперальдостеронизм
ПГПТ - первичный гиперпаратиреоз
ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест
ППС - преждевременное половое созревание
ПСМ - производные сульфонилмочевины
ПТГ - паратиреоидный гормон
ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РАС - ренин-ангиотензиновая система
РИТ - радиойодтерапия
РФП - радиофармпрепарат
РЩЖ - рак щитовидной железы
СД - сахарный диабет
СКФ - скорость клубочковой фильтрации
СОД - суммарная очаговая доза
СОЭ - скорость оседания эритроцитов
СПКЯ - синдром поликистозных яичников
СТГ - соматотропный гормон
Т₃ - трийодтиронин
Т₄ - тироксин
ТАБ - тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГПТ - третичный гиперпаратиреоз
ТКИ - трабекулярный костный индекс
ТТГ - тиреотропный гормон
УЗИ - ультразвуковое исследование
ФСГ - фолликулостимулирующий гормон
ФХЦ - феохромоцитома
ХБП - хроническая болезнь почек
ХГЧ - хорионический гонадотропин
ХПН - хроническая почечная недостаточность
ХСН - хроническая сердечная недостаточность
ЦНС - центральная нервная система
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЩЖ - щитовидная железа
ЭКГ - электрокардиография
ЭОП - эндокринная офтальмопатия
DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry) - метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии
Список сокращений и условных обозначений
HbA1c - гликированный гемоглобин
Ig - иммуноглобулин
Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики
1.1. БИОХИМИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КРОВИ И МОЧИ.
ГОРМОНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ В КРОВИ И МОЧЕ

А.В. Ильин
Глюкоза крови
Концентрация **глюкозы в крови** зависит от скорости поступления в кровоток и утилизации. В артериальной крови содержание глюкозы выше, чем в капиллярной. Это объясняется ее потреблением периферическими тканями. У здоровых людей этот показатель редко снижается менее 2,5 ммоль/л или повышается более 8,0 ммоль/л даже сразу после приема пищи.
Концентрация глюкозы в крови - достаточно лабильный показатель. Повторное измерение уровня глюкозы через 15 мин может показать совсем иной результат из-за быстрого изменения концентрации.
В цельной крови концентрация глюкозы меньше, чем в сыворотке/ плазме, на 10-12% за счет объема эритроцитов.

Референтные интервалы

- Сыворотка/плазма - 3,4-6,1 ммоль/л.
- Цельная кровь - 3,1-5,5 ммоль/л.

Диагностическое значение

Повышение концентрации глюкозы в плазме крови отмечают:

- при сахарном диабете (СД);
- феохромоцитоме (ФХЦ);
- тиреотоксикозе;
- акромегалии;
- глюкагономе;
- соматостиноме;
- синдроме Кушинга;
- панкреатите (остром и хроническом);
- дефиците витамина В₁;
- физиологическом повышении уровня глюкозы (энергичные физические движения, стресс, шок);
- опухоли островковых клеток;
- дефиците гликогена;
- тяжелых заболеваниях печени (отравлениях).

Факторы, влияющие на концентрацию глюкозы в плазме крови

- Адренокортикотропный гормон (АКТГ).
- Кофеин.
- Диуретики.
- Пероральные контрацептивы.
- Фенотиазины.
- Теофиллин.
- Левотироксин натрия (L-тироксин*).

Особенности измерения уровня глюкозы индивидуальными глюкометрами

Конструктивные особенности различных моделей индивидуальных глюкометров служат причиной расхождения получаемых данных на разных моделях и в стационарной лаборатории. Это объясняется двумя основными причинами:

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- допустимая точность измерений, полученных на глюкометрах, составляет +/-0,83 ммоль/л при концентрации глюкозы менее 5,5 ммоль/л или 15% при концентрации глюкозы в крови более 5,5 ммоль/л (ГОСТ ISO 15197-2013);
- уровень глюкозы измеряется в цельной крови, однако некоторые глюкометры (указано в инструкции по применению) пересчитывают полученные значения на соответствующие концентрации глюкозы в плазме.

Гликированный гемоглобин

Гликирование - неферментативная реакция глюкозы с протеинами, в том числе и гемоглобином. Степень гликирования гемоглобина зависит от концентрации глюкозы в крови и длительности контакта глюкозы с гемоглобином. Таким образом, количество **гликирован-ного гемоглобина** (гемоглобина A1c, HbA1c) увеличивается пропорционально концентрации глюкозы в плазме крови. Наиболее тесную корреляцию с содержанием глюкозы в плазме обеспечивает фракция гликированного гемоглобина.

Цели

- Диагностика СД.
- Оценка степени компенсации углеводного обмена за период 3 мес.
- Прогноз риска развития осложнений СД.
- Расчет усредненной концентрации глюкозы в крови за предшествующие 3 мес.

Материал для исследования - цельная кровь (венозная или капиллярная), стабилизированная этилендиаминтетрауксусной кислотой.

Стабильность пробы:

- 7 дней при +4 °С;
- 3 дня при +20 °С.

Референтные интервалы

- 4,8-6,0% (по стандарту National Glycohemoglobin Standardization Program).
- 20-43 ммоль/моль (по стандарту International Federation of Clinical Chemists).

Коэффициент пересчета:

HbA1c (%) = 0,0915×HbA1c (ммоль/моль) + 2,15%.

Интерпретация

Диагностика СД:

- пороговое значение для диагностики СД - 6,5% (48 ммоль/ моль) (Всемирная организация здравоохранения - ВОЗ, 2011).

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Мониторинг СД 1-го типа:

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

Мониторинг СД 2-го типа:

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

Расчет усредненной концентрации глюкозы за истекшие 3 мес (Diabetes care. - 2008. - Vol. 31. - P. 1-6):

глюкоза (ммоль/л) = 1,583 x HbA1c (%) - 2,52;

глюкоза (мг/дл) = 28,7 x HbA1c (%) - 46,7.

Факторы, влияющие на уровень гликированного гемоглобина

Повышение:

- резкие колебания концентрации глюкозы в плазме (за счет шиф-фова основания);
- длительное хранение проб при температуре более 4 °С;
- гипербилирубинемия;
- гиперлипидемия;
- ацетилирование ацетилсалициловой кислотой;
- почечная недостаточность (карбонилирование гемоглобина циа-натом и аммонием).

Понижение:

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

Альбумин в моче (альбуминурия)

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

Материал для исследования - суточная моча.

Референтный интервал

0-20 мг/л (0-30 мг 1 раз в сутки).

Диагностическое значение

- ДН.
- Гломерулонефрит.
- Амилоидоз.
- Отравление тяжелыми металлами.
- Дистрофические и воспалительные состояния нижних отделов мочевого тракта.
- Интенсивная физическая работа.
- Охлаждение.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Артериальная гипертензия (АГ).

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- Беременность.

Адренокортикотропный гормон

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) - гормон передней доли гипофиза, стимулирующий синтез кортикостероидов коры надпочечников.

Подготовка анализа

Пробы крови берут в 08:30-11:00. Пробирку с кровью, содержащей этилендиаминтетрауксусную кислоту и апротинин, немедленно после отбора крови необходимо поместить на лед. Центрифугировать при температуре 4 °С. Секреция гормона имеет выраженный суточный ритм.

Подготовка пациента

Подготовки пациента не требуется.

Референтные интервалы

- 10-60 пг/мл - утро.
- До 30 пг/мл - вечер.

Диагностическое значение

- Повышение содержания АКТГ наблюдают:
- при первичной надпочечниковой недостаточности (НН, или болезни Аддисона);
 - врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН);
 - болезни Иценко-Кушинга;
 - синдроме эктопической продукции АКТГ;
 - синдроме Нельсона;
 - посттравматических и постоперационных состояниях.

Понижение содержания АКТГ наблюдают:

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

Факторы, влияющие на содержание адренокортикотропного гормона

- Занижение результатов анализа может быть вызвано введением глюкокортикоидов и препаратов, содержащих 1-24 АКТГ, приемом леводопы, пирогенных препаратов.
- Завышение результатов анализа может быть вызвано введением препаратов инсулина, вазопрессина, препаратов, содержащих 1-39 АКТГ (полная молекула).

Альдостерон

Альдостерон - гормон клубочковой зоны коры надпочечников. Это основной минералокортикоид, регулирующий концентрацию натрия и калия и участвующий в поддержании нормального объема внеклеточной жидкости.

Подготовка анализа

Пробы крови берут в 08:30-11:00. Концентрация альдостерона зависит от положения пациента (горизонтальное или вертикальное) и солевой диеты.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Референтные интервалы

- 113-860 пмоль/л (положение стоя, нормальная солевая диета).
- 42-444 пмоль/л (положение лежа, нормальная солевая диета).

Диагностическое значение

Повышение содержания альдостерона наблюдают:

- при первичном гиперальдостеронизме (ПГА):
 - ◊ синдроме Конна;
 - ◊ гиперплазии надпочечников;

- вторичном гиперальдостеронизме:
- ◊ при злоупотреблении слабительными или диуретиками;
- ◊ сердечной недостаточности;
- ◊ циррозе печени с асцитом;
- ◊ нефротическом синдроме;
- ◊ идиопатических отеках;
- ◊ синдроме Бартера;
- ◊ злокачественной ренальной гипертензии.

Понижение содержания альдостерона наблюдают:

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

17-гидроксипрогестерон (17-ОН-прогестерон)

17-гидроксипрогестерон - предшественник стероидных гормонов, основной маркер нарушений стероидогенеза при ВДКН.

Референтные интервалы

- 0,3-3,3 нмоль/л - фолликулярная фаза.
- 0,8-8,8 нмоль/л - лютеиновая фаза.
- 0,9-7,2 нмоль/л - у мужчин.
- 6,1-36,4 нмоль/л - в III триместре беременности.

Диагностическое значение

Повышение содержания 17-гидроксипрогестерона отмечают:

- при ВДКН с дефицитом 21-гидроксилазы и ПЗ-гидроксилазы;
- опухолях надпочечников и яичников.

Факторы, влияющие на определение

- День менструального цикла.
- Беременность.
- Прием спиронолактона (может обуславливать ложноположительную реакцию).

Дегидроэпиандростерон-сульфат

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

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Референтные интервалы

- 2660-11 200 нмоль/л - для женщин 20-35 лет.
- 5700-11 500 нмоль/л - для мужчин 20-35 лет.

Содержание гормона у детей снижено по сравнению с таковым у взрослых и зависит от возраста; содержание гормона у пожилых также снижается и зависит от возраста.

Диагностическое значение

Повышение содержания дегидроэпиандростерона-сульфата отмечают:

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

Снижение содержания дегидроэпиандростерона-сульфата отмечают при недостаточности функции коры надпочечников.

Факторы, влияющие на определение

- Возраст.
- Гиперлипидемия.
- Тяжелые хронические заболевания.
- Псориаз.

Инсулин

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

Референтные интервалы

- Взрослые - 3-25 мкЕД/мл.
- Пожилые старше 60 лет - 6-35 мкЕД/мл.
- Новорожденные - 3-20 мкЕД/мл.

Диагностическое значение

Повышение содержания инсулина наблюдают:

- при СД 2-го типа;
- заболеваниях печени;
- акромегалии;
- синдроме Кушинга;
- дистрофической миотонии;
- инсулиноме;
- ожирении;
- нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ);
- инсулинорезистентности.

Понижение содержания инсулина наблюдают:

- при СД 1-го типа;

- гипопитуитаризме;
- юношеском диабете;
- диабетической коме.

Факторы, влияющие на определение

Концентрация гормона может повышаться под действием:

- аминокислот;
- кальция глюконата;
- хлорпропамида;
- глюкагона;
- декстрозы;
- леводопы;

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- никотиновой кислоты;
- пероральных контрацептивов;
- преднизолона;
- фентоламина;
- сахарозы.

Концентрация гормона может понижаться под действием:

- диазооксида;
- этакриновой кислоты;
- этанола;
- препаратов эфира;
- фуросемида;
- метформина;
- фенформина*х;
- β-адреноблокаторов;
- тиазидных диуретиков.

Инсулиноподобный фактор роста-1 (соматомедин С)

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) (соматоме-дин С) - пептид, секретируемый в печени и других тканях.

Соматомедин С - медиатор действия соматотропного гормона (СТГ), стимулирующий гликолиз, а также окисление глюкозы в мышцах и жировой ткани.

Референтные интервалы

- До 5 лет - 8-290 нг/мл.
- 6-11 лет - 30-550 нг/мл.
- 12-15 лет - 50-560 нг/мл.
- 16-20 лет - 120-400 нг/мл.
- 21-24 лет - 110-320 нг/мл.
- 25-54 лет - 60-280 нг/мл.
- Старше 55 лет - 15-250 нг/мл.

Диагностическое значение

Повышение содержания соматомедина С обнаруживают при акромегалии. Понижение содержания соматомедина С обнаруживают:

- при задержке роста (недостаточности продукции СТГ);
- гипопитуитаризме;
- заболеваниях почек;
- циррозе печени;
- дефиците витамина D.

Факторы, влияющие на определение

- Прием кломифена.
- Использование пероральных контрацептивов.
- Пубертат.
- Беременность.

Кальцитонин

Кальцитонин - гормон щитовидной железы (ЩЖ), синтезируемый парафолликулярными С-клетками. Кальцитонин обладает гипо-кальциемическим и гипофосфатемическим действием и совместно с паратиреоидным гормоном (ПТГ) поддерживает постоянную концентрацию кальция в крови.

Референтный интервал

- 0-10 пг/мл.

Диагностическое значение

Повышение содержания кальцитонина наблюдают:

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- при медуллярном раке щитовидной железы (РЩЖ);
- некоторых случаях рака легкого или молочной железы;
- пернициозной анемии;
- хронической почечной недостаточности (ХПН);
- псевдогипопаратиреозе;
- алкогольном циррозе печени;
- нейроэндокринных опухолях (НЭО).

Понижение содержания кальцитонина наблюдают:

- при введении кальция;
- действии эпинефрина (Адреналина*), глюкагона, пентагастрина, холецистокинина;
- приеме пероральных контрацептивов.

Факторы, влияющие на определение

- Беременность (некоторое повышение).
- Возраст (с возрастом содержание гормона несколько снижается).
- Повышенное содержание фибрина.
- Гиперлипидемия.

Кортизол (гидрокортизон)

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

Подготовка пациента

Забор крови проводят строго натощак утром в 08:00-09:00 и вечером в 22:00-23:00. Существует выраженный суточный ритм выброса гормона в кровь.

Референтные интервалы

- 171-536 нмоль/л - утром.
- 64-327 нмоль/л - вечером.

Диагностическое значение

Повышение содержания кортизола в утренние часы неспецифично и может быть обусловлено:

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

Нормальное содержание кортизола в утренние часы не исключает синдрома гиперкортицизма. Повышение содержания кортизола в вечерние часы может быть вызвано синдромом гиперкортицизма любого генеза.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Понижение содержания кортизола обнаруживают:

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

Нормальные концентрации кортизола не исключают вторичной/ третичной НН.

Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов:

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

- В сторону снижения результатов:

- ◇ гипотиреоз;
- ◇ цирроз печени;
- ◇ гепатит.

Кортизол свободный в суточной моче

Поскольку суточная экскреция кортизола с мочой не имеет суточного ритма и более достоверно отражает суммарную секрецию кор-тизола, определение концентрации свободного кортизола в суточной (24 ч) моче можно использовать в качестве метода диагностики гипер-кортицизма.

Подготовка пациента

Сбор суточной мочи строго в течение 24 ч.

Референтный интервал

- 100-379 нмоль/сут.

Диагностическое значение

Повышение содержания свободного кортизола в моче обнаруживают:

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

Понижение содержания свободного кортизола в моче обнаруживают:

- при болезни Аддисона;
- вторичной НН;
- ятрогенной НН;
- ВДКН.

Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов:

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

- В сторону понижения результатов:

- ◇ гипотиреоз;
- ◇ цирроз печени;
- ◇ гепатит;

◇ алкогольное поражение печени.

Кортизол свободный в слюне

Последние исследования продемонстрировали возможность использования для диагностики синдрома Кушинга определение кор-тизола в слюне в ночное время. По информативности метод превосходит определение свободного кортизола в моче. Особенно удобно использовать определение кортизола в слюне в ночное время у детей, больных с психическими заболеваниями, а также у пациентов, подверженных различным стрессовым факторам, влияющим на функцию коры надпочечников, понижая или повышая концентрацию стероидных гормонов в крови.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Референтные интервалы

- 7,0-26,0 нмоль/л - утром.
- 2,0-11,9 нмоль/л - днем.
- 0,5-9,4 нмоль/л - вечером.

Диагностическое значение

Повышение концентрации свободного кортизола в слюне обнаруживают при синдроме гиперкортицизма.

Понижение концентрации свободного кортизола в слюне обнаруживают:

- при болезни Аддисона;
- вторичной НН;
- приеме глюкокортикоидов;
- ВДКН.

Факторы, влияющие на определение

Микрокровотечения из десен могут вызвать повышение результатов за счет примеси крови в слюне.

Лютеинизирующий гормон

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

Референтные интервалы

- Женщины:
 - ◇ фолликулярная фаза - 2,6-12,0 мЕД/л;
 - ◇ лютеиновая фаза - 0,8-15,5 мЕД/л.
- Мужчины:
 - ◇ 2,5-11,0 мЕД/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания ЛГ обнаруживают:

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

Понижение содержания ЛГ обнаруживают:

- при гиперпролактинемии опухолевого генеза;
- нарушениях функций гипофиза и гипоталамуса;
- изолированном дефиците гонадотропных гормонов, связанном с аносмией (синдром Каллманна) или без аносмии (идиопатиче-ский изолированный гипогонадотропный гипогонадизм);
- синдроме Шиена;
- нервной анорексии;
- изолированном дефиците ЛГ (фертильный евнух).

Факторы, влияющие на определение

- Прием дигоксина.
- Использование пероральных контрацептивов.

Метанефрин и норметанефрин в суточной моче

Метанефрин и норметанефрин - продукты метилирования адреналина и норадреналина, гормонов мозгового слоя надпочечников, симпатической нервной системы и мозга.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Подготовка анализа

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

Подготовка пациента

Перед анализом необходимо отменить прием гипотензивных препаратов и ингибиторов моноаминоксидазы.

Референтные интервалы

- 20-345 мкг/сут - метанефрин.
- 30-440 мкг/сут - норметанефрин.

Диагностическое значение

Повышение содержания метанефрина и норметанефрина в моче обнаруживают:

- при ФХЦ;
- нейробластоме;
- ганглионевроме.

Незначительное повышение гормонов наблюдают:

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

Остеокальцин

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

Референтные интервалы

- Мужчины:
 - ◇ 18-30 лет - 24-70 нг/мл;
 - ◇ 30-50 лет - 14-42 нг/мл;
 - ◇ 50-70 лет - 14-46 нг/мл.
- Женщины:
 - ◇ пременопауза - 11-43 нг/мл;
 - ◇ постменопауза - 15-46 нг/мл.

Диагностическое значение

- Повышение содержания остеокальцина обнаруживают:
 - ◇ при почечной остеодистрофии;
 - ◇ ранних стадиях гиперпаратиреоза;
 - ◇ гипертиреозе;О болезни Педжета.
- Понижение содержания остеокальцина обнаруживают:
 - ◇ при гипопаратиреозе;
 - ◇ гиперкальциемии вследствие метастазов в костях;
 - ◇ длительной терапии глюкокортикоидами.

Факторы, влияющие на определение

У детей концентрация остеокальцина физиологически повышена (вследствие быстрого роста), у взрослых зависит от возраста и пола.

Паратиреоидный гормон (паратгормон)

Паратиреоидный гормон (ПТГ) секретируется паратиреоидными железами. Наряду с витамином D и остеокальцином ПТГ осуществляет мобилизацию кальция и фосфатов из костной ткани и повышает захват кальция в тонкой кишке и экскрецию фосфатов почками. Постоянство уровня кальция в крови обеспечивается взаимодействием ПТГ и кальцитонина.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Референтный интервал

- 15-65 пг/мл.

Диагностическое значение

Повышение :

- первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ);
- синдром эктопической секреции ПТГ (рак почки или бронхов);
- вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) (хронические заболевания почек);
- дефицит витамина D;
- травма спинного мозга;
- семейный медуллярный РЩЖ.

Понижение:

- гипопаратиреоз после тиреоидэктомии;
- саркоидоз;
- гиперкальциемия (при отсутствии почечной недостаточности и гиперпаратиреоза);
- гипертиреоз.

Фактор, влияющий на определение, - прием глюкокортикоидов и фосфатов.

Прогестерон

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

Референтные интервалы

- Мужчины:
 - ◇ 0,2-5,0 нмоль/л.
- Женщины:
 - ◇ фолликулярная фаза - 0,4-5,4 нмоль/л;
 - ◇ перед овуляцией - 1,23-18,7 нмоль/л;
 - ◇ лютеиновая фаза - 3,3-71,2 нмоль/л;
 - ◇ беременность (4-12 нед) - 35,5-137 нмоль/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания прогестерона отмечают:

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

Понижение содержания прогестерона отмечают:

- при угрозе выкидыша;
- синдроме галактореи - аменореи.

Факторы, влияющие на определение

- Прием ампициллина.
- Использование пероральных контрацептивов.

Пролактин

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

В общем кровотоке пролактин присутствует в виде биологически и иммунологически активной мономерной формы (малая форма - около 80%), биологически неактивной димерной формы (большая форма - 5-20%) и тетрамерной формы (очень большая форма - 0,5-5,0%).

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Референтные интервалы

- Мужчины - 98-456 мЕД/л.
- Женщины - 127-637 мЕД/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания пролактина отмечают:

- при первичных заболеваниях гипоталамуса и гипофиза:
 - ◊ краниофарингиоме;
 - ◊ саркоидозе и других гранулематозах;
 - ◊ идиопатической гиперпролактинемии;
 - ◊ микро- и макроаденомах гипофиза;
- аменорее и/или галакторее;
- первичном гипотиреозе;
- нервной анорексии;
- поликистозе яичников;
- эктопической продукции;
- физиологической гиперпролактинемии при беременности.

Факторы, влияющие на определение

Повышение концентрации пролактина в сыворотке вызывают:

- некоторые фармацевтические средства [например, дибензодиазе-пины, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин (Этализин*)];
- тиреотропин-релизинг-гормон;
- эстрогены;
- пероральные контрацептивы.

Выделение пролактина подавляют производные допамина, леводо-пы и эрготамина.

Пролактин биологически активный

Референтный интервал

- 74-390 мЕД/л.

Диагностическое значение

Диагностическое значение подобно диагностическому значению общего пролактина.

Активность ренина

Подготовка анализа

Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом натрия, после чего пробирку с кровью немедленно помещают на лед. Центрифугируют при +4 °С. Гемолизированные или гиперлипемиче-ские образцы не используют.

Референтные интервалы

- Диета с нормальным содержанием натрия:
 - ◊ 0,2-2,8 нг/(млхч) (покой);
 - ◊ 1,5-5,7 нг/(млхч) (движение).
- Диета с низким содержанием натрия:
 - ◊ 2,2-4,4 нг/(млхч) (покой);
 - ◊ 4,0-8,1 нг/(млхч) (движение)
- Отдых - 3,2±1,1 нгДмлхч); движение - 9,9±4,3 нгДмлхч).

Диагностическое значение

Повышение активности ренина отмечают:

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- при вторичном гиперальдостеронизме:
 - ◊ злокачественной артериальной гипертензии (АГ);
 - ◊ поражениях почек;
 - ◊ ренинсекретирующих опухолях;
 - ◊ гипертензии, связанной с приемом пероральных контрацептивов;
 - циррозе печени;
 - гепатите;
 - нефрозе;
 - застойной сердечной недостаточности;
 - гипокалиемии;
 - недостаточности коры надпочечников;
 - алиментарном истощении запасов натрия.
- Понижение активности ренина отмечают:
- при поражении коры надпочечников:
 - ◊ ПГА;
 - ◊ двусторонней гиперплазии коры надпочечников;
 - ◊ раке надпочечников с избыточной продукцией минералокор-тикоидов;
 - синдроме Лиддла;
 - применении корней солодки или минералокортикоидов;
 - гиперкалиемии.

Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов анализа:
 - ◊ хлорталидон;
 - ◊ этакриновая кислота;
 - ◊ эстрогены;
 - ◊ фуросемид;
 - ◊ спиронолактон;
 - ◊ тиазидные диуретики;
 - ◊ пероральные контрацептивы.

- В сторону понижения результатов анализа:
- ◊ ангиотензинамид;
- ◊ клонидин;
- ◊ дезоксикортон;
- ◊ введение калия;
- ◊ β-адреноблокаторы.

Ренин (прямой)
Ренин - протеолитический фермент, один из компонентов ренин-ангиотензиновой системы организма, регулирующей давление крови и водно-солевой обмен. Под действием ренина ангиотензиноген превращается в ангиотензин I, который далее под действием ангиотен-зинпревращающего фермента переходит в ангиотензин II; последний способствует синтезу и высвобождению альдостерона. Активная форма ренина образуется в юктагломерулярных клетках почек из проренина, его образование стимулируется при снижении кровотока в почечных артериях и гипонатриемии.

Подготовка анализа
Пробы крови берут в пробирку с этилендиаминтетраацетатом. Пробирку не охлаждать!

- Референсные значения**
- Взятие крови в положении пациента сидя - 4,4-46,1 мкМЕД/мл.
- Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики
- Взятие крови в положении пациента лежа - 2,8-39,9 мкМЕД/мл.

- Диагностическое значение**
- Повышение:
- злокачественная или тяжелая АГ;
 - одностороннее поражение почки с тяжелой или злокачественной АГ;
 - паренхиматозные поражения почек;
 - ренинсекретирующие опухоли;
 - ФХЦ;
 - цирроз печени, гепатит;
 - гипокалиемия различного генеза;
 - беременность;
 - низкосолевая диета.

- Понижение:
- первичный альдостеронизм, вызванный аденомой надпочечника;
 - двусторонняя гиперплазия коры надпочечников;
 - альдостеронизм с подавлением глюкокортикоидов;
 - рак надпочечников с избытком минералокортикоидов;
 - дефект ферментов надпочечников с избыточной секрецией других минералокортикоидов;
 - синдром Лиддла;
 - эссенциальная АГ при низкой активности ренина;
 - гиперкалиемия.

- Факторы, влияющие на определение**
- β-Адренергические блокаторы.
 - Ацетилсалициловая кислота (Аспирин*).
 - Индометацин.
 - Мочегонные препараты.
 - Метилдопа.
 - Пероральные контрацептивы.
 - Эстрогены.
 - Лакрица.
 - Солодки корни.
 - Минералокортикоиды.

Белок, связывающий половые стероиды (секс-стероидсвязывающий глобулин)
Белок, связывающий половые стероиды (БСПС), - транспортный белок для тестостерона и эстрадиола. C18- и C19-стероиды, несущие 17α-гидроксильную группу, связываются данным белком достаточно хорошо, в то время как андрогены с 17-кетогруппой (такие как дегидроэпиандростерон и андростендион) с БСПС практически не связываются. БСПС обладает высокой аффинностью к дигидротесто-стерону, средней аффинностью к тестостерону и низкой аффинностью к эстрону, дегидроэпиандростерону, андростендиону и эстриолу.

- Референтные интервалы**
- Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики
- Мужчины:
 - ◊ 14,5-65,4 нмоль/л.
 - Женщины:
 - ◊ 26,1-110,0 нмоль/л - репродуктивный возраст, фолликулярная фаза;
 - ◊ 14,1-68,9 нмоль/л - менопауза.

- Диагностическое значение**
- Повышение содержания БСПС отмечают:
- при гипертиреозе;
 - циррозе печени;
 - гипогонадизме (у мужчин);
 - гинекомастии (у мужчин);
 - дефиците андрогенов;
 - нервной анорексии (у женщин);
 - эстрогенизации, в том числе терапии контрацептивами и заместительной гормональной терапии эстрогенами;
 - беременности.

Понижение содержания БСПС отмечают:

- при гирсутизме (у женщин);
- акне (у женщин);
- вирилизации (у женщин);
- поликистозе яичников (у женщин);
- ожирении;
- гипотиреозе;
- акромегалии;
- гиперкортицизме;
- гиперпролактинемии;
- андрогенсекретирующих опухолях;
- приеме глюкокортикоидов и гормона роста;
- менопаузе.

Соматотропный гормон

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

Референтные интервалы

- 0-10 нг/мл.
- 0-17 мЕД/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания СТГ отмечают:

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

Понижение содержания СТГ отмечают:

- при гипофизарной карликовости;
- гипопитуитаризме;
- гиперкортицизме.

Факторы, влияющие на определение

- Амфетамины.
- Аргинина глутамат.
- Бромкриптин.
- Кортикотропин.
- Эстрогены.
- Глюкагон.
- Препараты инсулина.
- Леводопа.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- Витамин PP.
- Вазопрессин/окситоцин.
- Пероральные контрацептивы.
- Глюкокортикоиды.
- Декстроза.

С-пептид

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

Референтный интервал

- 0,37-1,47 пмоль/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания С-пептида наблюдают при инсулиноме, понижение - при искусственной гипогликемии.

С-концевой телопептид (β-CrossLab)

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

Референтные интервалы

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

- 0,01-0,6 нг/мл (репродуктивный возраст);
- 0,4-0,8 нг/мл (мужчины старше 70 лет);
- 0,5-1,0 нг/мл (женщины в период менопаузы).

Диагностическое значение

Повышение содержания С-концевого телопептида наблюдают:

- при повышенной резорбции костной ткани;
- гиперпаратиреозе.

Факторы, влияющие на определение

- Желтуха.
- Липидемия (завышение).
- Гемолиз (уменьшение).

Тестостерон

Тестостерон - основной андроген, отвечающий за развитие вторичных половых признаков у мужчин. Тестостерон

поддерживает сперматогенез, дает анаболический эффект, действуя в основном на рост и развитие костей и мышц, стимулирует эритропоэз.

Референтные интервалы

- 11,0-33,5 нмоль/л - для мужчин.
- 0,2-2,7 нмоль/л - для женщин.

Диагностическое значение

Повышение содержания тестостерона отмечают:

- при преждевременном половом созревании (ГПС);
- некоторых опухолях коры надпочечников;
- заболеваниях трофобласта при беременности;

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- синдроме поликистоза яичников;
- идиопатическом гирсутизме;
- вирилизирующих опухолях яичников. Понижение содержания тестостерона отмечают:
- при синдроме Дауна;
- уремии;
- печеночной недостаточности;
- синдроме Клайнфельтера;
- крипторхизме;
- первичном и вторичном гипогонадизме;
- синдроме Каллманна.

Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения концентрации гормона:

- ◇ барбитураты;
- ◇ кломифен;
- ◇ эстрогены;
- ◇ гонадотропины (у мужчин);
- ◇ пероральные контрацептивы.

- В сторону понижения концентрации гормона:

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

Тиреоглобулин

Тиреоглобулин - гликопротеин, в больших количествах синтезируемый тиреоцитами и депонируемый в коллоиде тиреоидных фолликулов. Тиреотропный гормон (ТТГ), дефицит йода в ЩЖ и наличие тиреостимулирующих иммуноглобулинов стимулируют продукцию тиреоглобулина. Тиреоглобулин играет решающую роль в синтезе (йодировании) тиреоидных гормонов - трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄).

Референтный интервал

- 1,4-74,0 нг/мл.

Диагностическое значение

Повышение содержания тиреоглобулина отмечают:

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

Понижение содержания тиреоглобулина отмечают при гипопункции ЩЖ.

Фактор, влияющий на определение, - присутствие в крови больших количеств антител к тиреоглобулину.

При успешной тиреоэктомии тиреоглобулин в крови отсутствует.

Тиреотропный гормон

Тиреотропный гормон (ТТГ) - гормон передней доли гипофиза, регулирующий секрецию Т₄ и Т₃ ЩЖ.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Референтный интервал

- 0,25-3,5 мЕД/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания ТТГ отмечают:

- при первичном гипотиреозе;
- эктопической секреции ТТГ (опухолях легкого и молочной железы);
- подостром тиреоидите в гипотиреоидной фазе.

Понижение содержания ТТГ отмечают:

- при вторичном гипотиреозе;
- гипертиреозе.

Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения концентрации ТТГ:

- ◇ лития карбонат;
- ◇ калия йодид (фармакологические дозы);

- ◇ метоклопрамид;
- 00 фенобарбитал.
- В сторону понижения концентрации ТТГ:
- ◇ ацетилсалициловая кислота;
- ◇ глюкокортикоиды;
- ◇ гепарин натрия;
- ◇ допамин;
- ◇ сульфаниламиды.

Тироксин свободный
Свободный тироксин (T_4) - фракция гормона ЩЖ T_4 , не связанная с белками крови.

Референтный интервал
• 10-20 пмоль/л.

Диагностическое значение
Повышение содержания свободного T_4 обнаруживают:

- при гипертиреозе;
- гипотиреозе, леченном T_4 ;
- беременности;
- гепатите.

Понижение содержания свободного T_4 обнаруживают:

- при гипотиреозе;
- гипотиреозе, леченном T_3 ;
- повышенной потере белка;
- дефиците йода;
- физической нагрузке;
- приеме кортикостероидов.

Факторы, влияющие на определение
• В сторону повышения концентрации свободного T_4 :

- ◇ амфетамины;
- ◇ амиодарон;
- 0 гепарин натрия.
- В сторону понижения концентрации свободного T_4 :

- ◇ глюкокортикоиды;
- ◇ сульфаниламиды;
- ◇ йодсодержащие препараты;
- ◇ фенитоин;
- ◇ фенобарбитал;
- ◇ колестирамин;
- ◇ соевая мука;
- ◇ допамин;
- ◇ лития карбонат.

Свободный трийодтиронин
Свободный трийодтиронин (T_3) - фракция гормона ЩЖ T_3 , не связанная с белками крови.

Референтный интервал
• 2,6-5,7 пмоль/л.

Диагностическое значение
Повышение содержания T_3 обнаруживают:

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

- при гипертиреозе;
- гипотиреозе, леченном T_4 . Понижение содержания T_3 обнаруживают:

- при гипотиреозе;
- гипотиреозе, леченном T_3 .

Факторы, влияющие на определение
• Повышение результатов анализа может быть обусловлено действием:

- ◇ ацетилсалициловой кислоты;
- ◇ фуросемида;
- ◇ аминсалициловой кислоты (Натрия пара-аминсалицилата*);
- ◇ амфетаминов;
- ◇ амиодарона;
- ◇ гепарина натрия.

• Понижение результатов анализа может быть обусловлено действием:

- ◇ глюкокортикоидов;
- ◇ сульфаниламидов;
- ◇ йодсодержащих препаратов;
- ◇ фенитоина;
- ◇ фенобарбитала;
- ◇ соевой муки.

Фолликулостимулирующий гормон
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) - гормон передней доли гипофиза, регулирующий и стимулирующий рост и функционирование гонад (яичников и яичек). ФСГ и ЛГ выделяются в пульсирующем ритме гонадотропными клетками аденогипофиза. Совместно с ЛГ ФСГ стимулирует рост и созревание фолликула в яичниках и биосинтез эстрогенов в

фолликулах. У мужчин ФСГ индуцирует развитие сперматозоидов.

Референтные интервалы

- Женщины:
 - фолликулярная фаза - 2,0-11,6 МЕ/л;
 - лютеиновая фаза - 1,4-9,6 МЕ/л.
- Мужчины:
 - 1,6-9,7 МЕ/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания ФСГ отмечают:

- при первичном гипогонадизме;
- агенезии яичников или яичек;
- синдроме Клайнфельтера;
- синдроме Тернера;
- кастрации;
- менопаузе.

Понижение содержания ФСГ отмечают:

- при гипофункции гипоталамуса;
- вторичном гипогонадизме;
- невротической анорексии;
- эстрогенили андрогенпродуцирующих опухолях;
- серповидноклеточной анемии;
- гемохроматозе.

Факторы, влияющие на определение

- Прием пероральных контрацептивов.
- Прием фенотиазинов.
- Высокие дозы эстрогенов.

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

Эстрадиол

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

Референтные интервалы

- Женщины:
 - фолликулярная фаза - 97,5-592,0 пмоль/л;
 - преовуляторный пик - 685-1404 пмоль/л;
 - лютеиновая фаза - 120-738 пмоль/л;
 - менопауза - 14,9-258 пмоль/л.
- Мужчины:
 - 19,7-242,0 пмоль/л.

Диагностическое значение

Повышение содержания эстрадиола вызывают:

- фолликулярные кисты яичников;
- гранулезоклеточные опухоли яичников;
- внеяичниковые эстрогенсекретирующие опухоли;
- опухоли, секретирующие хорионический гонадотропин (ХГЧ);
- гинекомастия;
- цирроз печени (хориокарцинома, пузырный занос);
- ожирение;
- феминизация у детей.

Понижение содержания эстрадиола вызывают:

- менопауза;
- дефицит гонадотропинов при заболеваниях гипоталамуса и гипофиза;
- синдром Тернера.

Факторы, влияющие на определение

- В сторону повышения результатов анализа:
 - прием кломифена.
- В сторону понижения результатов анализа:
 - прием пероральных контрацептивов.

1.2. ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЫ

О.Ю. Гурова

Диагностика синдрома гиперкортицизма

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона	Пробы проводят при клинической симптоматике, подозрительной на наличие ги-перкортицизма, с целью выявить эндогенную гиперпродукцию кортизола надпочечниками	Первый день: прием 1 мг декса-метазона внутрь в 23:00. Второй день: забор утренней крови для определения содержания кортизола	При синдроме гиперкортицизма: кортизол - более 50 нмоль/л (отрицательная проба). Чувствительность теста - 95%, специфичность - 80%

Оконгание табл.

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Исследование уровня свободного кортизола в слюне		Забор слюны для определения кортизола осуществляется в 23-24:00 без консерванта	Уровень кортизола в норме менее 145 нг/ мл (4 нмоль/л). Чувствительность и специфичность - 92-100%
Определение свободного кортизола в суточной моче		Сбор суточной мочи осуществляется без консерванта, начиная со второй порции первого дня и заканчивая утренней порцией второго дня. Посуда должна храниться в холодильнике, но не замораживаться	Референтные величины: 55-248 нмоль/сут (20-90 мкг/сут). Высокая чувствительность (95%), но низкая специфичность
Большая декса-тазоновая проба (большой тест Лиддла)	Проводят при подтвержденном в тестах первичной диагностики (см. выше) эндогенном ги-перкортицизме в целях дифференциальной диагностики между АКТГ-зависимым и АКТГ-независимым синдромом Кушинга	Первый день: в 8:00 забор крови на кортизол. В 23:00 первого дня - прием 8 мг дексаметазона внутрь (16 таблеток). Второй день: в 8:00 - повторный забор крови на кортизол	При болезни Кушинга после приема декса-метазона концентрация кортизола в плазме снижается на 50% и более от исходного (положительная проба). При эктопическом АКТГ-синдроме и гиперкортицизме надпочечниково-го генеза только снижения кортизола не происходит. Чувствительность метода - 81-86%. Специфичность - не более 70%

Диагностика первичного гиперальдостеронизма

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация			
Определение альдостерон-ренинового соотношения (АРС)	Проводят при наличии признаков симптоматической АГ в целях диагностики ПГА	Требуется предварительная отмена спиронолактона, эплеренона, калийсберегающих, тиазидных и петлевых диуретиков, блокаторов рецепторов ангиотензина II за 4 нед до теста. На результат не влияют недигидропиридиновые Са-блокаторы, α-адреноблокаторы, вазодилататоры прямого действия (гидралазин). Методика: забор крови на активность ренина плазмы и альдостерон проводится утром, не позднее 2 ч после подъема с постели, с 8:00 до 10:00	При ПГА АРС превышает пороговые значения, приведенные в таблице ниже.			
			<table><tr><td>—</td><td>АРП, нг/мл/ч</td></tr><tr><td>Альдостерон, нг/дл</td><td>20 30* 40</td></tr><tr><td>Альдостерон, пмоль/л</td><td>750* 1000</td></tr></table> <p>* Диагностический критерий согласно Clinical Practice Guidelines. АРП — активность ренина плазмы</p> <p>Результат должен интерпретироваться индивидуально с учетом факторов, влияющих на РАС. Чувствительность теста — 92–95%. Специфичность — 78–86%</p>	—	АРП, нг/мл/ч	Альдостерон, нг/дл
—	АРП, нг/мл/ч					
Альдостерон, нг/дл	20 30* 40					
Альдостерон, пмоль/л	750* 1000					

Оконгание табл.

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с изотоническим раствором натрия хлорида	Проводят при условии значимого повышения АРС в целях диагностики ПГА (подтверждающий тест)	Необходимо находиться в горизонтальном положении за 1 ч до начала утренней 4-часовой инфузии 2 л 0,9% раствора натрия хлорида. Забор утренней крови до начала пробы: активность ренина плазмы, альдостерон, кортизол, калий. Через 4 ч — уровень альдостерона	Диагноз ПГА подтверждается, если концентрация альдостерона в ответ на введение раствора натрия хлорида более 10 нг/мл. При значениях менее 5 нг/мл ПГА исключается
Селективный венозный забор крови из надпочечниковых вен с определением градиента альдостерона	Проводят при подтвержденном в пробе с 0,9% натрия хлорида ПГА в сочетании с объемным образованием в одном или обоих надпочечниках. Цель — дифференциальная диагностика альдостеромы, идиопатического гиперальдостеронизма, гормонально-неактивных образований надпочечника	В крови обеих надпочечниковых вен определяют уровень альдостерона (исследование требует высокой квалификации и опыта специалиста по эндоваскулярным манипуляциям)	О латерализации (одностороннем поражении) свидетельствует в 2–4 раза больший уровень альдостерона с одной из сторон. Чувствительность — 95%, специфичность — 100%

Диагностика нарушений углеводного обмена

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Пероральный глюкозотолерант-ный тест (ПГТТ)	Показания: сомнительные значения уровня глюкозы в крови, гликирован-ного гемоглобина (HbA1c) и наличие факторов риска развития СД. Цель - диагностика нарушений углеводного обмена (СД и преддиабета)	Неограниченный рацион питания в течение 3 дней до проведения пробы (не менее 150 г углеводов в сутки). Утром натощак (после 8-часового ночного голодания) определяется уровень глюкозы в плазме венозной крови. Затем в течение 5 мин пациент выпивает 75 г безводной глюкозы (или 82,5 г декстрозы моногидрата), растворенной в 250-300 мл воды. Через 2 ч - повторное определение уровня глюкозы в плазме венозной крови. Во время проведения пробы - умеренная физическая активность, категорический отказ от курения	Показатели глюкозы крови через 2 ч после теста >7,8 ммоль/л, но менее 11,0 ммоль/л соответствуют НТГ. Уровень глюкозы крови >11,0 ммоль/л подтверждает диагноз СД

Диагностика акромегалии

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с глюкоз-ной нагрузкой	Проводят при наличии клинической картины акромегалии и при повышенном уровне	Кровь для определения концентрации СТГ и глюкозы в крови берут натощак и через 2 ч после приема 75 г	Подтверждает диагноз акромегалии отсутствие снижения уровня СТГ (менее 1,0 мг/л при использовании стандартных тест-систем или менее 0,4 мг/л при

	ИФР-1 в целях подтверждения диагноза акромегалии	безводной глюкозы, растворенной в 250-300 мл воды	использовании ультрачувствительных тестов) или его парадоксальное повышение
--	--	---	---

Диагностика инсулиномы

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с трехдневным голоданием	Проводят при наличии характерной клинической симптоматики в целях диагностики инсулиномы	Время начала голодания отмечается со времени последнего приема пищи. Допустимо употребление только воды. Физическая активность – обычная. На протяжении пробы каждые 6 ч проводят забор крови (желательно через катетер, установленный в локтевую вену) на определение содержания глюкозы в крови, инсулина, С-пептида. При снижении уровня глюкозы в крови менее 3 ммоль/л интервал заборов крови сокращают до 30-60 мин. Голодание прекращают в том случае, если уровень глюкозы в крови снижается менее 2,5 ммоль/л и при этом имеются симптомы гипогликемии , которые в дальнейшем купируются внутривенным введением декстрозы (Глюкозы*)	Диагноз подтверждается при выявлении гипогликемии и высокой концентрации иммунореактивного инсулина. Если у пациента в течение 72 ч отсутствуют симптомы гипогликемии и нет достоверного снижения уровня глюкозы, пробу прекращают и ее результат расценивают как отрицательный

Диагностика хронической надпочечниковой недостаточности

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с инсули-новой гипогликемией	Проводят при наличии характерной клинической симптоматики и/ или перенесенном	Утром натощак - установка катетера, через который дважды (с интервалом 15 мин) проводят забор	Вторичный гипо-кортицизм может быть исключен, если уровень кортизола на

Оконгание табл.

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
	вмешательстве в области гипофиза для выявления вторичной над-почечниковой недостаточности (НН) (является «золотым стандартом»). Проба противопоказана при декомпен-сированных сердечно-сосудистых заболеваниях	крови на свободный кортизол и АКТГ, после чего вводят инсулин короткого действия (ИКД) из расчета 0,1-0,2 ЕД/кг массы тела до достижения гипогликемии. На фоне клинически выраженной гипогликемии (или при уровне глюкозы в крови <2,2 ммоль/л) проводят забор крови на АКТГ и кортизол	фоне развития гипогликемии более 500 нмоль/л
Проба с тетрако-зактидом (Синак-тенон депо*)	Проводят при наличии клинических признаков первичного гипокортицизма для его подтверждения («золотой стандарт» диагностики)	Стандартный вариант. В 8:00-9:00 - забор крови на кортизол в плазме, после чего внутривенно вводят 1-24 АКТГ (тетра-козактид) в дозе 250 мкг и через 60 мин оценивают уровень кортизола в крови. Альтернативным вариантом является введение тетра-козактида в дозе 250-1000 мкг глубоко внутримышечно в 22:00. При этом забор крови на кор-тизол осуществляют через 8-12 ч	Первичный гипо-кортицизм может быть исключен, если уровень кортизола после стимуляции более 500 нмоль/л

Диагностика несахарного диабета

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с сухоядением	Проводят при наличии характерной клинической симптоматики в целях диагностики несахарного диабета (НД)	Пробу проводят только в дневное время, начиная с 08:00 утра. Перед началом пробы больной опустошает мочевой пузырь, собирая порцию мочи для определения ее объема и относительной плотности; проводят контрольное взвешивание и установку катетера в локтевую вену. В течение последующих 8-12 ч ограничивают прием пищи. Каждые 1-2 ч измеряют массу тела больного, АД, определяют содержание натрия в сыворотке крови (или осмоляльность плазмы крови), объем и удельный вес мочи (или осмоляльность мочи)	Диагноз подтверждается при сохранении осмо-ляльности мочи (менее 300 мОсм/ кг) и/или повышении осмоляльности сыворотки крови (более 300 мОсм/ кг). Также при НД в тесте не происходит повышения относительной плотности мочи и происходит снижение массы тела

Диагностика медуллярного рака щитовидной железы

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с кальция глюконатом	Показание - наличие опухоли щитовидной железы и умеренно повышенного базального уровня кальцитонина (< 100 пг/дл).	После забора крови из вены с целью определения уровня базального кальцитонина внутривенно болюсно вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При массе тела пациента более 70 кг вводят 20 мл 10% раствора	Повышение уровня кальци-тонина >100 пг/мл, является

	Цель-для исключения/ подтверждения медуллярного рака щитовидной железы	глюконата кальция. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 5 мин после введения раствора	подозрительным на наличие медуллярного рака щитовидной железы
--	--	--	---

Диагностика первичного и вторичного гипогонадизма

Диагностический тест	Показания и цель	Методика проведения	Интерпретация
Проба с гона- дотропином хорионическим	Показания: при наличии клинической картины гипогонадизма, низком уровне тестостерона в крови (менее 10 нмоль/л)	Пациенту однократно вводят 2500-5000 ЕД гонадотропина хорионического. Концентрацию тестостерона определяют до введения гонадотропина хорионического и через 72 ч после введения	При первичном гипо-гонадизме концентрация тестостерона в крови не повышается в ответ на стимуляцию. В норме и при вторичном гипогонадизме в ответ на введение гонадотропина хори-онического концентрация тестостерона значительно повышается (более 50% исходного)
Проба с кломи-феном	Диагностика вторичного гипогонадизма	Кломифен назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней. Концентрацию ЛГ и ФСГ определяют исходно и на следующий день после последнего приема	В норме кломи-фен стимулирует секрецию ЛГ и ФСГ. При вторичном гипогонадизме, вызванном поражением гипофиза, адекватного выброса ЛГ и ФСГ не происходит

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики

1.3. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА

А.А. Колодкина

Наследственные болезни в эндокринологии

Хромосомные болезни - наследственные заболевания, обусловленные изменением числа или структуры хромосом.

Синдром Дауна - трисомия по хромосоме 21.

Синдром Клайнфельтера - полисомия по хромосоме X у лиц мужского пола (47,XXY; 48,XXXY; 48,XXYY; 49,XXXXY; 49,XXXYY).

Синдром Тернера - в основе заболевания лежит патологический набор хромосом (45 хромосом). Половые хромосомы представлены одной X-хромосомой (X0). У больных с мозаицизмом встречаются клоны клеток, содержащих две X-хромосомы (45,X/46,XX), X- и Y-хромосомы (45,X/46,XY), либо клоны с полисомией X-хромосомы (например, 45,X/47,XXX).

Варианты aberrаций X-хромосомы: делеция короткого или длинного плеча [46,X (delXp-) или 46,X (delXq-) соответственно], изо-хромосома по длинному [i (Xq)] или по короткому [i (Xp)] плечу, кольцевая X-хромосома [46,X, r (X)]. Также эндокринные нарушения могут выявляться при хромосомных перестройках (транслокации, делеции, инверсии, изохромосо-мии, возникновении кольцевых хромосом).

Моногенные заболевания эндокринной системы

На данный момент известно множество эндокринных заболеваний, ассоциированных с дефектом в одном гене (моногенные формы).

В таблицах представлены гены, ответственные за развитие различных форм эндокринопатий (табл. 1.1-1.12).

Таблица 1.1. Врожденная дисфункция коры надпочечников

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
STAR	Липоидная гиперплазия надпочечников	8p11.2	STARD1	600617
CYP11A1	Дефицит 20-, 22-десмолазы	15q23-q24	CYP11A, CYPXIA1, P450SCC	118485
CYP17	Дефицит 17-ги- дроксилазы/17-20- лиазы	10q24.3	RP11-753C18.1, CPT7, CYP17, P450C17, S17AH	609300
HSD3B2	Дефицит 3 α -гидрокси-с тероид-дегидрогеназы	1p13.1	RP5-871G17.2, HSD3B, HSDB, SDR11E2	613890
CYP21	Дефицит 21-ги-дроксилазы	6p21.3	DADB-112B14.10-001, CA21H, CAH1, CPS1, CYP21, CYP21B, P450c21B	613815
CYP11B1	Дефицит 11 β -гидроксилазы	8q21	CPN1, CYP11B, FHI, P450C11	610613
POR	Дефицит оксидоре-дуктазы	7q11.2	CPR, CYPOR, P450R	124015

Таблица 1.2. Наследственные формы хронической надпочечниковой недостаточности

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
MC2R1	Изолированный дефицит глюкокор-тикоидов	18p11.21	ACTHR	607397

Оконгание табл. 1.2

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
MRAP	Изолированный дефицит глюкокор-тикоидов	21q22.11	B27, C21orf61, FALP, FGD2, GCCD2	609196
MCM4	Изолированный дефицит глюкокор-тикоидов	8q11.21	CDC21, CDC54, NKCD, NKGCD, P1- CDC21, hCdc21	602638
NNT	Изолированный дефицит глюкокор-тикоидов	5p12	GCCD4	607878
TXNRD2	Изолированный дефицит глюкокор-тикоидов	22q11.21	SELZ, TR, TR-BETA, TP3, TRXR2	606448
DAX1	HH, гипогонадотроп-ный гипогонадизм	Xp21.2	AHC, AHCH, AHX, DAX-1, DAX1, DSS,	300473

			GTD, HHG, NROB1, SRXY2	
AAAS	Ахалазия, недостаточность коры надпочечников, алакримия	12q13.13	GL003, AAAb, ADRACALA, ADRACALIN, ALADIN, AAAS	605378
ALD	Адренолейко-дистрофия	Xq28	ABC42, ALDP, AMN	300371
DHCR7	Синдром Смита-Лемли-Опица	11q13.4	-	602858
POMC	Недостаточность глюкокортикоидов, ожирение, высоко-рослость, рыжий цвет волос	2p23	CLIP, LPH, MSH, NPP	176830

Таблица 1.3. Аутоиммунный полигландулярный синдром

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
AIRE	АПС, тип 1	21q22.3	AIRE1, APECED, APS1, APSI, PGA1	607358

Таблица 1.4. Наследственные опухоли эндокринной системы

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
MEN1	Множественные эндокринные не-оплазии (МЭН)	11q13.1	MEA1, SCG2, MENIN	613733

Окончание табл. 1.4

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
RET	МЭН	10q11.21	CDHF12, CDHR16, HSCR1, MEN2A, MEN2B, MTC1, PTC-ELE1, RET51, RET	164761
MEN4	МЭН, тип 4. Аденома гипофиза	12p13.1	CDKN1B	600778
VHL	Синдром Гиппе-ля-Линдау, ФХЦ, параганглиома (ПГ)	3p25.3	HRCA1, RCA11, pVHL, VHL	608537
SDHB	ФХЦ, ПГ	1p36.13	CWS2, IP, PGL4, SDH, SDH1, SDH2, SDHIP	185470
SDHD	ФХЦ, ПГ, карци-ноидные опухоли кишечника	11q23.1	CBT1, CII-4, CWS3, PGL, PGL1, QPs3, SDH4, cybS	602690
SDHC	ПГ, ФХЦ	1q23.3	CYB560, CYBL, PGL3, QPS1, SDH3	602413
NF1	Нейрофиброматоз 1-го типа, ФХЦ	17q11.2	NFNS, VRNF, WSS	613113
AIP	Аденома гипофиза	11q13.2	ARA9, FKBP16, FKBP37, SMTPHN, XAP-2, XAP2	605555
PRKAR1A	Первичная пигментная узловая надпочечниковая дисплазия, миксо-ма, карцинома ЦЖ	17q24.2	ACRDYS1, ADOHR, CAR, CNC, CNC1, PKR1, PPNAD1, PRKAR1, TSE1	160980
DICER	Образования гипофиза, раб-домиосаркома, пневмобластома, поликистоз легких и почек, многоузловой зоб	14q32.13	DCR1, Dicer, Dicer1e, HERNA, MNG1, RMSE2	606241
PDE11A	Макроузловая пигментная надпочеч-никовая дисплазия	2q31.2	PPNAD2	604961
PDE8B	Первичная пигментная узловая надпочечниковая дисплазия	5q13.3	PIG22, ADSD, PPNAD3	603390

Таблица 1.5. Моногенные формы несахарного диабета

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
AVP	Нейрогипофизарный НД	20p13	ADH, ARVP-NPII, AVRP, VP, AVP	192340
AQP2	Нефрогенный НД	12q13.12	AQP-CD, WCH-CD	107777
AVPR2	Нефрогенный НД	Xq28	ADHR, DI1, DIR, DIR3, NDI, V2R	300538

Таблица 1.6. Нарушение фосфорно-кальциевого обмена

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
ALPL	Гипофосфатазия	1p36.12	AP-TNAP, APTNAP, HOPS, TNAP, TNSALP	171760
GALNT3	Кальциноз, семейная гиперфосфатемия	2q24-q31	GalNAc-T ₃ , HFTC, HHS	601756
ATP6V1B1	Ацидоз дистальных почечных канальцев, нейросенсорная глухота	2p13	ATP6B1, RTA1B, VATB, VMA2, VPP3	192132
PTHR1	Метафизарная хондро-дисплазия,тип Янсена	3p22-p21.1	PFE, PTHR, PTHR1	168468
CASR	Гиперкальциурия, гиперкальциемия. Гипокальциемия, синдром Бартера (активирующая мутация / инактивирующая мутация)	3q21.1	CAR, EIG8, FHH, FIH, GPRC2A, HHC, HHC1, HYPOC1, NSHPT, PCAR1	601199
SLC2A2	Синдром Фанкони-Би-келя	3q26.2-q27	GLUT2	138160
DMP1	Гипофосфате мический рахит	4q21	ARHP, ARHR, DMP-1	600980
SLC34A1	Нефролитиаз, остеопороз, гипофосфатемия	5q35.3	FRTS2, NAPI-3, NPHLOP1, NPT2, NPTIIa, SLC11, SLC17A	182309
ENPP1	Гипофосфате мический рахит, аутосомно-ре-цессивный	6q22-q23	ARHR2, COLED,	173355

			M6S1, NPP1, NPPS, PC-1, PCA1, PDNP1	
ATP6V0A4	Ацидоз дистальных почечных канальцев	7q34	RDRTA2, RTADR, Stv1, Vph1, VPP2	

Раздел I. Методы диагностики Глава 1. Лабораторные методы диагностики
Продолжение табл. 1.6

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
SLC34A3	Гипофосфатемический рахит с гиперкальци-урией	9q34.3	HNHRH, NPTIIc	609826
CYP2R1	Рахит, нарушение гидроксилирования 25-гидроксивитамина D в конечный гормон, 1α, 25-дигидроксивита-мин D3	11p15.2		608713
FGF23	Гипофосфатемический рахит, аутомно-до-минантный/кальциноз, гиперфосфатемия, опухольнду цированная остеомалация	12p13	UNQ3027/ PRO9828, ADHR, FGFN, HPDR2, HYPF, PHPTC	605308
VDR	Рахит витамин D-резистентный, тип IIA	12q12-q14	NR111, PPP1R163	601769
CYP27B1	Витамин D-зависимый рахит, тип I	12q14.1	CP2B, CYP1, CYP1alpha, CYP27B, P450c1, PDDR, VDD1, VDDR, VDDR1, VDR	609506
KL	Кальциноз, гиперфос-фатемия	13q12	-	604824
CYP24A1	Гиперкальциемия, инфантильная	20q13.2-q13.3	CP24, CYP24, HCAI, P450-CC24	126065
PHEX	Гипофосфатемический рахит, X-сцепленный доминантный	Xp22.2-p22.1	HPDR, HPDR1, HYP, HYP1, LXHR, PEX, XLH	300550
CLCN5	Гипофосфатемический рахит, нефролитиаз, протеинурия	Xp11.23-p11.22	CLC5, CLCK2, CIC-5, DENTS, NPHL1, NPHL2, XLRH, XRN, hCIC-K2	300008
GNAS	Псевдогипопаратиреоз типов 1a, 1b, 1c. Гетеротопическая оссификация	20q13.2-q13.3	AHO, C20orf451, GPSA, GSA, GSP, NESP, PHP1A, PHP1B, PHP1C, POH, GNAS	139320

Оконгание табл. 1.6

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
SLC9A3R1	Нефролитиаз, остеопо-роз, гипофосфатемия	17q25.1	EBP50, NHERF, NHERF-1, NHERF1, NPHLOP2	604990
AP2S1	Семейная гипокальци-урическая гиперкальци-емия, тип 3	19q13.32	AP17, CLAPS2, FBH3, FBHOk, HHC3	602242
LRP5	Синдром остеопо-роз - псевдоглиома, остеосклероз	11q13.4	BMND1, EVR4, HBM, LR3, OPS, OPTA1, VBCH2	603506
CLCNKB	Синдром Барттера, тип 3	1p36	RP11-5P18.8, CLCKB, CIC-K2, CIC-Kb	602023

Таблица 1.7. Моногенные формы сахарного диабета и врожденного гиперин-сулинизма

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
HNF4A	СД взрослого типа у молодых (Maturity On set Diabetes of the Young - MODY), тип 1, СД инсулиннезависи-мый	20q13.12	RP5-1013A22.1, HNF4, HNF4a7, HNF4a8, HNF4a9, HNF4alpha, MODY, MODY1, NR2A1, NR2A21, TCF, TCF14	600281
GCK	MODY, тип 2, гестаци-онный СД/врожденный гиперинсулинизм	7p13	FGQTL3, GK, GLK, HHF3, HK4, HKIV, HXKP, LGLK, MODY2	138079
HNF1A	MODY, тип 3	12q24.31	HNF-1A, HNF1, IDDM20, LFB1, MODY3, TCF-1, TCF1	142410
PDX1	MODY, тип 4	11p13	GSF, IDX-1, IPF1, IUF1, MODY4, PAGEN1, PDX1, STF-1	600733

Продолжение табл. 1.7

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
HNF1B	MODY, тип 5, полики-стоз почек	17q12	FJHN, HNF-1B, HNF1beta, HNF2, HPC11, LF-B3, LFB3, MODY5, TCF-2, TCF2, VHNF1	189907
NEUROD1	MODY, тип 6	2q31.3	BETA2, BHF-1, MODY6, NEUROD, bHLHa3	601724

KLF11	MODY, тип 7	2p25.1	FKLF, FKLF1, MODY7, TIEG2, Tieq3	603301
INS	MODY, тип 10/гипер-проинсулинемия	11p15.5	IDDM1, IDDM2, ILPR, IRDN, MODY10	176730
CEL	MODY, тип 8	9q34.2	BAL, BSDL, BSSL, CEase, FAP, FAPP, LIPA, MODY8, CEL	114840
PAX4	MODY, тип 9	7q32.1	KPD, MODY9	167413
BLK	MODY, тип 11	8p23.1	MODY11	191305
INSR	Лепреуанизм, СД инсулинорезис-тентный/ гиперинсулине-мические гипогликемии 5	19p13.2	CD220, HHF5	147670
GLIS3	Неонатальный диабет с врожденным гипотиреозом	9p24.2	ZNF515	610192
KCNJ11	Неонатальный диабет/ врожденный гиперин-сулинизм	11p15.1	BIR, HHF2, IKATP, KIR6.2, PHHI, TNDM3	600937
ABCC8	Неонатальный диабет (перманентный или транзиторный)/врож-денный гиперинсули-низм	11p15.1	ABC36, HHF1, HI, HRINS, MRP8, PHHI, SUR, SUR1, SUR1delta2, TNDM2	600509
AKT2	СД/гипоинсулинеми-ческие гипогликемии с гемигипертрофией	19q13.2	HHGH, PKBB, PKBBETA, PRKB, RAC-BETA	164731

Оконгание табл. 1.7

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
GCGR	Инсулиннезависимый СД	17q25.3	GGR, GL-R	138033
EIF2AK3	Синдром Уолкотта-Раллисона (раннее начало диабета, эпи-физарная дисплазия)	2p11.2	PEK, PERK	604032
FOXP3	Иммунодисрегуляция, полиэндокринопатия и энтеропатия. СД	Xp11.23	JM2, AIID, DIETER, IPEX, PIDX, XPID	300292
GLUD1	Синдром гиперинсули-низма - гипераммо-ниемии	10q23.2	GDH, GDH1, GLUD	138130
PTF1A	Агенезия поджелудочной железы	10p12.2	PACA, PAGEN2, PTF1-p48, bHLHa29	607194
RFX6	Синдром Митчелла-Райли, неонатальный диабет, гипоплазия поджелудочной железы, агенезия кишечника, гипоплазия желчевыводящих путей	6q22.1	RP5-955L16.1, MTCHRS, MTFS, RFXDC1, dJ955L16.1	612659
SLC16A1	Семейная гиперинсули-немическая гипогликемия	1p13.2	RP4-580L15.1, HHF7, MCT, MCT1	600682
WFS1	Синдром Вольфрама	4p16.1	CTRCT41, WFRS, WFS, WFSL	606201
ZFP57	СД, транзиторный не-онатальный диабет	6p22.1	DADB-25P22.4, C6orf40, TNDM1, ZNF698, bA145L22, bA145L22.2	612191
USP2	Транзиторные гипогликемии, мягкое течение	11q23.3	UBP41	604725

Примечание. Заболевания с противоположной клинической картиной (активирующие/инактивирующие мутации) разделены косой чертой.

Таблица 1.8. Врожденный гипотиреоз

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
TSHB	Изолированный дефицит ТТГ	1p13	TSH-B, TSH-BETA	185540
CSX1	Врожденный гипотиреоз, тяжелые пороки сердца	5q34	CHNG5, CSX, CSX1, HLHS2, NKX2.5, NKX2E, NKX4-1, VSD3	600584
SLC26A4	Синдром Пендреда	7q31	DFNB4, EVA, PDS, TDH2B	605646
TRHR	Резистентность к тиреотропин-рилизинг-гормону	8q23.1	TRH-R	188545
GLIS3	Врожденный гипотиреоз и неонатальный СД	9p24.2	ZNF515	610192
NKX2-1	Хореотетоз, гипотиреоз, респираторный дистресс-синдром новорожденных	14q13.3	BCH, BHC, NK-2, NKX2.1, NKX2A, T/EBP, TEBP, TITF1, TTF-1, TTF1	600635
IGSF1	Врожденный гипотиреоз, макроорхизм	Xq25	RP11-689E9.1, CHTE, IGCD1, IGDC1, INHBP, PGSF2, p120	300137
THRA1	Дефект А-рецептора к Тз, задержка умственного развития	17q21.1	AR7, CHNG6, EAR7, ERB-T-1, ERBA, ERBA1, NR1A11, THRA2, c-ERBA-1, THRA	190120

Таблица 1.9. Гипогонадотропный гипогонадизм

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
HH13	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	1q32.1	KISS1, HH13	603286
HS6ST	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	2q14.3	HS6ST1, HS6ST, HH15	604846

IL17RD	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	3p14.3	IL17RD, SEF, HH18	606807
--------	---	--------	-------------------	--------

Продолжение табл. 1.9

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
KAL4	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	3p13	PROK2, PK2, BV8, HH4	607002
GNRHR	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	4q13.2	GNRHR, LHRHR, HH7	138850
TACR3	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	4q24	NK3R, HH11	162332
SPRY4	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	5q31.3	HH17	607984
SEMA3A	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	7q21.11	SEMA3, COL11, HH16	603961
FGF17	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8p21.3	HH20	603725
GNRH1	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8p21.2	LNRH, HH12	152760
FGFR1	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8p11.23-p11.22	FLT2, OGD, KAL2, HH2, HRTFDS	136350
CHD7	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	8q12.1-q12.2	IS3, HH5	608892
NSMF	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	9q34.3	NELF, HH9	608137
FGF8	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	10q24.32	HH6	600483
WDR11	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	10q26.12	DR11, KIAA1351, BRWD2, HH14	606417
TAC3	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	12q13.3	NKNB, HH10	162330

Оконгание табл. 1.9

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
DUSP6	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	12q21.33	MKP3, PYST1, HH19	602748
KISS1R	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	19p13.3	GPR54, HH8, CPPB1	604161
PROKR2	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	20p12.3	PKR2, GPR73L1, HH3	607123
FLRT3	Гипогонадотропный гипогонадизм, возможно сочетание с аносмией	20p12.1	HH21	604808
KAL1	Гипогонадотропный гипогонадизм, часто сочетается с аносмией	Xp22.31	KMS, ADMLX, HH1	300836
POLR3B	Лейкодистрофия, олиго-донтия, гипогонадотроп-ный гипогонадизм	12q23.3	HLD8, IVS17AS	614366
GREAT	Крипторхизм	13q13.1	LGR8, RXEP2	606655
INSL3	Крипторхизм	19p13.11	INSL3	146738
DAX1	Гипогонадотропный гипогонадизм, HH	Xp21.2	NROB1	300473

Таблица 1.10. Наследственные формы дефицита гормонов гипофиза

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
LHX4	Пангипопитуитаризм, аномалия Киари	1q25.2	CPHD4	602146
PAX6	Катаракта, колобома зрительного нерва, гипоплазия гипофиза	11p13	AN, AN2, D11S812E, FVH1, MGDA, WAGR	607108
OTX2	Микрофтальмия, дистрофия сетчатки, дефицит гормонов гипофиза	14q22.3	CPHD6, MCOPS5	600037
ARNT2	Синдром Уэбба-Даттани, пангипопитуитаризм и НД, задержка развития	15q25.1	ARNT2, WEDAS	606036
GH1	Изолированный дефицит гормона роста	17q23.3	GHN, IGHD1B	139250

Окончание табл. 1.10

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
GLI2	Синдром Паллистера-Холла,пангипопитуита-ризм, НД, заячья губа, множественные стигмы дисэмбриогенеза	2q14.2	HPE9, PHS2, THP1, THP2	165230
GHRH	Изолированный дефицит гормона роста	20q11.23	GHRH, GHRF	139190
HESX1	Дефицит гормонов гипофиза, септооптическая дисплазия	3p14.3	RPX, CPHD5	601502
POU1F1	Дефицит гормонов гипофиза	3p11.2	PIT1, CPHD1	173110
GHSR	Нечувствительность к гормону роста	3q26.31	-	601898
SOX2	Гипоплазия передней доли гипофиза, микро-фальмия, множественные пороки	3q26.33	MCOPS3	
PROP1	Дефицит гормонов гипофиза	5q35.3	CPHD2, PROP-1	601538
GHRHR	Изолированный дефицит гормона роста	7p14.3	GHRFR, GRFR,	139191

			IGHD1B	
SHH	Изолированный дефицит гормона роста, атрезия хоан, один верхний резец	7q36.3	HPE3, HLP3, SMMCI, MCOPCB5	600725
LHX3	Гипоплазия передней доли гипофиза, нейро-сенсорная тугоухость, ограничение ротации шеи	9q34.3	CPHD3, LIM3, M2-LHX3	600557

Таблица 1.11. Синдромальная задержка роста (примордиальная карликовость)

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
ATR	Синдром Секкея 1. Внутриутробная задержка развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия, микрогнатия, птичий нос	3q23	FRP1, MEC1, SCKL, SCKL1	602748
CEP152	Синдром Секкея 5. Внутриутробная задержка развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия, микрогнатия, птичий нос. Задержка умственного развития	15q21.1	KIAA0912, MCPH9, SCKL5	613529
ORC1	Синдром Мейера-Горли-на 1. Задержка внутриутробного развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Микрогнатия. Синдактилия II-IV пальцев. Микропенис. Снижение слуха	1p32.3	ORC1L	601902
ORC4	Синдром Мейера-Горли-на 2. Задержка внутриутробного развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Долихоцефалия. Микрогнатия. Суженный слуховой проход	2q23.1	HsORC4, Orc4p	603056
ORC6	Синдром Мейера-Горли-на 3. Задержка внутриутробного развития. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Треугольное лицо. Микро-гнатия. Гипоплазия ушных раковин. Гипоспадия. Гипертрофия клитора	16q11.2	ORC6L	613803
CDT1	Синдром Мейера-Гор-лина 4	16q24.3	DUP, RIS2	614366

Окончание табл. 1.11

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
CDC6	Синдром Мейера-Гор-лина 5	17q21.2	CDC18L	606655
PCNT	Примордиальный нанизм, тип II. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Остеодисплазия. Большой нос. Гипоплазия эмали	21q22.3	KEN, PCN, PCNTB, SCKL4	146738
IGF1R	Резистентность к ИФР. Выраженная задержка роста. Микроцефалия. Дисморфия лицевого скелета. Мясистая нижняя губа	15q26.3	CD221, IGFIR, IGFIR, JTK13, MGC18216	147370
CUL7	З-М синдром. Задержка внутриутробного развития. Постнатальная задержка роста. Долихоцефалия. Гиперлордоз, выступающие пятки	6p21.1	dJ20C7.5	609577

Таблица 1.12. Нарушение формирования пола (НФП) 46,XY

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
AR	Синдром резистентности к андрогенам	Xq12	NR3C4, SMAX1	313700
MAMLD1	X-сцепленная гипоспадия	Xq28	CXorf6, F18, HYP2	300120
HYSP3	Гипоспадия	7q32.2-q36.1	-	146450
HYSP4	X-сцепленная гипоспадия	Xp11.22	-	300856
SRD5A2	Дефицит 5α-редуктазы 2-го типа	2p23.1	-	607306
AMHR2	Синдром персистиру-ющих мюллеровых протоков, тип II	12q13.13	MISR2, MISRII	600956
AMH	Синдром персистиру-ющих мюллеровых протоков, тип I	19p13.3	MIS	600957

Продолжение табл. 1.12

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
NR5A1	НФП 46,XY	9q33.3	FTZF1, FTZ1, SF1, AD4BP, POF7, SRXY3, SPGF8	184757
POR	Антли-Бикслер-подобный синдром, аномалии строения половых органов, нарушение стероидогенеза	7q11.23	CPR, CYPOR,	124015
CYP17A1	Изолированный дефицит 17-, 20-лиазы	10q24.32	CYP17, P450C17	609300
LHCGR	Гипоплазия клеток Лейдига, псевдогермафродитизм	2p16.3	LCGR, LGR2, LHR, ULG5	152790
CYP11A1	Дефицит 20-, 22-десмо-лазы, НН, НФП 46,XY, гипергонадотропный гипогонадизм	15q24.1	CYP11A	118485
HSD17B3	НФП 46,XY	9q22.32	SDR12C2	605573
STAR	Липоидная гиперплазия надпочечников	8p11.23	STARD1	600617
HSD3B2	Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, тип II	1p12	SDR11E2	613890
SOX9	Кампомелическая диспла-зия, дисгенезия гонад	17q24.3	CMD1, CMPD1	608160
DHH	Дисгенезия гонад, ней-ропатия	12q13.12	HHG-3, MGC35145	605423
MAP3K1	НФП 46,XY	5q11.2	MEKK1, MEKK,	600982

			SRXY6	
AKR1C2	НФП 46,XY	10p15.1	DDH2, DD2, HAKRD, SRXY8	600450
SRY	Дисгенезия гонад	Yp11.31	TDF, TDY, SRXX1, SRXY1	480000
WT1	Синдром Фрайзера, синдром Дениса-Дра-ша, гломерулосклероз почек, дисгенезия гонад, опухоль Вильмса	11p13	AWT1, WAGR, WIT-2	607102

Окончание табл. 1.12

Ген	Описание	Расположение	Другие обозначения	MIM
ATRX	Задержка психомоторного развития, нарушение строения половых органов, X-сцепленная	Xq21.1	XH2	300032
TSPYL	Дисгенезия гонад	6q22.1	TSPYL1	604714
MID1	Синдром Смита-Лемли-Опица	11q13.4	RNF59, TRIM18	602858
SEMA3E	Синдром CHARGE	7q21.11	coll-5, KIAA0331	608166

Болезни импринтинга

Для болезней **хромосомного импринтинга** характерны одноро-дительская дисомия или наличие двух копий хромосомы либо отцовского, либо материнского происхождения.
Геномный импринтинг - это форма эпигенетической регуляции, при которой экспрессия гена зависит от того, унаследован этот ген от матери или от отца (табл. 1.13, 1.14).

Таблица 1.13. Выборочные нарушения геномного импринтинга

Нарушение	Ген	Локализация	Затронутый ген (гены)
Синдром Прадера-Вил-ли	Делеция критического района, находящегося в отцовской хромосоме 15	15q11.2-q13	
Синдром Беквитта-Ви-демана	Частичная три-сомия отцовской хромосомы 11 или сбалансированная транслокация с точками разрывов в материнской хромосоме 11	11p15.5	ICF2, CDKN7C
Транслокации, точечные мутации			
Синдром Сильвера-Рас-села	Однородительская дисомия по короткому плечу материнской хромосомы 7	7p11.2	GRB10

Окончание табл. 1.13

Нарушение	Ген	Локализация	Затронутый ген (гены)
Нейрофиброматоз Реклингаузена (тип 2)	Мутация в гене SCH (22q12), наследуется по материнской линии	22q12	SCH
Транзиторный неона-тальный диабет	Изодисомия по длинному плечу отцовской хромосомы 6	6q23-q24	
Псевдогипопаратиреоз, тип 1a	Дефект наследуется по материнской линии	20q13.32	GNAS
Псевдопсевдогипопа-ратиреоз	Дефект наследуется от отца	20q13.32	GNAS

Таблица 1.14. Информационные ресурсы

Национальный центр информации по биотехнологии (NCBI)	Доступ к базам данных по геному PubMed. Связь с образовательными интерактивными ресурсами. Информация для использования баз данных по геному	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/
Менделевское наследование у человека (OMIM)	Каталог генетических заболеваний человека	http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

2.1. ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ (ДЕНСИТОМЕТРИЯ) КОСТНОЙ ТКАНИ

Т.О. Чернова

Синоним

Денситометрия костной ткани.

Обоснование

В настоящее время метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual energy X-ray Absorptiometry - DXA) является единственным рекомендуемым ВОЗ методом диагностики остеопороза. Классификация остеопороза была принята и одобрена ВОЗ в 1994 г. и с того времени практически не изменилась. ВОЗ разработала критерии, основывающиеся на данных минеральной плотности кости (МПК) в любой точке (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Стадии снижения плотности костной ткани (ВОЗ, 1994)

Стадия	Плотность костной ткани по Т-критерию в ЕД SD по данным DXA
Нормальная костная плотность	≥1,0
Остеопения (низкая костная плотность)	От -1,0 до -2,5
Остеопороз	≤2,5
Тяжелый остеопороз	≤2,5 + переломы костей

Международное общество клинической денситометрии проводит конференции по разработке официальных положений (с внесением правок каждые два года) с целью сделать их полезными для клинической практики. Отметим, что в данной статье приводятся только данные о проведении DXA у взрослых; у детей существуют иные критерии диагностики.

Цель
Оценка МПК. **Показания**
Показания к проведению оценки МПК в соответствии с последней редакций официальных рекомендаций Международного общества клинической денситометрии (2015).

- Возраст 65 лет и старше.
 - Женщины в постменопаузе моложе 65 лет с факторами риска низкой костной массы, такими как:
 - ◊ низкая масса тела;
 - ◊ переломы в анамнезе;
 - ◊ прием препаратов, приводящих к снижению костной массы; ◊ заболевания или состояния, ассоциирующиеся со снижением костной массы.
 - В перименопаузе с клиническими факторами риска переломов, такими как:
 - ◊ низкая масса тела;
 - ◊ переломы в анамнезе;
 - ◊ прием препаратов, приводящих к снижению костной массы.
 - Мужчины в возрасте 70 лет и старше.
 - Мужчины моложе 70 лет с факторами риска низкой костной массы, такими как:
 - ◊ низкая масса тела;
- Глава 2. Инструментальные методы диагностики
- ◊ переломы в анамнезе;
 - ◊ прием препаратов, приводящих к снижению костной массы;
 - ◊ заболевания или состояния, ассоциирующиеся со снижением костной массы.
 - Взрослые с переломами костей в анамнезе.
 - Взрослые с заболеваниями или состояниями, ассоциирующимися со снижением костной массы, костными потерями.
 - Взрослые, принимающие медикаментозные препараты, терапия которыми сопровождается снижением костной массы или костными потерями.
 - Взрослые, у которых рассматривается вопрос об определенной фармакотерапии.
 - Взрослые, у которых проводится терапия для мониторинга ее эффектов.
 - Взрослые, у которых не проводится терапия, но у которых выявление снижения костной массы может привести к назначению терапии.
 - Женщины, приостановившие заместительную терапию эстрогенами, должны рассматриваться в качестве кандидатов для оценки плотности костной ткани в соответствии с показаниями, приведенными выше.

Противопоказания

Относительное противопоказание - прием бария сульфата в течение последних 2 мес¹, введение рентгеноконтрастных препаратов в течение последних 2 нед².

Подготовка

Не требуется.

Методика

- В соответствии с международным стандартом (по версии ВОЗ) диагноз остеопороза основывают на показателях Т-критерия в диапазоне -2,5 стандартных отклонения или менее в области шейки бедра.
 - Референтным стандартом, на основании которого рассчитываются Т-критерии, служат показатели у женщин европеоидной расы в возрасте 20-29 лет при сравнении с базой данных Национального исследования по оценке здоровья и питания III.
 - Диагноз остеопороза можно устанавливать у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше, если Т-критерий в поясничных позвонках, общем показателе, проксимальных отделах бедренных костей или в области шейки бедра составляет -2,5 SD или менее.
- Глава 2. Инструментальные методы диагностики
- В определенных обстоятельствах можно проводить диагностику с использованием 33% лучевой кости (то есть 1/3 лучевой кости).
 - Точки скелета для проведения измерений.
 - Определяют МПК в передне-задней проекции в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедренных костей у всех пациентов.
 - Показания к исследованию костей предплечья:
 - ◊ невозможность измерения или интерпретации данных по проксимальным отделам бедренных костей и поясничному отделу позвоночника;
 - ◊ гиперпаратиреоз (первичный, вторичный или третичный);
 - ◊ выраженное ожирение (масса тела более 130 кг, что является весовым пределом для денситометрического стола; на некоторых аппаратах предельной массой тела для измерения является 200 кг).

Интерпретация

С учетом имеющегося клинического опыта можно описывать изменения во всех областях, а диагностику проводить по общему пока-

¹ Другие регионы интереса в проксимальных отделах бедренных костей, включая области Варда, большого вертела, не должны использоваться для диагностики.

² Сроки выведения контрастных агентов варьируют и определяются основным заболеванием пациента. зательно для проксимальных отделов бедренных костей и для шейки бедра. Необходимо еще раз подчеркнуть, что окончательный диагноз всегда формулирует лечащий врач на основании большого количества показателей.

Исследование позвоночника

- Рекомендуют проводить оценку МПК в поясничном отделе позвоночника у всех пациентов.
- Желательно проводить оценку по L₁-L₄ для измерения МПК в поясничном отделе позвоночника.
- Необходимо использовать все позвонки, которые доступны для оценки. Нужно исключать позвонки, которые повреждены локальными структурными изменениями или артефактами. Используют оценку по трем или двум позвонкам.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- Нельзя проводить диагностику по показателям МПК с оценкой только одного позвонка. Если есть только один позвонок, который можно оценивать, диагноз нужно основывать на оценке других областей, которые также можно оценить.
- Анатомически аномальные позвонки нужно исключать из анализа, если:
 - ◊ они действительно аномальные и их оценка невозможна из-за недостаточной разрешающей способности системы;

◊ различий между позвонками больше, чем один Т-критерий (тогда необходимо специально оценить спорный позвонок и прилежащие позвонки).

- Когда позвонок исключают из исследования, используют суммарную оценку по МПК оставшихся позвонков для определения Т-критериев.
- Исследование латеральной проекции поясничных позвонков нельзя использовать для установления диагноза, но можно использовать при мониторинге.

В последние несколько лет появилась новая программа оценки состояния костной решетки, косвенного показателя качества костной ткани, который дополнительно определяется после денситометрии поясничных позвонков и обозначается как трабекулярный костный индекс (ТКИ):

- ТКИ ассоциируется с риском остеопоротических переломов позвонков, бедренных костей и других отделов у женщин в постменопаузе ;
- ТКИ ассоциируется с риском переломов шейки бедра у мужчин старше 50 лет;
- ТКИ ассоциируется с риском остеопоротических переломов у мужчин старше 50 лет;
- ТКИ не должен использоваться как единственное исследование для рекомендаций по терапии в клинической практике;
- ТКИ может использоваться в сочетании с FRAX и МПК для подсчета FRAX-алгоритма оценки вероятности переломов у женщин в постменопаузе и у мужчин старшего возраста;
- ТКИ не рекомендован для мониторинга терапии бисфосфоната-ми у женщин с остеопорозом в постменопаузе;

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- ТКИ ассоциируется с риском низкотравматичных остеопороти-ческих переломов у женщин с СД 2-го типа в постменопаузе.

Исследование проксимальных отделов бедренных костей

- Рекомендуют проводить оценку МПК в проксимальных отделах бедренных костей у всех пациентов. Для этого используются показатели МПК шейки бедра или общего показателя для проксимальных отделов бедренных костей, их оценивают по самому низкому показателю.
- Показатели МПК могут быть определены в любой из бедренных костей.
- В настоящее время недостаточно данных, чтобы определить, можно ли использовать общий показатель при одновременной оценке двух бедренных костей для диагностики.
- Для мониторинга можно использовать оценку по показателю шейки бедра, но предпочтительнее оценка по общему показателю.

На основании данных клинической практики мы считаем, что в заключении нужно указывать, есть ли изменения в области Варда и области большого вертела. Также можно отметить, что, хотя визуальные изображения при денситометрических исследованиях не подходят для рентгенодиагностики, иногда при денситометрии впервые устанавливается предположительный диагноз, требующий дополнительного рентгенологического исследования. Другие области в проксимальных отделах, включая область Варда и область большого вертела, не следует использовать для установления диагноза.

Исследование предплечья

- Используют 33% показатель для костей недоминантного предплечья. Другие области предплечья для оценки не рекомендованы.
- Рекомендовано специально обозначать изменения в ультради-стальных отделах лучевой кости, если они выражены, но не применять для диагностики.

Следует упомянуть, что использование термина «остеопения» сохраняется, но более предпочтительными в настоящее время являются термины «низкая костная масса» или «низкая костная плотность». У людей с низкой костной массой, или низкой костной плотностью, необязателен высокий риск переломов.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Оценка показателей МПК у женщин в постменопаузе и у мужчин в возрасте 50 лет и старше:

- предпочтительнее использовать Т-критерии;
- рекомендовано использовать денситометрическую классификацию по критериям ВОЗ.

Оценка показателей МПК у женщин до наступления менопаузы и у мужчин моложе 50 лет:

- предпочтительнее использовать Z-, а не Т-критерии;
- как критерий, который «ниже ожидаемых показателей для возраста», описывают Z-критерий, равный -2,0 или менее; Z-критерий выше -2,0 находится «в пределах ожидаемых показателей для возраста».

Остеопороз не может быть диагностирован у мужчин моложе 50 лет на основании абсолютных показателей МПК. Критерии диагностики остеопороза ВОЗ могут использоваться у женщин в перименопаузе.

Референсная база Z-критериев

Z-критерии должны быть специфическими для каждой популяции там, где есть адекватная база данных сравнения. Для расчета Z-критериев используется расовая принадлежность пациента (с его слов).

Оценка минеральной плотности костной ткани в динамике

- Исследование МПК в динамике может использоваться для определения необходимости начала терапии у нелеченых пациентов, так как значительные потери костной массы могут быть показанием к началу терапии.
- Исследование МПК в динамике может служить монитором ответной реакции на проводимую терапию при выявлении увеличения или стабилизации показателей МПК.
- Исследование МПК может помочь в выявлении людей без ответной реакции на проводимую терапию, что позволит своевременно провести переоценку терапии и дополнительные исследования по выявлению вторичных причин развития остеопороза.
- Динамическое исследование должно быть проведено, когда ожидаемые изменения показателей МПК равны или превышают наименьшие значимые изменения.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- Интервалы между денситометрическими исследованиями определяются в соответствии с клиническим статусом каждого пациента: через год после начала или изменения терапии, при более длительных интервалах - в случае достижения терапевтического эффекта проводимой терапии.
- В случаях быстрой потери костной массы, как при терапии глю-кортикоидами, возможно более частое тестирование.

В настоящее время разработано много дополнительных приложений для оценки точности при интерпретации результатов, разработаны минимальные приемлемые параметры точности при проведении исследований, например,

допустимые параметры наименьшего значимого изменения для каждого измеряемого отдела в отдельности. При необходимости можно детально ознакомиться с методиками в официальных положениях Международного общества клинической денситометрии для взрослых и детей (2015).
Факторы, влияющие на результат
Укладка больных, заболевания и деформации позвоночника, остеофиты, кальцификаты в области позвонков. Оценка невозможна или затруднительна у больных с выраженным сколиозом, компрессионными деформациями позвонков. Осложнения не описаны.

Альтернативные методы
Количественная компьютерная томография (КТ) позвонков, бедра, костей предплечья, магнитно-резонансная томография (МРТ) костей предплечья.

2.2. ДВУХЭНЕРГЕТИЧЕСКАЯ РЕНТГЕНОВСКАЯ АБСОРБЦИОМЕТРИЯ (ДЕНСИТОМЕТРИЯ) «ВСЕ ТЕЛО»
Т.О. Чернова

Синонимы
Количественный анализ состава тела с использованием двухэнергетической рентгеновской денситометрии, денситометрия всего тела.

Обоснование
Оценка количественного состава тела с использованием DXA стала чаще использоваться для клинических и научных целей. Питание, физическая активность и старение оказывают большое влияние на жировую, мышечную и соединительную ткани. Определение количественного состава тела позволяет получить важную информацию для лечения пациентов со многими состояниями, включая нервную анорексию, соматотропную недостаточность, хронические обструктивные заболевания легких, параличи, а также заболевания, способствующие мышечной атрофии [инфекция вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), заболевания печени, сердечная недостаточность, целиакия]. Мониторинг количественного состава тела имеет большое значение для всесторонней оценки состояния пациента.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики
Сканирование всего тела с использованием DXA позволяет проводить точные и воспроизводимые измерения МПК и количественного состава тела, включая оценку массы костных минералов, мышечной и соединительной тканей, процентное количество жировой ткани. Выделяют понятия «тканевое процентное количество жировой ткани» (процентное количество жира во всех тканях, за исключением костной ткани) и «регионарное процентное количество жировой ткани» (процентное количество жира во всех тканях, включая костную ткань). Эти измерения неинвазивные и проводятся быстро. Полученная доза облучения эквивалентна нескольким часам фонового облучения. При количественном анализе состава тела возможна оценка не только всего тела, но и оценка по зонам (туловище, руки, ноги). Также появились новые, косвенные оценки состава тела в андройдном и гиноидном регионах, оценки количества висцеральной жировой ткани, индекс «аппендикулярная мышечная масса/рост²», индекс «жировая масса/рост²», но клиническая значимость этих показателей еще не определена.

Цель
Оценка количественного состава тела.

Показания
Денситометрическое исследование количественного состава тела с региональным анализом может быть показано в следующих ситуациях.
• У ВИЧ-инфицированных пациентов - для оценки распределения жировой ткани при высокоактивной антиретровирусной терапии с риском развития липодистрофий (наиболее часто встречающаяся - приобретенная парциальная липодистрофия).
• У пациентов с ожирением, которым планируется проведение бариатрических операций (или медикаментозная, диетотерапия или назначаются режимы снижения массы тела, при которых предполагается значительное снижение массы тела - свыше 10%) - для оценки изменений мышечной и жировой масс. Однако влияние на конечные клинические исходы остается неясным.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики
• При соматотропной недостаточности, определяя количественный состав тела посредством DXA, можно объективно оценить эффективность лечения гормоном роста во взрослом возрасте. Динамическое наблюдение за количественным составом тела полезно при мониторинге эффектов терапии и оценке адекватности доз гормона роста. Так, увеличение мышечной и значительное уменьшение жировой массы считается наиболее эффективным критерием действенности терапии.
• В эндокринологической практике исследование может быть показано лицам с липодистрофиями (врожденными генерализованными липодистрофиями, приобретенными генерализованными дистрофиями, семейными парциальными липодистрофиями и приобретенными парциальными липодистрофиями), при липо-атрофическом диабете.
• У пациентов с мышечной слабостью или низкой физической активностью для оценки количественного состава тела. Влияние на клинические исходы также не определено.
• При нарушениях пищевого поведения оценка количественного состава тела очень важна. Клиницисты, которые лечат нервную анорексию, используют количественный анализ тела (с оценкой DXA), чтобы оценить тяжесть заболевания при определении целевых значений как мышечной или соединительной, так и жировой ткани, проводят мониторинг изменений количественного состава тела, определяют эффективность лечения.
• Заслуживает внимания применение оценки количественного анализа тела в педиатрической практике, однако наиболее предпочтительными методами являются оценка поясничных позвонков и оценка количественного состава тела, за исключением области головы. Другие исследования проводятся в зависимости от клинических потребностей. Значительное распространение различных клинических ситуаций с использованием количественного состава тела расширит использование этой важной технологической оценки.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики
Противопоказания
Беременность является противопоказанием к проведению количественного анализа состава тела. Относительными противопоказаниями считают также прием барийсодержащих препаратов, проведение рентгенографии перед исследованием и в течение определенного периода времени до него (этот период времени определяют скоростью

выведения рентгеноконтрастного препарата из организма конкретного пациента).

Подготовка

Не требуется.

Методика

Метод проведения исследования (двухэнергетическая рентгеновская денситометрия), укладка пациентов описаны в руководствах для денситометров.

Интерпретация

У взрослых проводят анализ (с включением области головы) и описание количественного состава тела: костной, жировой тканей, подсчет количества мышечной и соединительной тканей в цифровых и процентных показателях. Нормативные данные существуют для аппаратов «Голоджик», где приводятся данные сравнения для американской популяции по проценту тканевого жира. Также существует нормативная база Американской ассоциации фитнеса, где также приводятся популяционные нормы, в том числе для детей. В последние годы осуществляются попытки количественной оценки выраженности саркопении, в особенности у людей старшего возраста.

Риск заболеваний

Оценка регионарного состава тела имеет ряд важных клинических приложений. Предпочтительное перераспределение жировой массы в области туловища, а не в области передней и задней части бедер, ассоциируется с повышенным риском СД 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний, большое значение имеет оценка мышечной массы.

Питание и ожирение

Оценка количественного состава тела позволяет получить информацию об общем статусе питания и эффекте питательного или фармакологического воздействия на количественные параметры структуры органов и тканей, которая невозможна при простом определении массы тела. При DXA точно оценивается относительное уменьшение или увеличение тощей (мышечная и соединительная ткани) и жировой массы, что позволяет проводить точную динамическую оценку состава тела.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Распределение жировой ткани

Распределение жировой ткани может быть важным независимым фактором риска многих серьезных заболеваний.

Пациенты с повышенной концентрацией жира в верхней части тела (абдоминальное ожирение) находятся в группе самого высокого риска.

Старение

Старение ассоциируется с перераспределением жировых запасов и увеличением количества абдоминального жира в большей степени, чем общего жира. У людей с избыточным накоплением жировой ткани в центральном или абдоминальном регионе (увеличение количества висцерального жира) отмечают негативное влияние эффектов жировой ткани на инсулинорезистентные синдромы, СД и сердечно-сосудистые заболевания.

Мышечная масса

DXA обеспечивает зависимую от возраста оценку функционального снижения мышечной массы. Недостаточность мышечной массы для соответствующих размеров тела называется саркопенией; состояние, ассоциирующееся с нарушениями походки и баланса, - мышечной слабостью. Эти типы функциональной недостаточности увеличивают склонность к падениям, что в совокупности со сниженной МПК и хрупкостью скелета может быть основным фактором риска осте-опоротических переломов в старшем возрасте. Низкая мышечная масса может быть подсчитана с использованием аппендикулярной мышечной массы, поделенной на рост в квадрате ($AMM/рост^2$), с Z-критериями соответствующей возрастной, расовой и половой популяций сравнения. Пороговые показатели для низкой мышечной массы в настоящее время ожидают консенсусного подтверждения.

Осложнения

Не отмечены.

Альтернативные методы

MPT со специальными программами оценки висцеральной жировой ткани.

2.3. КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.И. Бухман, А.А. Чепурина

В диагностике заболеваний надпочечников ведущее значение придается **мультиспиральной компьютерной томографии** (МСКТ), являющейся неинвазивным и высокоэффективным методом исследования. Этот метод позволяет получить прямое изображение надпочечников и четко определить их форму, величину, структуру, расположение и взаимоотношение с другими органами.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Надпочечники необходимо сканировать тонкими срезами (предпочтительно 1,5 мм, но не более 3 мм), коллимацией 0,5-1,25 мм. Для просмотра изображений обычно используют аксиальные, корональ-ные, иногда и сагитальные срезы. В отдельных случаях для повышения эффективности исследования следует выполнять МСКТ с контрастным усилением. Для этого проводят болюсное введение 100 мл контрастного вещества (минимальное его количество составляет 50 мл). Как правило, сканирование выполняют в артериальной, венозной и отсроченной фазах (с задержкой на 10 мин). У больных с ФХЦ сканирование выполняют от уровня диафрагмы до бифуркации аорты. Противопоказаниями к введению контрастного вещества являются аллергические реакции на йодсодержащие препараты, ВИЧ-инфекция, почечная недостаточность, декомпенсация тиреотоксикоза и общее тяжелое состояние пациента. Больным СД перед проведением МСКТ с контрастированием следует отменить метформин за 1-2 дня до исследования и в течение 2 дней после него в целях снижения риска возникновения нефропатии.

На аксиальных срезах левый надпочечник имеет треугольную или инвертированную Y-образную форму, правый - линейную форму (в виде стрелы, запятой). Длина надпочечников составляет 2,1-2,8 см; правый обычно несколько длиннее левого, левый шире правого. Толщина ветвей, или ножек, левого надпочечника может составлять до 3-4 мм, толщина ветвей правого - 2-3 мм. На КТ-срезах анатомические слои надпочечников не дифференцируются. Структура надпочечников однородная, плотностью 15-25 Н (единицы Хаунсфилда), имеют четкие и ровные контуры. Не исключено выявление добавочных надпочечников, которые могут располагаться как внутри-, так и забрюшинно.

Гиперплазию надпочечников принято подразделять на диффузную, микро- и макронодулярную, дву- и одностороннюю.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Диффузная гиперплазия надпочечников характеризуется увеличением надпочечников: утолщением их ножек, а также

увеличением их длины. Диффузную гиперплазию в основном выявляют при ВДКН. Гиперплазия носит двусторонний характер, иногда выявляют опухо-леподобное увеличение надпочечников при сохранении их формы.

Микро- и макронодулярная гиперплазия надпочечников характеризуется веретенообразным утолщением надпочечников с наличием узелков (микронодул) диаметром обычно более 0,25 см или опухолевидным увеличением размеров, которое расценивают как макронодулярную гиперплазию (аденоматоз). При этом надпочечники теряют свою форму, контуры становятся неровными. Макронодулярная гиперплазия надпочечников чаще встречается слева и, как правило, носит вторичный характер.

Выделяют **гормонально-активные аденомы и гормонально-неактивные образования** надпочечников. Как гормонально-активные, так и функционально неактивные аденомы имеют округлую, овоидную или веретенообразную форму (реже) и четкие, ровные контуры.

При гормонально-активных аденомах и аденокарциномах в 65-85% случаев выявляют атрофию контралатерального надпочечника, которая чаще возникает у больных с длительным течением заболевания и большей выраженностью гормональной активности, что сопровождается уменьшением размеров и интенсивности тени надпочечника.

Кортикостеромы (синдром Иценко-Кушинга) имеют неоднородную структуру, довольно высокую плотность (25-45 Н), чередующуюся с участками более низкой плотности.

Для **альдостером (синдрома Конна)** характерны гомогенная структура и низкая плотность (менее 15-20 Н). Вследствие невысокой плотности альдостеромы не столь контрастны, как другие аденомы. Создается впечатление нерезкой выраженности границ этих образований. Низкая плотность альдостером обусловлена высоким содержанием липидов. При контрастном усилении, в отличие от кист, плотность их повышается на 10 Н и более.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Для **ФХЦ** характерна высокая плотность (15-45 Н и более). В большинстве случаев (до 75%) структура ФХЦ неоднородная, с участками пониженной плотности, некроза, кистозных изменений и кальцинатами. Отличительная особенность ФХЦ - хорошее накопление контрастного вещества в артериальной и венозной фазах. Это касается той части новообразования, где нет участков некроза, кистоз-ных изменений.

Учитывая, что у 10% больных наблюдают множественную локализацию новообразований из хромоаффиной ткани, необходимо тщательно изучить КТ-изображения брюшной и грудной полостей. **Параганглиомы (ПГ)** чаще всего возникают в симпатическом стволе парааортально или в органе Цукеркандля. При локализации вненад-почечниковой хромоаффиномы на шее (**хемодектомы**) информативна КТ-ангиография сонных артерий. **Нейробластома, ганглионейро-бластома и ганглионейрома**, так же как и ФХЦ, исходят из мозгового слоя надпочечников или симпатических ганглиев. Первые две опухоли имеют КТ-признаки злокачественности, их несколько чаще выявляют у детей.

Гормонально-неактивные новообразования надпочечников, как правило, происходят из жировой ткани: липомы, миелолипомы, липосаркомы. В диагностике таких образований большую помощь оказывает определение КТ-плотности.

Липомы состоят полностью из жировой ткани, и их плотность обычно находится в пределах -20...-90 Н. Для них характерны округлая форма, четкие и ровные контуры, гомогенная структура.

Миелолипома (фибролипома) за счет соединительнотканых элементов имеет пеструю структуру; ее плотность находится в пределах +10...-60 Н.

Для **липосарком** характерно преобладание жировой ткани в образованиях, которые имеют тяжистый или солидный компонент мягко-тканной плотности.

При метастатическом поражении или раке надпочечников могут наблюдаться неправильная форма образования и/или инфильтрация в соседние органы. Если в таких образованиях выявляются участки пониженной плотности, их следует рассматривать как некротические изменения в опухоли - распад. Следует отметить, что при отсроченном сканировании с задержкой на 10 мин вымывание контрастного вещества менее чем на 40% может косвенно указывать на злокачественную природу образования.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Непаразитарные кисты выявляют относительно часто. Нередко непаразитарные кисты, особенно возникшие вследствие кровоизлияния, принимают за кортикостеромы при болезни Иценко-Кушинга, альдостеромы и др. Они имеют округлую или овоидную форму, четкий, ровный контур. Их содержимое гомогенное, плотность обычно не превышает 15 Н. При краевом обызвествлении стенок диагностика кист облегчается. При внутривенном контрастировании кисты не накапливают контрастное вещество и плотность их не меняется.

Для **эхинококковых кист** характерны ровные стенки и довольно толстая оболочка (2-4 мм), которая со временем обызвествляется. Кроме основной кисты, могут наблюдаться и дочерние пузыри.

При **гипокортицизме** надпочечники всегда уменьшены в размерах. При первичном гипокортицизме чаще всего на КТ-сканах уменьшение надпочечников обусловлено деструктивными изменениями, что объясняется аутоиммунным процессом, значительно реже грибковым поражением. При туберкулезном поражении обызвествление обычно двустороннее, для кальцинированных казеозных масс характерна крапчатая структура.

Обызвествление в надпочечниках может происходить при кровоизлияниях (в кисты, аденомы, при травмах надпочечников, перенесенном синдроме Уотерхауса-Фридериксена и др.).

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

2.4. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ ГИПОФИЗА

А.В. Воронцов

Синонимы

Ядерно-магнитная резонансная томография.

Обоснование

Магнитно-резонансная томография (МРТ) - наиболее информативный метод лучевой диагностики, позволяющий выявить даже самые незначительные структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Цель

Топическая диагностика патологических изменений гипофиза при различной эндокринной патологии.

Показание

Симптомы эндокринных заболеваний, вызванных опухолевым или неопухолевым патологическим процессом

гипоталамо-гипофизарной системы.

Противопоказания

Все противопоказания разделяют на абсолютные и относительные. Абсолютные:

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

Относительные:

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

Подготовка

Специальной подготовки не требуется. В ряде случаев необходима психологическая подготовка, помогающая преодолеть боязнь замкнутого пространства, а также сохранить неподвижность больного во время исследования.

Методика

Наилучших результатов при исследовании гипофиза достигают, используя томографы с напряженностью магнитного поля не менее 0,5 Тл. Алгоритм МРТ-исследования:

- T₁-SE, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 2-3 мм;
- T₂-TSE, аксиальные срезы толщиной 4 мм, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 2-3 мм;
- постконтрастные T₁-SE, аксиальные, сагиттальные и фронтальные срезы толщиной 3 мм.

Томограммы во всех трех плоскостях необходимы для правильной интерпретации результатов исследования.

T₁-взвешенные изображения дают возможность оценить структуру адено- и нейрогипофиза, состояние воронки

гипофиза, а T₂-взвешенные изображения лучше выявляют контраст между мягкотканными структурами и ликворными пространствами, а также определяют латеральные границы турецкого седла и кавернозные синусы.

Исследования с контрастным усилением выполняются с использованием парамагнитного контрастного препарата в дозе 0,050,1 ммоль/кг массы тела. Оптимальные изображения можно получить только в течение первых 5 мин после введения контраста. Использование дозы 0,05 ммоль/кг позволяет лучше выявлять разницу между скоростью и интенсивностью накопления контрастного препарата тканью аденогипофиза и аденомы.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Другой вариант исследования с контрастным усилением – динамическое исследование, проводимое с помощью быстрых последовательностей, позволяющих получить информацию о накоплении контрастного препарата уже в первые секунды после его введения. Чувствительность данного метода несколько превышает таковую традиционной методики, тогда как специфичность оказывается ниже из-за более частых ложноположительных результатов, чему способствует существующая в норме неравномерность накопления контраста тканью аденогипофиза.

Интерпретация

При интерпретации результатов МРТ-исследования необходимо оценить размеры, форму и структуру гипофиза, ответить на вопрос о наличии аденомы гипофиза или другого образования турецкого седла, а также об аномалии строения гипофиза, воронки гипофиза и гипота-ламо-гипофизарной области в целом.

Магнитно-резонансная томография гипофиза в норме

Во фронтальной плоскости форма гипофиза близка к прямоугольной. Нижний контур повторяет форму дна турецкого седла, верхний может быть выпуклым, вогнутым или горизонтальным. В сагиттальной проекции гипофиз, как правило, имеет эллипсоидную форму, в большинстве случаев хорошо дифференцируются его передняя (изо-интенсивная) и задняя (гиперинтенсивная) доли. Сагиттальный и поперечный размеры в большинстве случаев определяются размерами турецкого седла, в то время как вертикальный размер – наиболее вариабельный и чаще всего изменяется при патологии гипофиза. Нормальный вертикальный размер гипофиза обычно находится в пределах 4-8 мм. Однако в период полового созревания у девочек физиологическая гипертрофия аденогипофиза иногда может приводить к увеличению его вертикального размера до 9-10 мм. В III триместре беременности и сразу после родов вертикальный размер гипофиза может достигать 12 мм.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

На фронтальных срезах гипофиз обычно выглядит симметричным, хотя некоторая его асимметрия нередко встречается у здоровых людей и сама по себе не выступает признаком какой-либо патологии. Воронка гипофиза чаще всего располагается по средней линии, тем не менее в норме возможны небольшие ее отклонения, не сопровождающиеся изменениями структуры гипофиза и другими признаками патологии гипоталамо-гипофизарной области (рис. 2.1).

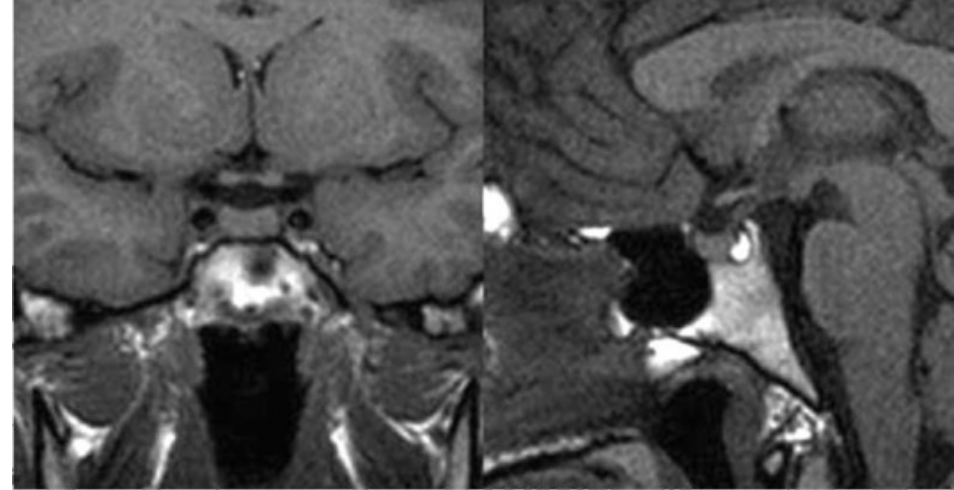


Рис. 2.1. Гипофиз в норме (фронтальный и сагиттальный срезы, T₁-взвешенные изображения)

Магнитно-резонансная томография при аденомах гипофиза
Опухоли, максимальные размеры которых не превышают 1 см, называют микроаденомами, а образования размером более 1см - макроаденомами. Аденомы размером свыше 3 см иногда называют гигантскими аденомами гипофиза. Аденомы, не выходящие за пределы турецкого седла, называют эндоселлярными (рис. 2.2, 2.3). В соответствии со взаимным расположением турецкого седла и окружающих его анатомических структур различают несколько форм экстраселлярного роста аденом гипофиза (рис. 2.4).
Формы экстраселлярного роста аденом гипофиза:

- **супраселлярное распространение** - в супраселлярную цистерну с компрессией перекреста зрительных нервов и прорастанием в III желудочек;
- **параселлярное (латероселлярное) распространение** - в кавернозные синусы;

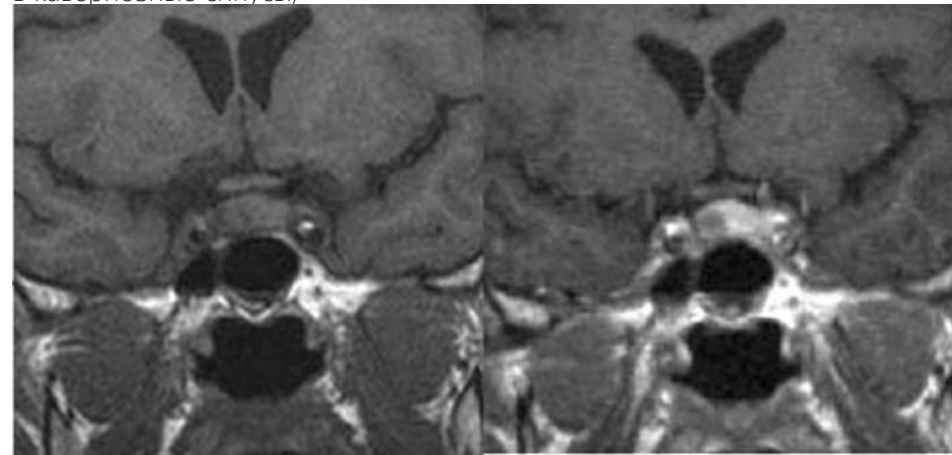


Рис. 2.2. Эндоселлярная аденома гипофиза (фронтальный пре- и постконтрастные срезы, T₁-взвешенные изображения)

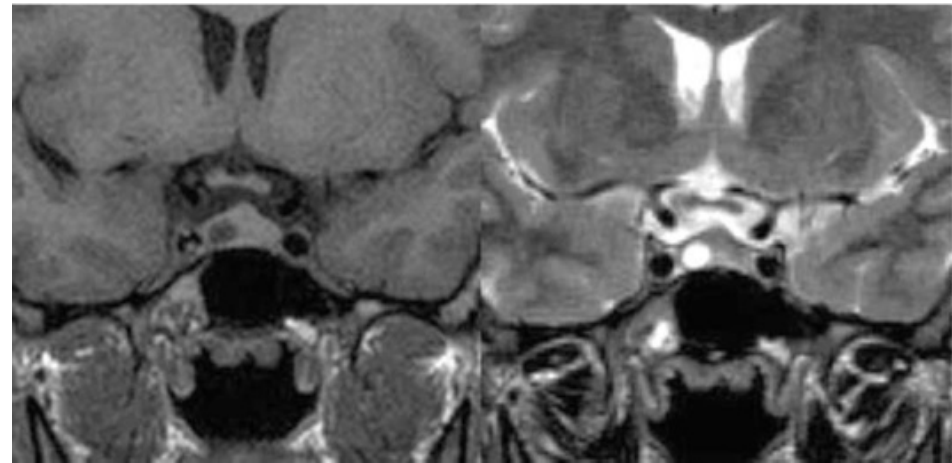


Рис. 2.3. Эндоселлярная кистозная аденома гипофиза (фронтальные срезы, T₁- и T₂-взвешенные изображения)

- **инфраселлярное распространение** - в пазуху основной кости;
- **ретроселлярное распространение** - разрушение спинки турецкого седла и прорастание в цистерну моста, межножковую цистерну;

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- **антеселлярное распространение** - в ячейки решетчатого лабиринта и носовые ходы.

Сигнал от ткани аденом гипофиза часто отличается от сигнала ткани аденогипофиза. Поскольку ткань опухоли обычно избыточно гидратирована, она гипоинтенсивна на T₁-взвешенных изображениях и гиперинтенсивна на T₂-взвешенных изображениях. Однако это

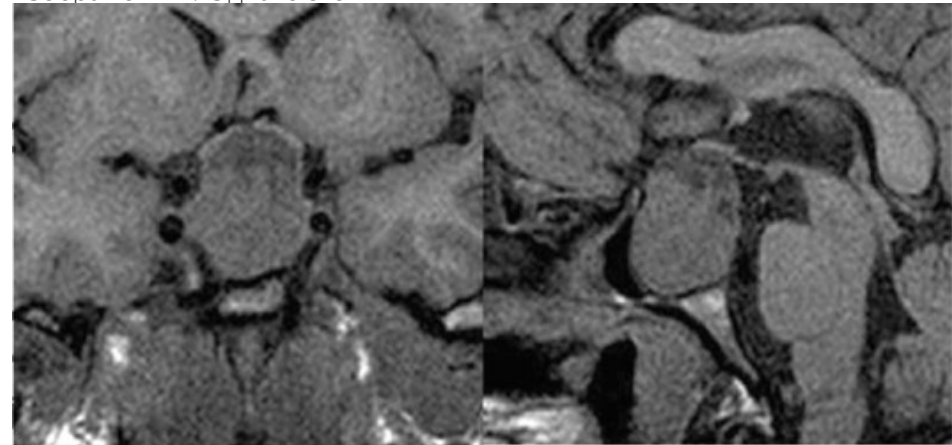


Рис. 2.4. Макроаденома гипофиза с супра- и инфраселлярным ростом (фронтальный и сагиттальный срезы, T₁-взвешенные изображения)

изменение сигнала иногда бывает незначительным, что затрудняет визуализацию опухоли.

МРТ позволяет оценить не только размер, форму и распространение образования, но и его внутреннюю структуру, выявить наличие участков кистозной дегенерации, а также геморрагий.

Визуализация микроаденом гипофиза во многом зависит от характеристик магнитно-резонансного сигнала от ее ткани и накопления контрастного препарата. В сложных случаях о наличии аденомы судят по косвенным признакам (таким как очаговая неоднородность структуры гипофиза, смещение воронки гипофиза, асимметрия гипофиза, выбухание его контура, деформация дна турецкого седла). Эти признаки не могут служить основанием для уверенной постановки диагноза, их следует анализировать наряду с особенностями клинической картины и результатами динамического наблюдения.

Магнитно-резонансная томография при других опухолях турецкого седла

К наиболее часто встречающимся опухолям области турецкого седла относят краниофарингиомы, менингиомы, герминомы. Цель МРТ в таких случаях заключается в определении формы, размеров опухоли, ее структуры и взаимоотношения с окружающими анатомическими образованиями.

Магнитно-резонансная томография при синдроме пустого турецкого седла

Термин «пустое турецкое седло» используют для описания состояния, при котором происходит пролапс цистерны перекреста в полость турецкого седла. Причиной этого явления может быть врожденный или приобретенный дефект диафрагмы седла, а также повышение давления в супраселлярной цистерне. При этом гипофиз истончен и распластан по дну турецкого седла; на сагиттальных томограммах он имеет форму серпа толщиной менее 2-3 мм (рис. 2.5).

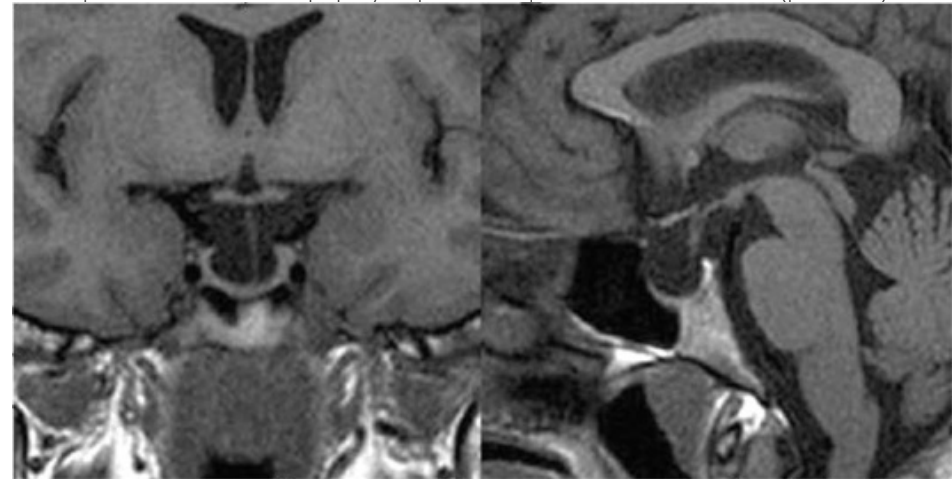


Рис. 2.5. Пустое турецкое седло (фронтальный и сагиттальный срезы, T₁-взвешенные изображения)

Магнитно-резонансная томография у больных несахарным диабетом

Применение МРТ в диагностике несахарного диабета (НД) направлено на выявление опухолевых или воспалительных поражений гипо-таламо-гипофизарной области. Чаще всего причиной НД выступают краниофарингиомы, герминомы, глиомы, несколько реже эндосупра-селлярные опухоли гипофиза.

При идиопатическом НД в большинстве случаев при выполнении МРТ обнаруживают отсутствие гиперинтенсивного сигнала от ней-рогипофиза на T₁-взвешенных изображениях, что обусловлено отсутствием гранул вазопрессина в задней доле гипофиза.

Картина гипоталамо-гипофизарной области у больных с врожденным дефицитом гормона роста на МРТ полиморфная, при этом встречаются следующие варианты строения гипоталамо-гипофизар-ной области:

- эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипо-физа и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки (40%) (рис. 2.6);
- гипоплазия гипофиза (28%);
- пустое турецкое седло (22%);
- нормальное строение (10%).

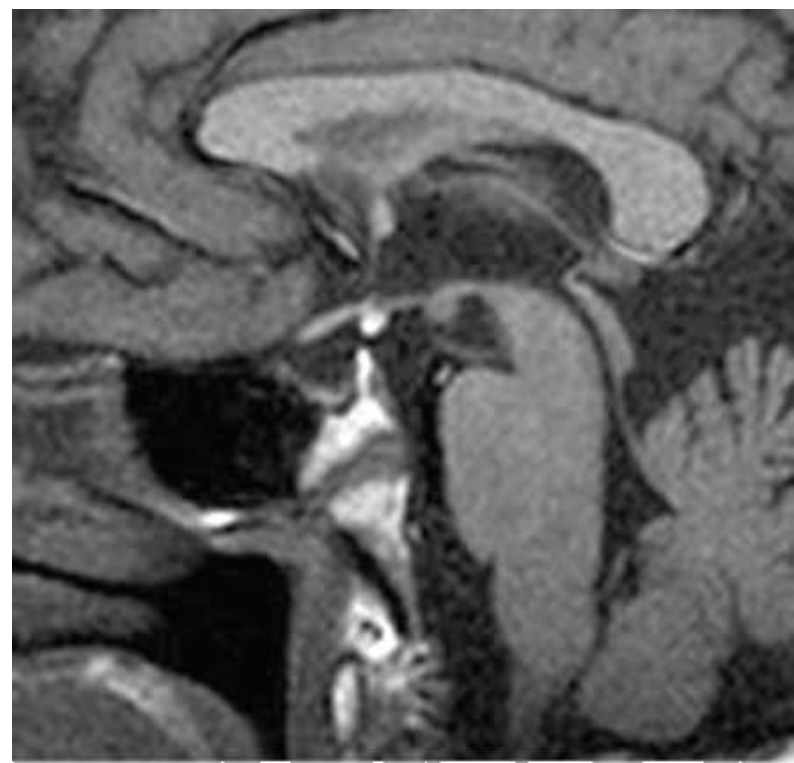


Рис. 2.6. Эктопия нейрогипофиза в сочетании с гипоплазией аденогипофиза и гипоплазией или аплазией гипофизарной ножки при врожденном дефиците гормона роста (сагиттальные срезы, T₁-взвешенные изображения)

Операционные характеристики

Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике основных видов патологии гипофиза, по разным данным, составляют от 90 до 99%, а в некоторых случаях - 100%.

Факторы, влияющие на результат

При исследовании по принятым методикам качество изображений прежде всего зависит от неподвижности больного во время исследования.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Осложнения

При отсутствии противопоказаний к МРТ осложнений не отмечается.

Альтернативные методы

Рентгеновская КТ существенно уступает МРТ в диагностике патологии гипофиза, хотя и позволяет проводить тонкую визуализацию sellarной области, особенно при использовании современных мультисрезовых томографов с широкими возможностями мультипланарной реконструкции изображений.

2.5. МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.В. Воронцов

Синоним

Ядерно-магнитная резонансная томография.

Цель

Топическая диагностика патологических изменений надпочечников.

Показание

МРТ - один из наиболее информативных методов лучевой диагностики, позволяющий выявить патологические изменения надпочечников.

Показана при наличии симптомов эндокринных заболеваний, вызванных опухолевым или неопухолевым патологическим процессом надпочечников.

Противопоказания

- Абсолютные:
 - ◇ наличие искусственных водителей ритма;
 - ◇ наличие металлических имплантатов, осколков и других металлических предметов.
- Относительные:
 - ◇ беременность (I триместр);
 - ◇ крайне тяжелое состояние;
 - ◇ клаустрофобия;
 - ◇ эпилепсия;
 - ◇ невозможность со стороны пациента сохранять неподвижное положение во время исследования.

Подготовка

Специальной подготовки не требуется. В ряде случаев необходима психологическая подготовка, чтобы пациент преодолел боязнь замкнутого пространства, а также сохранил неподвижность во время исследования.

Методика

МРТ органов брюшинного пространства - сложная задача, поскольку размеры надпочечников относительно невелики, а качество изображения ухудшается из-за артефактов от дыхания и кровотока.

- Для того чтобы получить максимальную информацию о размерах и форме надпочечников и их взаимоотношениях с окружающими органами, наиболее целесообразно проведение исследования в аксиальной и фронтальной плоскостях с толщиной среза 4-5 мм (чаще 5 мм) с получением T₁- и T₂-взвешенных изображений, причем T₂-изображения обычно более информативны. Для оценки природы опухоли надпочечника необходимо использовать явление химического

сдвига с получением изображений «в фазе» и «в противофазе». Снижение сигнала «в противофазе» свидетельствует о значительном содержании липидов в опухоли, что характерно для аденомы (рис. 2.7).

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

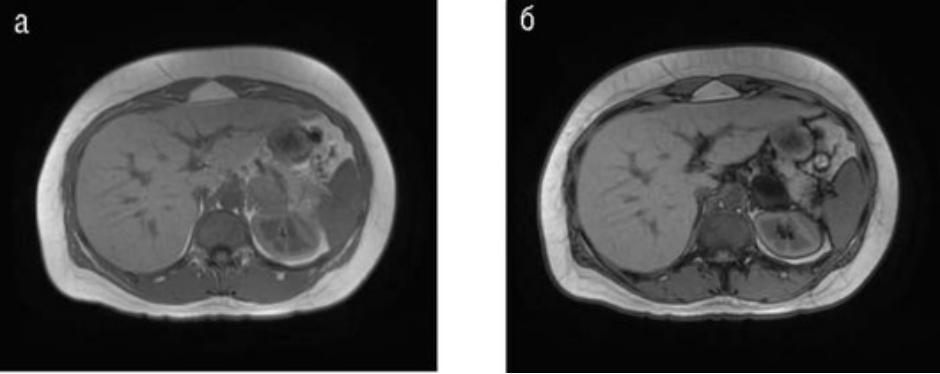


Рис. 2.7. Объемное образование левого надпочечника (гормонально-неактивная аденома, аксиальный срез: а - in phase; б - out of phase). На противофазном изображении отмечается снижение интенсивности сигнала от опухоли, что свидетельствует о значительном содержании жира

- Для устранения артефактов от кровотока (аксиальные срезы) используют пресатурацию выше и ниже исследуемой области, а для устранения артефактов от дыхания (фронтальная плоскость) - пресатурацию передней части брюшной полости.
- Качество изображений значительно улучшается за счет синхронизации с дыхательными движениями или при использовании коротких (до 20 с) последовательностей с задержкой дыхания.

Интерпретация

При интерпретации результатов необходимо оценить размеры, форму и структуру надпочечников, исключить наличие опухоли или другого образования надпочечников.

Варианты результатов магнитно-резонансной томографии надпочечников в норме и при патологии

МРТ надпочечников в норме. Наибольшую диагностическую ценность, как правило, имеют аксиальные и фронтальные срезы (рис. 2.8).

- **Формы надпочечников** на томограммах весьма разнообразны, но с некоторой степенью приближения укладываются в четыре основных варианта: треугольная, V-, Y-образная и линейная. Следует отметить, что речь идет о двухмерном срезе трехмерного объекта сложной формы, поэтому такое подразделение условно; кроме того, надпочечник может иметь различную форму на краниальных и каудальных томограммах. На аксиальных томограммах, проходящих через тело, левый надпочечник часто имеет треугольную форму, тогда как на нижележащих срезах он похож на перевернутую букву V или букву Y. Форма правого надпочечника более постоянна и на всех аксиальных срезах в основном линейная, V- или Y-образная. На фронтальных срезах оба надпочечника в большинстве случаев имеют V- или Y-образную форму.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

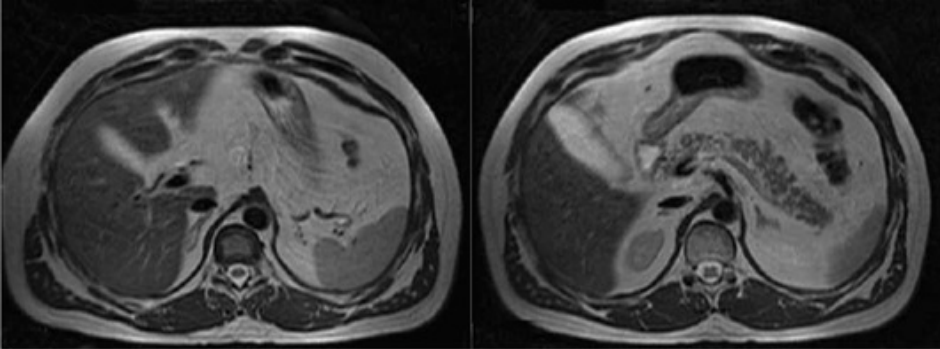


Рис. 2.8. Магнитно-резонансная томография надпочечников в норме (аксиальные срезы, T₂-взвешенные изображения)

- **Размеры** нормальных надпочечников могут колебаться в широких пределах. При этом оценивают не только линейные размеры надпочечника, но и его толщину, обычно не превышающую 10 мм, а также толщину ножек, обычно не превышающую 5 мм.

МРТ при опухолях надпочечников - высокоинформативный метод, позволяющий определить локализацию опухоли, ее форму, размеры, особенности строения и взаимоотношений с окружающими органами.

МРТ при болезни Иценко-Кушинга позволяет выявить гиперплазию надпочечников (увеличение линейных размеров, толщины тела и ножек каждого надпочечника).

Для **узловой гиперплазии** (в отличие от диффузной) характерны неоднородность структуры и бугристый контур надпочечника, а иногда и наличие узелковых образований в структуре одного или обоих надпочечников.

МРТ при синдроме Иценко-Кушинга позволяет обнаружить кортикостерому у 100% больных. Для злокачественных опухолей характерны значительные размеры и неоднородность структуры с наличием множественных кистозных полостей (рис. 2.9).

МРТ при ПГА. Солитарные альдостеромы обнаруживаются в 2/3 случаев, а диффузно-узловая гиперплазия надпочечника - в 1/3 случаев. Для альдостеромы характерны небольшие размеры, однородная структура, изоинтенсивный сигнал на T₁- и T₂-взвешенных изображениях.

МРТ при опухолях хромаффинной ткани позволяет обнаружить опухоль надпочечниковой локализации у 95% больных, а в 5% случаев выявляют опухоль вненадпочечниковой локализации, чаще в Пг, расположенных парааортально или в воротах почки.

Для **ФХЦ** характерен гиперинтенсивный сигнал на T₂-взвешенных изображениях, причем этот признак чаще определяется при злокаче-

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

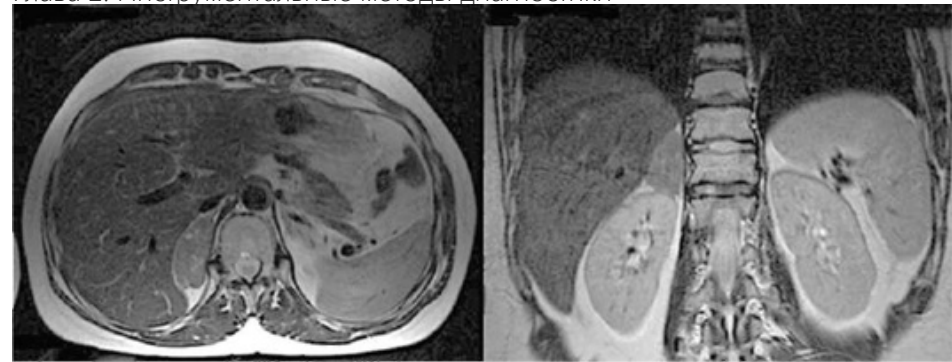


Рис. 2.9. Объемное образование правого надпочечника (кортикостерома, аксиальный и фронтальный срезы, T₂-взвешенные изображения)

стенных (80%), чем при доброкачественных (50%) опухолях. Для феохромобластомы характерны более крупные размеры (по сравнению с доброкачественными хромаффиномами).

Гормонально-неактивные объемные образования надпочечников - гетерогенная группа, состоящая из доброкачественных аденом, злокачественных опухолей, диффузно-узелковой гиперплазии (с образованием больших узлов без гормональной активности), а также липом, гемангиом и др.

Операционные характеристики

Чувствительность и специфичность МРТ в диагностике основных видов патологии надпочечников, по разным данным, составляют от 80 до 95%.

Факторы, влияющие на результат

При исследовании качество изображений зависит от неподвижности больного во время исследования и его способности задерживать дыхание, а при синхронизации с дыхательными движениями - от ритмичности и глубины дыхания.

Осложнения

При отсутствии противопоказаний к МРТ осложнений не отмечено.

Альтернативные методы

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

2.6. РЕНТГЕНОГРАФИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

А.И. Бухман, А.А. Чепурина

Рентгенография турецкого седла

Прижизненно о состоянии гипофиза судят косвенно, по размерам и форме на рентгенограммах турецкого седла. Для правильного анализа рентгенограмм турецкого седла необходимы точные знания его нормальной и патологической анатомии.

Турецкое седло состоит из бугорка, средних и задних клиновидных отростков, передней и задней (спинки) стенок и дна. Форма спинки и задних клиновидных отростков изменчива. Полость турецкого седла выстлана твердая мозговая оболочка. Ее участок, расположенный между бугорком и краем спинки, называют диафрагмой. Сагиттальный размер турецкого седла не совпадает с его входом и диафрагмой. У взрослых он составляет в среднем 12 мм. Вертикальный размер седла (или его глубина) измеряют линией, идущей от наиболее глубокой точки дна до места пересечения с диафрагмой. Вертикальный размер равен в среднем 8-9 мм.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Рентгенография турецкого седла проводится в следующих проекциях: правой и левой боковых, прямой лобно-носовой, прямой задней; в отдельных случаях делается обзорная рентгенография черепа.

Изменения формы, размеров и структуры стенок турецкого седла имеют большое практическое значение, прежде всего, при опухолях гипофиза. При медленном экспансивном увеличении гипофиза давление на костные стенки не ведет к их исчезновению, так как наряду с разрушением кости происходит и созидание костных элементов, поэтому стенки турецкого седла лишь раздвигаются. При быстром инфильтративном росте содержимого гипофизарной ямки (при злокачественном новообразовании, а также при больших доброкачественных опухолях) костные стенки разрушаются. Опухоли гипофиза по происхождению подразделяют на аденомы (наиболее частые), метастазы рака в область гипофиза, а также первичные раковые поражения (встречаются редко), краниофарингиомы. По отношению к турецкому седлу они делятся на интраселлярные и экстраселлярные.

Интраселлярные опухоли имеют баллоновидное расширение просвета турецкого седла, связанное с раздвиганием передней и задней его стенок. Размеры седла увеличиваются. Дно равномерно и дугообразно опускается, погружается в основную пазуху, приближаясь к дну средней черепной ямки. Основная пазуха уменьшается, а в далеко зашедших случаях и вовсе не выявляется на рентгенограммах, что указывает на переход опухоли на основную пазуху. Спинка турецкого седла истончается. При интраселлярных опухолях и кистах гипофиза истончение и подрытость спинки седла в отдельных случаях бывают выражены до такой степени, что на рентгенограммах теряется связь задних клиновидных отростков с основанием спинки. При этом задние клиновидные отростки (или их следы) оказываются как бы изолированно подвешенными высоко над седлом. В очень тяжелых случаях разрушаются и исчезают не только задние клиновидные отростки, но и скат.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Контуры седла при доброкачественных **эндоселлярных опухолях** обычно четкие, с ровными и плотными краями. Разволокненная, местами неравномерная, как бы прерванная структура стенок седла весьма подозрительна в смысле наличия злокачественной опухоли. Расширенный вход в седло, наряду с подрытостью обоих передних клиновидных отростков, указывает на значительную величину опухоли, развивающейся в обе стороны. Описанную выше картину изменений в турецком седле, как правило, наблюдают при акромегалии.

Супраселлярные опухоли, относящиеся к экстраселлярным новообразованиям, определяют по расширению входа в седло при относительно неглубоком дне. **Параселлярные** опухоли расположены в средней черепной ямке, они

прорастают и разрушают турецкое седло асимметрично, что определяет их многоконтурность. **Ретроселлярные** опухоли приводят к истончению и укорочению спинки (как бы срезанной сзади) и укорочению задних клиновидных отростков со сдавлением их кпереди. **Преселлярные** (антеселляр-ные) опухоли, достигая большой величины, способны вызывать разрушение бугорков, а также передних и средних клиновидных отростков. **Инфраселлярные** опухоли обычно поражают основную пазуху.

В ряду экстраселлярных опухолей особое значение следует придавать растущим по супраселлярному типу **краниофарингиомам**. Характерный признак краниофарингиом - обызвествление, имеющее пятнистую структуру с наличием глыбок извести различной величины над турецким седлом, у входа в него и в самом седле. При этом турецкое седло может увеличиваться в размерах.

При анализе данных рентгенологического исследования черепа следует исходить из представления о том, что величина турецкого седла у больных с опухолями гипофиза может не превышать нормальные его размеры при микроаденомах (аденомах, размеры которых не превышают 1 см). Это часто наблюдают при болезни Иценко-Кушинга.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

К ранним симптомам развития опухоли гипофиза относятся локальный остеопороз стенок турецкого седла, тотальный остеопороз стенок турецкого седла без изменения структуры костей свода черепа, локальное или тотальное истончение костных стенок турецкого седла (атрофия), неровность участка внутреннего контура костной стенки турецкого седла, частичное или тотальное истончение клиновидных отростков.

Симптом двойных контуров дна и/или стенок турецкого седла имеет большое диагностическое значение. В ряде случаев двойной контур седла может быть обусловлен стенкой пазухи основной кости (особенно при ее гиперпневматизации). Существует определенная закономерность: если оба контура четкие и ровные, то патологических изменений в гипофизе нет; если же второй контур размытый и нечеткий, то, как правило, обнаруживают микроаденому гипофиза.

Синдром пустого турецкого седла может наблюдаться у больных с неполноценной диафрагмой турецкого седла и напоминать картину, идентичную интраселлярным опухолям гипофиза. Часто сопровождается повышением внутричерепного давления.

В турецком седле изредка возникают **обызвествленные гематомы** [после травмы или родов, а также при повышении артериального давления (АД)]. На рентгенограммах они имеют вид неоднородных бесструктурных образований различной величины, с большой интенсивностью тени, четкими, но неровными очертаниями.

Интраселлярные обызвествления могут имитировать опухолевые образования гипофиза.

В проекции турецкого седла на краниограммах иногда могут быть видны обызвествления стенок сосудов, например а. carotis interna, которые имеют вид двух продольных полосок. При туберкулезном менингите встречаются крупно- и мелкопятнистые обызвествления средней интенсивности, расположенные выше диафрагмы турецкого седла.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Обызвествления стенок кавернозного синуса наблюдают редко, они имеют на рентгенограммах различную величину и интенсивность тени. От обызвествлений внутри турецкого седла необходимо отличать редкие остеомы стенки или дна седла, которые могут топически располагаться там же, где и кровоизлияния, но имеют иную структуру и непосредственно связаны со стенкой седла.

Отдельно следует упомянуть об **эндокраниозе**, проявляющемся рентгенологически обызвествлением твердой мозговой оболочки в различных отделах черепа. Обызвествлению подвергаются большой серповидный отросток, намет мозжечка, диафрагма турецкого седла, твердая мозговая оболочка вблизи него и вблизи костей свода черепа. При этом обнаруживают утолщение внутренней пластинки указанных костей (чаще лобной). Внутренний лобный гиперостоз бывает выражен в разной степени и подразделяется на три типа:

- 1) узловатый;
- 2) разлитой;
- 3) смешанный.

Рентгенография позвоночника

Позвоночник - своеобразное зеркало, отражающее состояние структуры костей. Ранняя рентгенодиагностика требует знаний рент-геноанатомии, учета особенностей рентгенологической картины.

Как известно, кость состоит из двух видов костного вещества: компактного, располагающегося по периферии и называемого корковым слоем, и губчатого, размещенного центрально. В норме начиная с 23-28 лет наблюдают медленное рассасывание костной ткани.

Вначале это доли процента, а в глубокой старости уменьшение массы костной ткани достигает уже значительных величин.

Для обнаружения остеопороза или уплотнения структуры костей (остеосклероза) нужно знать нормальную структуру кости. В норме принято различать три структурных типа костей. Первый характеризуется крупнопетливой структурой с хорошо выраженными костномозговыми пространствами. Этот тип структуры называется остеопоротическим. Прямой противоположностью этому типу считают остеосклеротический тип. При этом наблюдают резко утолщенные, грубые костные балки, пласты, межбалочные пространства небольших размеров. Между остеопоротическим и остеосклеротическим типами существует промежуточный тип.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Оценка структуры костей позвоночника необходима при подозрении на различные виды остеопороза, синдром гиперкортицизма, тиреотоксикоз, гипофизарный нанизм, гипотиреоз, ВДКН, СД, акромегалию, пролактиному.

Рентгенодиагностика костного скелета проводится в двух взаимно перпендикулярных проекциях, изредка добавляя третью, косую проекцию (для выявления изменений в суставах позвонков).

При **остеопорозе** происходят истончение и исчезновение костных балок как губчатого, так и компактного вещества. Сначала исчезают менее нагруженные балки.

Рентгенологические признаки остеопороза: появление крупнопетлистого рисунка кости; увеличение костномозгового канала в результате резорбтивных процессов; истончение кортикального слоя, превращение его в губчатый; подчеркнутость краев кортикального слоя.

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

Пятнистый, «ноздrevатый» остеопороз характерен для гипер-паратиреоидной остеодистрофии. Пятнистый остеопороз следует отличать от метастатического процесса, миеломной болезни. При пятнистом остеопорозе отдельные очаги разрежения составляют 1-4 мм. Если их величина превышает 5 мм, это указывает на возможное наличие метастатического процесса. При пятнистом остеопорозе сохраняется трабекулярно-балочная структура, отдельные очаги

разрежения имеют полигональную форму, а при злокачественном метастатическом процессе форма очагов округлая, краевые отделы как бы обсосанные, трабекулярная структура не прослеживается.

Гипертрофический остеопороз наблюдают при анкилозах, посттравматических изменениях, акромегалии, гипопитарном нанизме. При этом варианте остеопороза костных балок мало, но отдельные балки утолщены, гипертрофированы.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

По степени выраженности различают небольшой, умеренно выраженный и резко выраженный остеопороз. В начале развития остеопороза в позвоночнике возникает вертикальная исчерченность тел, далее обнаруживают гомогенную структуру - симптом стеклянной рамы (симптом Кёлера) - и, наконец, переломы тел, «рыбы» позвонки. На рентгенограммах компрессионные переломы тел позвонков характеризуются снижением высоты. При этом межпозвонковые пространства не изменяются.

Уменьшение высоты тел позвонков (бревиспондилия) в ряде случаев сопровождается платиспондилией (расплющиванием тел). В основе платиспондилии чаще лежит не остеопороз, а остеомалация. При диффузном остеопорозе на рентгенограммах могут наблюдать клиновидные позвонки (передние, задние, боковые). «Рыбы» позвонки на рентгенограммах имеют вид двояковогнутых тел позвонков (двояковогнутые лимбы тел). Уменьшается высота тел позвонков, межпозвонковые пространства расширяются, приобретая вид двояковыпуклых очертаний, nucleus pulposus хряща расширяется. Межпозвонковые диски становятся высокими, вздутыми, «баллоны-рованными». Приведенные выше изменения позвоночника характерны для гиперкортицизма. Процесс восстановления костной ткани при болезни Иценко-Кушинга - один из основных критериев, свидетельствующих об улучшении течения болезни. Сначала репаративные изменения возникают в нижних поясничных позвонках, постепенно распространяясь кверху. При этом усиливается вертикальная исчерченность позвонков. В дальнейшем появляются грубые поперечные линии вдоль замыкательных пластинок тел позвонков. Процесс восстановления структуры тел позвонков идет от периферии к центру. Если репаративные изменения костной ткани наблюдают у детей, то отмечают увеличение высоты тел отдельных позвонков, а ширина межпозвонковых дисков несколько суживается. Тела позвонков приобретают двойные контуры, напоминая слоеный бутерброд (сэндвич). Внутренние контуры таких позвонков соответствуют очертаниям их тел до лечения, а наружные - после лечения.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

По распространенности выделяют местный, региональный, системный и генерализованный остеопороз. Сходную с остеопорозом рентгенологическую картину можно наблюдать при **остеомалации**. Процесс развивается часто при дефиците витамина D. На рентгенограммах остеомалация имеет вид бесструктурных, слабовуализируемых участков как бы тающего сахара, напоминающих паутину.

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

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

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

Наряду с диффузным остеосклерозом могут находить очаговые изменения. Это, как правило, врожденное заболевание скелета - **остеопойкилия** (врожденная пятнистая множественная остеопатия). Склеротические костные островки расположены в губчатом веществе, в костных балках, как бы являясь их продолжением, имеют величину от 2 до 10 мм.

При гипертонической болезни изредка можно видеть очаговый остеосклероз.

В плане дифференциальной диагностики следует рассматривать **остео-областический вариант метастатического рака**. Пораженный метастазом позвонок представляется склерозированным, структурный рисунок кости теряется. В ряде случаев возможны очаговые склеротические участки, контуры очагов имеют неровные, зубчатые очертания.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Рентгенография костей кисти и запястья

Рентгенографическое исследование костей кисти и запястья имеет ключевое значение для решения вопроса о необходимости, сроках и виде терапии при нарушениях роста и полового созревания, мониторинга эффективности лечения, прогнозирования конечного роста. Данное исследование выполняют в прямой проекции.

Появление и развитие центров оссификации скелета происходят у детей в строго определенной последовательности. Так называемый **костный возраст**, или **костное созревание** (дифференцирование скелета), - более точный показатель созревания организма, чем паспортный возраст.

На рентгенограммах оценивают последовательность появления, размер, плотность и форму костей запястья, сесамовидной кости в I пястно-фаланговом суставе; число, размеры и степень закрытия эпифизарных зон роста. В настоящее время для оценки дифференцирования скелета используют различные таблицы, атласы, компьютерные системы. В России широко используют таблицу А.И. Бухмана (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Сроки окостенения скелета кисти и дистального отдела предплечья у детей и подростков (Бухман А.И.)

Точки окостенения и синостозы	Наиболее ранний срок		Наиболее поздний срок		Средний срок	
	М	Д	М	Д	М	Д
Головчатая и крюч-ковидная кости	1 мес	1 мес	10 мес	8 мес	3-4 мес	2-3 мес
Дистальный эпифиз лучевой кости	6 мес	4 мес	2 года	1,5 года	10-12 мес	8-10 мес

Окончание табл. 2.2

Точки окостенения и синостозы	Наиболее ранний срок		Наиболее поздний срок		Средний срок	
	М	Д	М	Д	М	Д
Эпифизы основных фаланг и пястных костей	10 мес	8 мес	3 года	2,5 года	15-18 мес	10-12 мес
Эпифизы средних и концевых фаланг	1 год	10 мес	3 года	3 года	20-24 мес	12-15 мес
Треугольная кость	1,5 года	1 год	5 лет	4 года	3-3,5 года	2-2,5 года
Полулуночная кость	2 года	2 года	6 лет	4,5 года	3,5-4 года	2,5-3 года

Многоугольная и ладьевидная кость	4 года	3,5 года	8 лет	6 лет	5,5-6 лет	4-4,5 года
Дистальный эпифиз локтевой кости	6 лет	5 лет	10 лет	8 лет	7-7,5 года	6-6,5 года
Шиловидный отросток локтевой кости	7 лет	6 лет	12 лет	10 лет	9,5-10 лет	7,5-8 лет
Гороховидная кость	10 лет	7 лет	13 лет	11 лет	11-12 лет	8,5-9 лет
Сесамовидные кости в I пястно-фа-ланговом суставе	11 лет	9 лет	15 лет	13 лет	13,514 лет	1111,5 года
Синостоз в I пястной кости	14 лет	12 лет	17 лет	15 лет	15,516 лет	12,513 лет
Синостозы						
В концевых фалангах	14 лет	12 лет	18 лет	16 лет	1616,5 года	13,514 лет
В основных фалангах	14 лет	12 лет	19 лет	17 лет	16,517 лет	14-15 лет
В средних фалангах	14 лет	12 лет	19 лет	17 лет	16,517 лет	15,516 лет
В II-V пястных костях	14 лет	12 лет	19 лет	17 лет	16,517 лет	14,516 лет
Синостозы						
Дистального эпифиза локтевой кости	16 лет	13 лет	19 лет	17 лет	17-18 лет	15,516 лет
Дистального эпифиза лучевой кости	16 лет	14 лет	20 лет	18 лет	18-19 лет	16,517,5 года

Примечание. М - мальчики; Д - девочки.

Компьютеризированный метод Tanner и Witehouse (1975) основан на точном измерении каждой кости и выражении его в числовом коэффициенте. Сумма этих коэффициентов дает показатель костного созревания в целом для кисти и запястья. Так, при подсчете этим методом конечный прогнозируемый рост с 95% вероятностью для мальчиков в возрасте 10 лет находится в пределах ±8 см, в возрасте 15 лет - в пределах ±6 см, для девочек - в пределах ±6 см.

С начала прошлого века некоторыми исследователями, в частности Т.W. Todd, его последователями W.W. Greulich и S.I. Ryle, принята практика исследования только левой кисти. В эндокринологическом научном центре, как правило, выполняют снимок обеих кистей с луче-запястными суставами. Это позволяет обратить внимание на другие патологические признаки окостенения: на асимметрию, нарушение последовательности и изменение источников окостенения.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Одновременно с оценкой костного возраста обычно изучают и структуру костной ткани (наличие и выраженность остеопороза, гиперостоза и др.). При синдроме преждевременного полового развития, гиперинсулинизме костный возраст опережает паспортный; при гипотиреозе, гипопаратиреозе, гипогонадизме, длительно декомпенсированном СД костное созревание отстает от хронологического возраста. У детей, больных гипотиреозом и микседемой, кроме задержки темпов костного созревания, могут выявлять нарушение последовательности и асимметрию окостенения, псевдоэпифизы, остеосклероз, признаки так называемой гипотиреоидной остеохондропатии. У больных гипопаратиреозом, длительно декомпенсированным СД отставание костного созревания нередко сочетается с остеопорозом.

2.7. РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев

Особенностью радиоизотопной диагностики является способность радионуклидных трейсеров отображать функциональное состояние различных органов и тканей. Внедрение в повседневную практику гибридных методов [таких как однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с КТ (ОФЭКТ-КТ), и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ или МРТ (ПЭТ-КТ, ПЭТ-МРТ)] позволяет «накладывать» функциональную или, как ее еще именуют, молекулярную визуализацию на анатомическую картину, что повышает ценность получаемой клиницистами информации. В эндокринологии методы молекулярной визуализации используются при заболеваниях ЩЖ, околощитовидных желез (ОЩЖ), надпочечников, НЭО.

Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом

Синонимы

Тиреосцинтиграфия. Сканирование ЩЖ.

Радиофармпрепарат

Натрия пертехнетат [^{99m}Tc] (^{99m}Tc-пертехнетат) - радиофармпрепарат (РФП), используемый для визуализации патологии ЩЖ. Короткий период полураспада (6 ч), хорошая визуализация, пик энергии γ-квантов 140 кэВ, доступность и простота приготовления - его главные достоинства. ^{99m}Tc-пертехнетат захватывается тиреоцитами, как и йод, но не органифицируется и быстро выводится из тиреоидных клеток. ^{99m}Tc-пертехнетат не обладает тропностью к опухолевой ткани и не используется в дифференциальной диагностике опухолей ЩЖ.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Цель

Целью исследования является визуализация накопления и распределения РФП тиреоидной ткани.

Показания

- Показания к выполнению сцинтиграфии:
- дифференциальная диагностика этиологии тиреотоксикоза: болезнь Грейвса, функционально автономная аденома (горячий узел), тиреоидит (деструктивный, подострый);
 - оценка функциональной активности узла (-ов) ЩЖ;
 - аномалии развития и расположения (эктопия, аберрантные доли);
 - перед послеоперационной радиойодоблацией (для оценки остаточной тиреоидной ткани).

Противопоказания

Беременность, непереносимость РФП. Случайное проведение радионуклидного исследования у беременных не является показанием к прерыванию беременности. Кормление грудью является относительным противопоказанием к исследованию. Если сцинтиграфию необходимо выполнить, кормление грудью прерывают и возобновляют через 24 ч.

Подготовка

Специальной подготовки не требуется. Отменяют прием тире-остатиков [метамизола натрия, пропилтиоурацила (Пропицила*)] минимум за 3 дня, левотироксина натрия - минимум за 14 дней. Исключают йодсодержащие продукты за 14 дней.

Методика исследования

Внутривенно вводится 70-150 МБк натрия пертехнетата [^{99m}Tc]. Через 15-20 мин выполняется скintiграфическое исследование. В ходе исследования пациент лежит на спине, датчик γ-камеры располагается сверху, максимально близко над головой, но не касаясь ее. Выполняется одна статическая скintiграфия в передней проекции с записью в матрицу 128×128 пикселей с набором 200 тыс. импульсов и более. Важно сохранять неподвижность во время сканирования. Продолжительность исследования - 5-10 мин.

На полученной скintiграмме оцениваются: положение, контуры, размеры, индекс захвата, распределение и интенсивность накопления РФП, наличие горячих, теплых или холодных узлов.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Для количественной оценки функционального состояния ЩЖ могут быть использованы следующие способы.

- Вычисление индекса захвата РФП ЩЖ с использованием специального программного обеспечения обрабатывающей станции γ-камеры (диапазон референсных значений нормы отличается у разных производителей оборудования).
- Вычисление захвата РФП щитовидной железой в процентах от счета над всем телом. В этом случае дополнительно выполняется скintiграфия всего тела.

Интерпретация

В норме на скintiграммах ЩЖ обычно имеет форму бабочки, доли располагаются симметрично по обе стороны от срединной линии, верхние ее полюса - в поднижнечелюстных областях, нижние - достигают яремной вырезки.

Процентное распределение РФП между долями примерно одинаковое (правая доля может незначительно преобладать).

В норме накопление и распределение РФП в ткани ЩЖ достаточно однородное (рис. 2.10, см. цв. вклейку).

В слюнных железах отмечается физиологическое накопление радиометки (в норме примерно в 2 раза менее интенсивное, чем в ЩЖ). Также иногда может визуализироваться физиологическое накопление РФП в крупных сосудах, особенно при скintiграфии после тиреоидэктомии и при деструктивных (подострых) тиреоидитах.

У небольшого количества пациентов визуализируется пирамидальная доля, отходящая от перешейка или медиальной поверхности одной из долей (рис. 2.11, см. цв. вклейку).

В редких случаях выявляется эктопия ЩЖ в корень языка (90%), высокорасположенная (в области подъязычной кости), низкорасположенная (загрудинно), в малом тазу (struma ovarii), в сердце (struma cordis), интратрахеально (рис. 2.12, см. цв. вклейку).

Скintiграфическое измерение размеров органа обязательно, так как несоответствие анатомических [по данным ультразвукового исследования (УЗИ)] и функциональных (по данным скintiграфии) размеров может свидетельствовать о наличии холодного узла с краевым расположением.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Распределение и интенсивность накопления РФП в ЩЖ оцениваются с учетом данных лабораторных исследований и УЗИ. Равномерно повышенное накопление радиоиндикатора во всей ЩЖ при низком уровне ТТГ является характерным признаком диффузного токсического зоба (болезни Грейвса). Сниженное накопление РФП либо полное отсутствие визуализации ЩЖ при низких значениях ТТГ является признаком подострого или деструктивного тиреоидита.

Оцениваются участки повышенного и пониженного накопления радиоиндикатора и сопоставляются с выявленными при УЗИ узлами. У пациентов с пониженным уровнем ТТГ или с узлами с неопределенными цитологическими результатами скintiграммы показывают их функциональное состояние. Поскольку гиперфункциональные узлы почти всегда доброкачественные (пункционная биопсия обязательна), их можно лечить радиойодтерапией (РИТ).

Горячие узлы более интенсивно накапливают РФП по сравнению с окружающей паренхимой ЩЖ (рис. 2.13, см. цв. вклейку). Узлы с повышенной функциональной активностью в половине случаев **функционально автономны**, то есть функционируют независимо от регулирующей их гипофизарной системы. На скintiграмме это выглядит как очаг интенсивного накопления радиоиндикатора на фоне значительного снижения либо отсутствия накопления в окружающей тиреоидной ткани.

Холодные узлы слабо накапливают РФП по сравнению с окружающей тканью ЩЖ. В большинстве случаев (до 80%) они доброкачественные и представлены коллоидными кистами либо аденомами. Но в 20% случаев холодные узлы могут быть злокачественными. При этом категорически неправильно судить о злокачественности узла только по скintiграмме. Узлы, имеющие функциональную активность, сравнимую с окружающей тканью железы, часто называют **теплыми**, или изофункцион-альными. Такие узлы определяются при УЗИ, но не видны на скinti-грамме. Многие холодные узлы, расположенные глубоко в ткани ЩЖ, выглядят на скintiграмме как нормально функционирующая ткань.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Многоузловой зоб

На скintiграммах он часто выглядит как увеличенная в размерах ЩЖ с чередующимися зонами повышенного, пониженного, нормального накопления РФП, соответствующими горячим, холодным, теплым узлам. У взрослых карциномы в холодных узлах многоузлового зоба встречаются значительно реже, чем в солидных узлах.

Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)

На скintiграммах ЩЖ часто увеличена в размерах, отмечается относительно равномерное повышенное накопление РФП. Иногда видна пирамидальная доля. В норме накопление РФП в слюнных железах в 2,0-2,5 раза ниже по сравнению с таковым в ЩЖ.

Хронический тиреоидит (тиреоидит Хашимото)

Это воспалительное заболевание ЩЖ аутоиммунного генеза. Чаще всего сопровождается увеличением ЩЖ и симптомами гипотиреоза в зависимости от этиологии и активности аутоиммунного процесса.

На скintiграммах ЩЖ чаще всего увеличена, с повышенным накоплением радиоиндикатора в начале заболевания (подобно болезни Грейвса), на более поздней стадии отмечается пятнистое (мозаичное) распределение РФП с участками гипо- и гиперзахвата РФП. Нередко на скintiграммах отмечается выраженное снижение либо полное отсутствие накопления РФП в ЩЖ.

В диагностике деструктивного или подострого тиреоидита скин-тиграфия играет второстепенную роль, так как заболевания неплохо распознаются по клинико-эхографическим и лабораторным проявлениям.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз

В одной таблетке амиодарона (Кордарона) (200 мг) содержится 75 мг йода. Учитывая высокую концентрацию в нем йода, липофильность и длительный период полувыведения - от 30 дней до месяцев, препарат через неопределенное время (латентный период) способен инициировать тиреотоксикоз. Сцинтиграфия используется для дифференциальной диагностики I и II типа амиодарониндуцированных тиреотоксикозов. Амиодарониндуцированные тиреотоксикозы I типа встречаются редко, протекают по типу болезни Грейвса или функциональной автономии. При этом на сцинтиграмме отмечается повышенный захват РФП.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики
Однако значительно чаще (до 80% случаев) приходится сталкиваться с амиодарониндуцированными тиреотоксикозами II типа. Они протекают по типу деструктивного тиреоидита. На сцинтиграмме - пониженный захват либо полное отсутствие захвата РФП.

В большинстве случаев сцинтиграфия, выполненная в течение даже нескольких месяцев после отмены амиодарона, неинформативна, так как не отражает истинное функциональное состояние ЩЖ вследствие сохраняющейся йодной блокады ЩЖ.

Эктопия/дистопия тиреоидной ткани
Эктопированная ткань ЩЖ чаще всего встречается в корне языка, высоко на шее либо в средостении за грудиной. Редкими являются эктопии в малом тазу (struma ovarii), сердце (struma cordis), трахее. Для топической визуализации эктопированной ткани ЩЖ рекомендуется ОФЭКТ-КТ.

Сцинтиграфия околощитовидных желез с ^{99m}Tc-технетрилом
Синонимы

Сцинтиграфия паращитовидных желез с ^{99m}Tc MIBI, ^{99m}Tc sesta-MIBI.

Радиофармпрепарат

^{99m}Tc-технетрил (метоксиизобутилизонитрил, MIBI) - РФП выбора для визуализации патологически измененных ОЩЖ. Данный РФП обладает отличными энергетическими характеристиками и способен активно проникать и накапливаться в митохондриях клеток ОЩЖ.

Цель
Сцинтиграфия выполняется в целях топической визуализации измененных ОЩЖ (аденомы, гиперплазии) у пациентов с диагнозом гиперпаратиреоза на фоне повышенного уровня паратгормона и кальция в сыворотке крови. Наилучшей информативностью обладает сочетание методов УЗИ и ОФЭКТ-КТ.

Показания

Показания к выполнению исследования:
• визуализация аномальных ОЩЖ (гиперплазии, аденомы) в местах типичного их расположения (90% случаев) с указанием их топике относительно ЩЖ;
• поиск и визуализация эктопированных (расположенных в необычном месте) измененных ОЩЖ (10% случаев) при отрицательных результатах УЗИ, МРТ и др.;

Глава 2. Инструментальные методы диагностики
• как этап топической визуализации перед планированием операции.

Противопоказания

См. выше (аналогичные, как при сцинтиграфии ЩЖ).

Подготовка

Специальной подготовки не требуется.

Методика исследования

В настоящее время наибольшее распространение получила методика одноизотопного двухфазного исследования с ^{99m}Tc-технетрилом (MIBI). Исследование основано на эффекте неодинаковой скорости вымывания ^{99m}Tc-технетрила из ткани ЩЖ и паратиреоидной ткани. Скорость вымывания РФП из аденомы ОЩЖ намного медленнее, чем из нормальной ткани ЩЖ. Длительное удержание РФП в измененных ОЩЖ предположительно связано с наличием оксифильных клеток, богатых митохондриями.

Внутривенно вводится 370-740 МБк ^{99m}Tc-технетрила. Через 15 мин и 1,5-2,0 ч после введения РФП выполняются два сцинтиграфических исследования. В ходе каждого исследования пациент лежит на спине, датчик γ-камеры располагается сверху, максимально близко над головой, но не касаясь ее (зона интереса - шея и верхнее средостение). Выполняется статическая сцинтиграфия в передней проекции с записью в матрицу 128x128 пикселей в течение 10 мин. Важно сохранять неподвижность во время сканирования.

Первая фаза (тиреоидная), 15 мин. Изначально ^{99m}Tc-технетрил интенсивно поглощается как ЩЖ, так и ОЩЖ. Отмечается физиологическое накопление РФП в слюнных железах и миокарде.

Вторая фаза (паратиреоидная), 1,5-2,0 ч. Со временем активность в нормальной ткани ЩЖ значительно уменьшается, а в аденомах и гиперплазированных ОЩЖ сохраняется. Именно поэтому на отсроченных сцинтиграммах аденомы выглядят как фокусы повышенного накопления РФП.

При сомнительных результатах планарной сцинтиграфии, при очаговом накоплении РФП в нетипичном для ОЩЖ месте рекомендуется выполнить ОФЭКТ-КТ. Рекомендуемый режим - 40-60 проекций по 30 с. Метод повышает чувствительность с 80 до 93% по сравнению с планарной сцинтиграфией и обеспечивает точную анатомическую визуализацию аномальных ОЩЖ.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Интерпретация

При интерпретации сцинтиграфии необходимо учитывать данные лабораторных исследований (ПГ, кальций, витамин D), УЗИ, КТ, МРТ.

В норме на сцинтиграммах неизмененные ОЩЖ не визуализируются (они слишком малы - 20-50 мг). Также нечасто определяются гиперплазированные ОЩЖ при ВГПТ. В этих случаях на поздних снимках (паратиреоидная фаза) отмечается остаточное низкоинтенсивное накопление РФП в проекции обеих долей ЩЖ без видимых фокусов очагового накопления.

Аномальная ОЩЖ обычно визуализируется как участок повышенного накопления РФП на ранних снимках (первая фаза) и становится более заметной на поздних снимках (вторая фаза) из-за более медленного вымывания РФП из ОЩЖ, чем из ЩЖ (рис. 2.14, см. цв. вклейку).

На сцинтиграммах типичное расположение нижних ОЩЖ - проекция нижних полюсов (либо нижней трети доли) ЩЖ,

верхних ОЩЖ - проекция средней трети доли ЩЖ. Большой вариабельности эктопий подвержены нижние ОЩЖ, поэтому на сцинтиграммах внимательно оценивается область верхнего средостения (рис. 2.15, см. цв. вклейку). Скорость вымывания РФП из ОЩЖ может быть различной. По этой причине некоторые аденомы с быстрым вымыванием РФП не видны на поздних планарных снимках (вторая фаза). Причиной этого может быть экспрессия мембранного белка Р-гликопротеина, который играет важную роль в ложноотрицательных результатах сцинтиграфии. В редких случаях аденомы ОЩЖ могут быть вовсе не визуализируемы вследствие гистологических особенностей (малого количества оксифильных клеток).

Факторы, затрудняющие диагностику

- Движение пациента во время исследования.
- Экстравазация РФП при внутривенном введении.
- Малые размеры аденомы или гиперплазии ОЩЖ (менее 500 мг).
- Операция (-и) на ЩЖ в анамнезе.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- Заболевания ЩЖ (аденомы и карциномы, метастазы рака могут быть неотличимы от патологий ОЩЖ).
- Глубоко расположенные эктопированные ОЩЖ (в средостении ретротрахеально).
- Асимметричная активность в поднижнечелюстных слюнных железах может быть ошибочно принята за эктопированную аденому ОЩЖ.
- Сцинтиграфия имеет более низкую чувствительность при гиперплазии, чем при аденоме ОЩЖ.

Во всех вышеуказанных случаях выполнение ОФЭКТ-КТ улучшает информативность исследования.

Осложнения

Невротические реакции, связанные с проведением исследования и нахождением пациента в замкнутом пространстве, крайне редко аллергические реакции, металлический привкус во рту при введении РФП. Для более быстрого выведения РФП из организма после исследования рекомендуется питье, легкое желчегонное питание (сливки, яйца и др.).

Альтернативные методы

ПЭТ-КТ с РФП: ¹¹C-метионин, ¹⁸F-Дезоксиклюкоза, ¹⁸F-Холин.

Сцинтиграфия всего тела с ¹²³I или ¹³¹I

Синонимы

Сцинтиграфия всего тела с йодом, радиойоддиагностика.

Радиофармпрепараты

¹²³I и ¹³¹I используются для визуализации остаточной тиреоидной ткани, метастазов дифференцированного РЩЖ, для биодозиметрического исследования кинетики йода. В организме они ведут себя аналогично стабильному йоду. В отличие от ^{99m}Tc-пертехнетата, изотопы йода в тиреоидной ткани органифицируются и участвуют в синтезе гормонов.

¹²³I имеет энергию γ-излучения 159 кэВ. Период полураспада - 13 ч. Эти характеристики обеспечивают хорошие физические свойства для визуализации и низкую дозу облучения пациента. Недостатком РФП является его более высокая, чем ¹³¹I, стоимость.

¹³¹I имеет основную энергию γ-излучения 364 кэВ. Период полураспада - 8 дней. Преимущество - более доступная стоимость, а также более длительный период полувыведения с выполнением сцинтиграфии на 2-3 сут и позже, предпочтителен для визуализации йод-накапливающих очагов дифференцированного РЩЖ, поскольку

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

достигается оптимальное соотношение накопления и фона. ¹³¹I применяется не только для диагностики, но и для терапии заболеваний ЩЖ.

Цель

Выявление как нормальной остаточной тиреоидной ткани в области ложа ЩЖ, так и опухолевых (метастазов) очагов во всем теле.

Показания

Показания к сцинтиграфии всего тела с йодом:

- при диспансерном мониторинге больных дифференцированным РЩЖ (обычно через 6-12 мес после тиреоидэктомии и радио-йодабляции);
- при рецидиве или подозрении на метастазы дифференцированного РЩЖ (с целью локализовать патологическую ткань и определиться с тактикой лечения);
- после тиреоидэктомии перед лечением радиойодом (в отдельных случаях).

Противопоказания

При диагностике с ¹³¹I - беременность, кормление грудью. При диагностике с ¹²³I - беременность. Кормление грудью является относительным противопоказанием. Если необходимо выполнить сцинтиграфию с ¹²³I, то после исследования кормление грудью прерывают, возобновить кормление можно через 48 ч после введения РФП.

Подготовка

- Отмена левотироксина натрия за 4 нед у взрослых и за 3 нед у детей до сцинтиграфии с целью поднять уровень эндогенного ТТГ до 30 МЕ/л и выше (выраженный гипотиреоз). Альтернативой данному способу (без гипотиреоза) является назначение тиреотропина-α (Тироджина*).
- Диета с ограничением йода минимум за 2 нед до исследования. Если пациенту выполнялась компьютерная томография (КТ) с контрастированием, то исследование выполняют не ранее чем через 2 мес.

Методика

При диагностике с ¹²³I внутривенно вводится 150 МБк, исследование проводится через 24 ч.

При диагностике с ¹³¹I внутрь принимается 70-100 МБк жидкого либо капсулированного ¹³¹I, сцинтиграфия выполняется через 48 ч. Не рекомендуется использовать для целей диагностики активности более 150 МБк ¹³¹I из-за возможного возникновения эффекта оглушения (снижения способности поглощать в последующем терапевтическую дозу ¹³¹I).

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

При посттерапевтическом исследовании сцинтиграфия выполняется через 2-7 дней после приема терапевтической активности жидкого либо капсульного ¹³¹I.

Сцинтиграфия всего тела выполняется в передней и задней проекциях в режиме «Все тело» (whole body) с использованием высокоэнергетических коллиматоров. При наличии показаний после планарной сцинтиграфии выполняется ОФЭКТ-КТ зоны интереса.

Интерпретация

В норме на сцинтиграммах определяется физиологическое накопление РФП в слюнных железах, желудке, кишечнике, мочевом пузыре. Кроме того, возможно артефактное накопление радиойода, что является причиной ложноположительных результатов исследования. Такие ситуации возникают при эктопии тиреоидной ткани, накоплении РФП в молочных железах, пищеводе, контаминации волос и кожного покрова физиологическими выделениями, в очагах воспаления, в том числе посттравматического, нетиреоидных опухолях.

Местоположение всех очагов патологического накопления на пла-нарных сцинтиграммах описывается с указанием размеров засветки. Рассчитывается процент захвата РФП относительно счета над всем телом .

У пациентов после тиреоидэктомии, не проходивших ранее терапию радиойодом, практически всегда отмечается накопление РФП в остаточной тиреоидной ткани в области ложа ЩЖ. Отсутствие накопления РФП бывает в случаях:

- радикально выполненной тиреоидэктомии;
- неадекватной подготовки пациента к исследованию (тиреоидный остаток заблокирован йодом при несоблюдении условий без-йодовой диеты, низкий уровень ТТГ и др.);
- резистентности опухолевой тиреоидной ткани (йоднегативный рак).

Если определяется значимый остаток ткани ЩЖ в проекции ложа (более 5% СВТ), то опухолевые очаги могут не визуализироваться на сцинтиграммах с ¹³¹I и ¹²³I.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

На диагностических контрольных сцинтиграммах, выполненных через 6-12 мес после радиойодабляции, остаточная тиреоидная ткань не должна определяться. Если накопление радиойода все же визуализируется в области ложа ЩЖ, это может быть проявлением местного рецидива либо поражения паратрахеальных лимфатических узлов. Патологическое накопление РФП вне зоны ложа ЩЖ - признак метастатического поражения.

Для точной анатомической визуализации очагов накопления радиойода применяется ОФЭКТ-КТ (рис. 2.16, см. цв. вклейку).

Иоднегативный дифференцированный РЩЖ не визуализируется на сцинтиграммах с радиоактивным йодом, но может выявляться при ОФЭКТ-КТ с ^{99m}Tc-технетрилом и/или ПЭТ-КТ с флуэзоксиглюко-зой [18F].

При интерпретации данных сцинтиграфическую картину необходимо сопоставлять с данными анамнеза, УЗИ шеи, КТ, результатами лабораторных исследований (ТТГ, тиреоглобулин, антитела к тирео-глобулину).

Факторы, влияющие на эффективность

Ухудшение результатов исследования возможно при несоблюдении пациентом правил подготовки к исследованию, правил укладки пациента, движениях во время исследования, рано выполненных сцинти-графиях (низкий контраст фона и очага), интенсивное накопление РФП в очаге может экранировать более мелкие очаги, расположенные рядом, артефакты.

Альтернативные методы

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc-технетрилом, ПЭТ-КТ с флуэзоксиглюкозой [18F], ¹²⁴I.

Сцинтиграфия всего тела с ¹²³I-метайодбензилгуанидином

Синоним

Сцинтиграфия с ¹²³I-MIBG.

Радиофармпрепарат

¹²³I-метайодбензилгуанидин (МЙБГ) - РФП, имеющий структурное сходство с норадреналином. Конкурентно с норадреналином он накапливается в окончаниях нейронов, при этом не имеет медиа-торных свойств и, следовательно, не оказывает фармакологического воздействия.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

МЙБГ входит в нейроэндокринные клетки посредством активного механизма поглощения через транспортер адреналина и аккумулируется в нейросекреторных гранулах. Благодаря этим свойствам данный РФП рутинно используется для визуализации НЭО, оценки распространенности опухолевого процесса, мониторинга эффективности проведенного лечения.

Цель

Исследование с ¹²³I-МЙБГ - метод функциональной визуализации катехоламинсекретирующих образований. Данное исследование выполняется в целях поиска НЭО у пациентов с биохимически подтвержденными маркерами гиперфункции симпатoadреналовой системы как при отрицательных данных КТ, МРТ, так и для функциональной визуализации уже выявленных образований.

Чувствительность сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ - 92-98% для ФХЦ без метастазов, 57-79% - с метастазами. Специфичность приближается к 100%.

Показания

Показания к выполнению исследования:

- ФХЦ (происхождение в хромаффинных клетках симпатoadрена-ловой системы надпочечников);
- ПГ (происхождение в автономных ганглиях как парасимпатической, так и симпатической нервной системы);
- нейробластома (происхождение в клетках симпатической нервной системы);
- ганглионейромы (происхождение в ганглиях симпатической нервной системы);
- ганглионейробластомы (специфическое образование с признаками нейробластомы и ганглионейромы);
- метастазы вышеуказанных опухолей (в кости, печень, легкие, лимфатические узлы и другие органы);
- диагностика НЭО (карциноидов);
- контроль за эффективностью хирургического лечения.

Противопоказания

- Аллергическая реакция на йод.
- Такие же, как при сцинтиграфии ЩЖ (см. выше).

Подготовка

В целях защиты (блокады) ЩЖ пациенту за 1 день до введения РФП и в день исследования назначают калия йодид в дозе 150 мг/сут.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Прием отдельных продуктов питания и лекарственных препаратов резко снижает чувствительность метода и отрицательно влияет на результаты исследования с ¹²³I-МИБГ.

За 48-72 ч до начала исследования необходимо отменить (если это возможно) прием лекарственных средств (ЛС), таких как следующие.

- Сердечно-сосудистые препараты:

- ◊ α-, β-адреноблокаторы: доксазозин (Кардура*), бисопролол (Конкор*), атенолол, амиодарон и др.;
- ◊ антагонисты кальция: верапамил, нифедипин (Коринфар*, Кордафен*, Кордипин*), исрадипин (Ломир*), амлодипин (Норваск*) и др.;
- ◊ симпатомиметики: добутамин, сальбутамол, фенотерол [в том числе сосудосуживающие препараты от насморка местного действия - ксилометазолин (Отривин*), диметинден + фени-лэфрин (Виброцил*) и др.].

- ЛС, применяемые в неврологии и психиатрии:

- ◊ нейролептики: сульпирид и др.;
- ◊ опиоидные анальгетики: трамадол и др.;
- ◊ антидепрессанты: амитриптилин и др.;

Также рекомендуется исключить из еды продукты, содержащие кофеин, ванилин, шоколад.

Методика

Внутривенно медленно вводится 150 МБк ¹²³I-МИБГ. Исследование проводится через 24 ч. В случае получения неоднозначных результатов целесообразно повторить сцинтиграфию через 48 ч. Выполняется сцинтиграфия всего тела в передней и задней проекциях в режиме «Все тело» с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения. При наличии технических возможностей после планарной сцинтиграфии целесообразно выполнять ОФЭКТ-КТ зоны интереса, что повышает результативность исследования.

Поскольку ¹²³I-МИБГ экскретируется с мочой, активность в мочевом пузыре может помешать визуализации тазовой опухоли или опухоли мочевого пузыря. Именно поэтому перед сцинтиграфией пациент обязательно опорожняет мочевой пузырь.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Интерпретация

Для оценки изображений сцинтиграфии ¹²³I-МИБГ следует принимать во внимание такие моменты, как:

- клиническая проблема, обосновывающая показания к сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ;
- топографическая локализация накопления РФП и сопоставление ее с данными других методов диагностики (КТ, МРТ, УЗИ);
- накопление РФП в местах, отличных от участков физиологического накопления;
- интенсивность накопления индикатора;
- причины ложноотрицательных результатов (размер образования, особенности строения опухоли, физиологическое накопление, маскирующее опухоль, влияние принимаемых лекарственных препаратов);
- причины ложноположительных результатов (артефакты, физиологическое накопление).

В норме на сцинтиграммах всего тела в передней и задней проекциях отмечается физиологическое накопление РФП в слюнных железах, миокарде, печени, кишечнике, мочевом пузыре. Также в норме в 15% случаев отмечается низкоинтенсивное накопление ¹²³I-МИБГ в надпочечниках, что может стать причиной ложноположительных результатов. Патологическое очаговое накопление РФП обычно определяется в виде участка гиперфиксации. Наиболее часто это ФХЦ (надпочеч-никовой локализации), ПГ, связанные с парасимпатической тканью (вдоль черепных нервов, блуждающего нерва) или симпатической тканью [в местах расположения симпатических ганглиев у основания нижней брыжеечной артерии, чревной, мезентериальной артерий, бифуркации аорты (органа Цукеркандля)] (рис. 2.17, см. цв. вклейку). Реже опухолевые образования возникают в области таза, груди, шеи (рис. 2.18, см. цв. вклейку). ОФЭКТ-КТ позволяет визуализировать даже малые опухолевые образования с патологическим накоплением РФП (5 мм и более).

Если сканирование с ¹²³I-МИБГ дает отрицательный результат, для дальнейшего поиска используют ПЭТ предпочтительно с 18F-DOPA. Если результат тоже отрицательный, опухоль, скорее всего, дедифференцирована. В этом случае она может быть диагностирована при ПЭТ с флуорезоксиглюкозой [18F]. Некоторые МИБГ-негативные катехоламинсекретирующие образования (склонные к злокачественному перерождению) экспрессируют соматостатиновые рецепторы и поэтому могут быть выявлены при сцинтиграфии с ¹¹¹In-октреотидом.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Альтернативные методы

ОФЭКТ-КТ с ¹³¹I-MIBG; ПЭТ-КТ с ¹²⁴I-MIBG.

Сцинтиграфия всего тела с ¹¹¹In-октреотидом

Синонимы

Сцинтиграфия с октреотидом, октреоскан.

Радиофармпрепарат

¹¹¹In-октреотид состоит из октреотида (синтетического аналога соматостатина) и изотопа индия (¹¹¹In). Он захватывается и накапливается в тканях, имеющих высокую экспрессию соматостатиновых рецепторов (выделяют пять подтипов рецепторов, наибольшей аффинностью обладают рецепторы 2-го и 5-го подтипов).

Цель

Данное исследование выполняется в целях определения локализации опухолей, оценки распространенности опухолевого процесса, мониторинга эффективности проведенного лечения. Для точной топической локализации опухоли, а также при сомнительных результатах планарных сцинтиграмм необходимо выполнение дополнительного исследования - ОФЭКТ-КТ.

Показания

Показания к выполнению сцинтиграфии:

- диагностика НЭО (в большей степени гастроэнтеропанкреотических и карциноидов);

- для выявления соматостатиновых рецепторов в опухолях (пациенты с опухолями, экспрессирующими рецепторы соматостатина, с большей вероятностью отреагируют на лечение октреотидом);
- при наличии карциноидного синдрома;
- контроль за эффективностью хирургического лечения.

Противопоказания

Беременность, непереносимость РФП.

Подготовка

За 1-2 дня до введения РФП следует отменить терапию коротко-живущими аналогами соматостатина, терапию депонированными формами аналогов соматостатина отменяют за 3-4 нед. Отменяют препараты из группы ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-рецепторов за 14 дней до исследования. Если зона интереса включает область брюшной полости и таза, рекомендуется назначить легкое пероральное слабительное средство вечером накануне инъекции РФП и вечером после инъекции.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Методика

Внутривенно вводится 222 МБк взрослым и 5 МБк/кг детям. Исследование проводится через 24 ч, а при необходимости дополнительно через 48 ч. Выполняется сцинтиграфия всего тела в передней и задней проекциях в режиме «Все тело» (whole body) с использованием коллиматоров средних энергий. При наличии технических возможностей после планарной сцинтиграфии целесообразно выполнять ОФЭКТ-КТ зоны интереса. Это существенно повышает результативность исследования.

Интерпретация

Знание физиологического накопления ¹¹¹In-октреотида важно для правильной интерпретации результатов исследования. Этот РФП накапливается в гипофизе, ЩЖ, печени, селезенке, почках, мочевом пузыре, а иногда и в желчном пузыре. Все полученные при сцинти-графии данные необходимо сопоставлять с данными УЗИ, КТ, МРТ, результатами лабораторных исследований. Чувствительность при выявлении эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составляет 75-100%, за исключением инсулиномы, где чувствительность из-за наличия различных подтипов рецептора соматостатина на этой опухоли составляет 50-60% (рис. 2.19, см. цв. вклейку). ФХЦ, нейробластомы и ПГ, экспрессирующие соматостатиновые рецепторы (особенно экстраадреналовой локализации и метастазы), не выявленные на КТ или МРТ, могут быть визуализированы с помощью ¹¹¹In-октреотида. Чувствительность - 85%.

Медуллярная карцинома ЩЖ: чувствительность - 65-70%.

Карциноид: общая чувствительность сцинтиграфии с ¹¹¹In-октреотидом составляет приблизительно 86-95%.

Также могут быть визуализированы внутричерепные опухоли, богатые соматостатиновыми рецепторами (менингиомы, астроцито-мы).

Ложноположительная интерпретация полученных результатов возможна:

- в легких при респираторных инфекциях;

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- в местах оперативного вмешательства;
- необходимо принимать во внимание, что наличие различных подтипов рецепторов соматостатина обуславливает различную аффинность к октреотиду.

Альтернативные методы

ОФЭКТ-КТ с ⁹⁹Tc_T-тектротидом, ПЭТ-КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TOC/ TATE/NOC.

2.8. ТОНКОИГОЛЬНАЯ АСПИРАЦИОННАЯ БИОПСИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Э. Ванушко

Синонимы

ТАБ, тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия.

Обоснование

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) щитовидной железы - основной метод дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ и лимфатических узлов.

Показания

Показания к проведению ТАБ:

- образования ЩЖ > 1 см в диаметре;
- образования < 1 см при наличии таких факторов, как:
 - ◊ кальцитонин более 100 пг/мл;
 - ◊ увеличение регионарных лимфатических узлов;
 - ◊ облучение головы и шеи в анамнезе;
 - ◊ семейный анамнез РЩЖ;
 - ◊ паралич голосовой складки;
- образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
- возраст моложе 20 лет;
- изменение ультразвуковой структуры узла в процессе динамического наблюдения.

Интерпретация

Цитологическая классификация (Bethesda Thyroid Classification, 2009).

- I. Неинформативная пункция.
- II. Доброкачественное образование.
- III. Атипия неопределенного значения.
- IV. Фолликулярная неоплазия.
- V. Подозрение на злокачественное поражение.
- VI. Злокачественное поражение.

Операционные характеристики

Чувствительность - 65-98%, специфичность - 75-100%, положительная прогностическая ценность 95-96%.

Осложнения

ТАБ не имеет каких-либо существенных осложнений. Крайне редко - гематома, локальная болезненность.

2.9. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

А.М. Артемова

Синонимы

Эхография, сонография, ультрасонография.

Обоснование

С конца 1970-х гг. XX в. и до настоящего времени УЗИ является базовым методом топической диагностики при ПГПТ и ВГПТ благодаря таким характеристикам, как доступность, высокая точность, отсутствие ионизирующего излучения и противопоказаний. Недоступность для ультразвукового исследования некоторых областей возможного расположения эктопированных ОЩЖ приводит к необходимости в ряде случаев применения УЗИ в сочетании с другими технологиями: со сцинтиграфией с ^{99т}Тс-технетрилом или МСКТ.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Цель

Определение локализации опухоли или гиперплазированных ОЩЖ.

Показания

Клинико-лабораторные или лабораторные признаки гиперпаратиреоза (первичного, вторичного и третичного).

Противопоказания

Противопоказаний к УЗИ ОЩЖ нет.

Подготовка

Подготовки не требуется.

Методика

Ультразвуковой метод не позволяет получить изображение нормальных ОЩЖ из-за их малых размеров. В связи с этим УЗИ ОЩЖ представляет собой поиск дополнительных образований в местах их нормального расположения и в областях возможной эктопии, доступных для данного метода. УЗИ ЩЖ и ОЩЖ проводят в положении пациента лежа на спине с запрокинутой головой. Применяются линейные датчики с частотой 7,5-13 МГц, дополнительно для осмотра верхних отделов средостения можно использовать конвексные датчики с частотой 3,5-5,0 МГц. Для получения изображения проводится поперечное и продольное сканирование по передней поверхности шеи от подъязычной кости до яремной вырезки и грудино-ключично-сосцевидных мышц латерально. Особое внимание уделяется местам нормального расположения ОЩЖ в ретротиреоидальном пространстве, далее осматриваются области возможной эктопии. Исследование завершается осмотром регионарных шейных лимфатических узлов для исключения метастазов рака ОЩЖ.

Интерпретация

Околощитовидные железы в норме

Неизмененные ОЩЖ из-за маленьких размеров при эхографии не визуализируются. Средние размеры ОЩЖ - 0,5х0,3х0,2 см. Количество в норме - четыре (две верхние, две нижние), хотя, по данным разных патологоанатомических исследований, число их может варьировать от трех до пяти, описаны редкие случаи - до 12 ОЩЖ. Типичное расположение ОЩЖ: по задней поверхности ЩЖ, верхние - на границе верхней и средней трети долей ЩЖ или за средней третью, нижние - на уровне нижней трети или у нижнего полюса или ниже ЩЖ на боковой поверхности трахеи.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Аномалии расположения околощитовидных желез

Эктопия ОЩЖ встречается в 6-19% случаев. Наиболее часто атипично расположенные ОЩЖ находят в верхнем средостении, реже в нижнем средостении и на шее, вне мест их обычного расположения: за пищеводом, трахеей, латеральнее ЩЖ, у верхнего полюса долей ЩЖ. Наиболее редкая эктопия - интратиреоидное расположение. Гиперплазия околощитовидных желез

Гиперплазия всех ОЩЖ характерна для ВГПТ. При ПГПТ встречается только в 5-15% случаев, часто при синдроме МЭН-1 и МЭН-2 и семейной форме гиперпаратиреоза. Эхографически гиперплазированной ОЩЖ определяется как образование овальной формы, значительно реже округлой и близкой к линейной, с четкими контурами, однородной структуры, гипоэхогенное (рис. 2.20, см. цв. вклейку). При цветовой доплерографии, как правило, выявляется кровоток на периферии или как на периферии, так и в центре железы. При типичном расположении измененные ОЩЖ определяются на задней поверхности ЩЖ на разных уровнях: верхние могут располагаться за средней третью доли ЩЖ, на границе верхней и средней трети, реже за верхней третью; нижние - за нижней третью, у нижнего полюса, книзу от нижнего полюса долей на 0,5-2,0 см, на боковой поверхности трахеи. Редко все ОЩЖ увеличены в равной степени. Одна или две железы могут значительно преобладать в размерах (рис. 2.21).

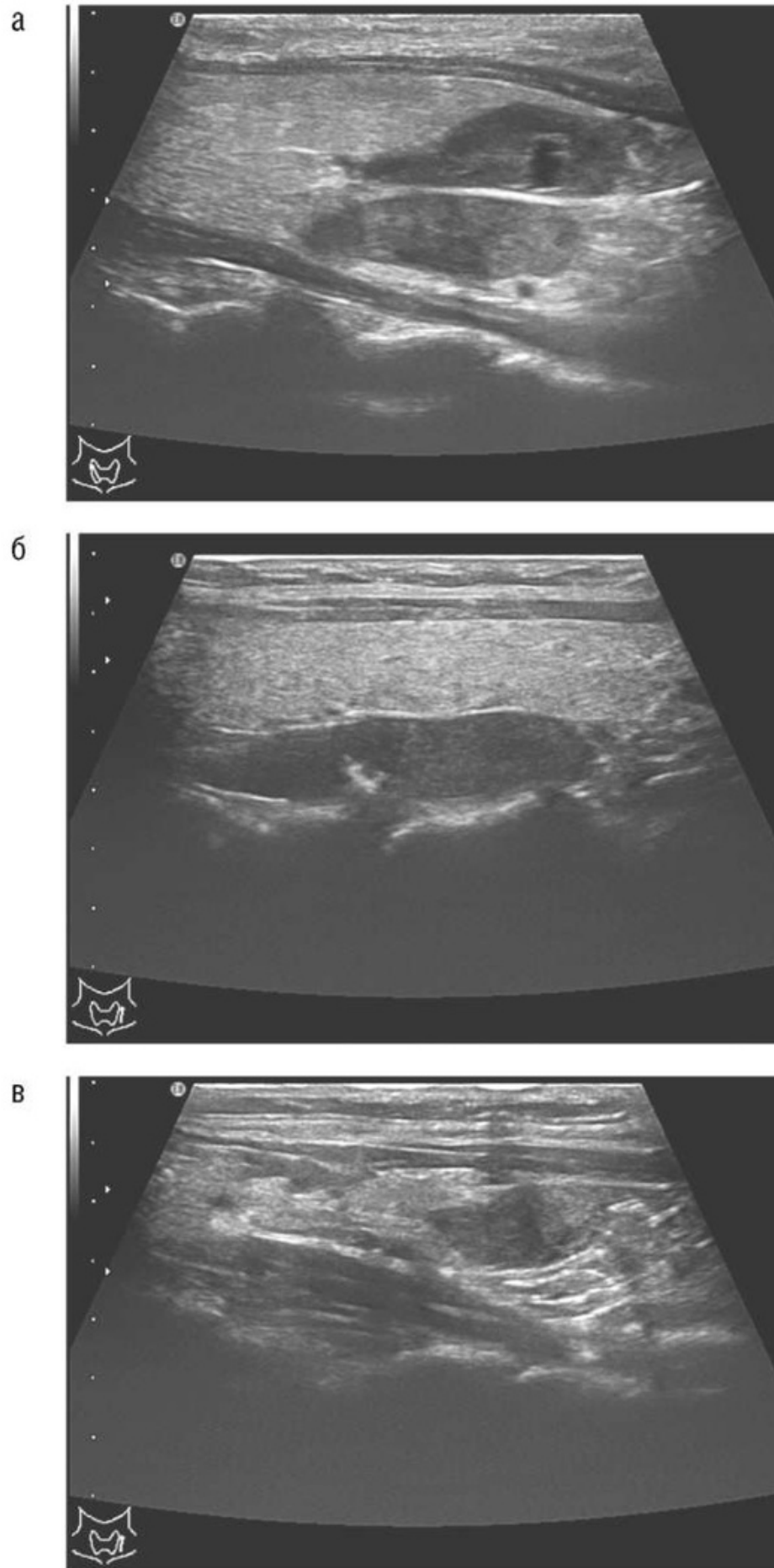


Рис. 2.21. Гиперплазия правых околощитовидных желез. Продольный срез (а); б - гиперплазия верхней левой околощитовидной железы. Продольный срез; в - гиперплазия левой нижней околощитовидной железы. Продольный срез. Вторичный гиперпаратиреоз
В большинстве случаев между объемом гиперплазированных ОЩЖ и уровнем ПТГ существует положительная корреляция. Степень выраженности гиперплазии при ПГПТ, как правило, значительно меньше, чем при ВГПТ.
Глава 2. Инструментальные методы диагностики
Аденомы околощитовидных желез

В 75-90% случаев причиной развития ПГПТ является солитарная аденома ОЩЖ, множественные аденомы встречаются значительно реже - в 2-11% случаев. Для третичного гиперпаратиреоза (ТГПТ) характерно развитие вторичных аденом на фоне гиперплазии. Эхографическая картина аденомы и гиперплазии ОЩЖ не имеет патогномоничных характеристик, и дифференцировать их возможно только при гистологическом исследовании. При УЗИ аденомы ОЩЖ, как и гиперплазированные железы, наиболее часто определяются как образования овальной формы, с четкими контурами, чаще однородной структуры, пониженной эхогенности, хорошо васкуляризированные (рис. 2.22, см. цв. вклейку). Реже аденомы имеют округлую или неправильную, в некоторых случаях причудливую форму (рис. 2.23). Аденомы больших размеров могут содержать жидкостные зоны и кальцинаты. Размеры и масса аденом положительно коррелируют с уровнем ПТГ и кальция в крови. Множественные аденомы могут быть как односторонними, так и двусторонними. УЗИ эффективно не только в выявлении типично расположенных аденом, но и во многих случаях образований из эктопированных ОЩЖ, например, в верхнем средостении (рис. 2.24).



Рис. 2.23. Большая аденома неправильной формы левой нижней околощитовидной железы. Продольный срез



Рис. 2.24. Атипичное расположение аденомы околощитовидной железы в верхнем средостении

Рак околощитовидных желез

Рак ОЩЖ является редкой патологией и составляет 0,005% всех видов карцином. В 90% это гормонально-активный рак. Только в 1-3% всех случаев ПГПТ причиной его развития является рак ОЩЖ. УЗИ не позволяет дифференцировать гормонально-активный рак ОЩЖ от аденомы или гиперплазии. Эхографически рак имеет практически те же характеристики, что и доброкачественные изменения ОЩЖ. С высокой вероятностью предположить злокачественный характер образования ОЩЖ можно только при выявлении метастатически измененных регионарных лимфатических узлов.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Операционные характеристики

УЗИ является высокоинформативным методом топической диагностики при ПГПТ: по разным источникам, чувствительность составляет 60-89%, специфичность - 75-88%, прогностическая ценность положительного результата - 86-99%. Лучшие результаты УЗИ показывает в выявлении единичных, типично расположенных, гормонально-активных

опухолей ОЩЖ. При множественных поражениях и рецидивном гиперпаратиреозе чувствительность метода снижается до 36-63%. Чувствительность УЗИ при ВГПТ ниже, чем при первичном, и составляет 55-71%. В диагностике образований из эктопированных ОЩЖ чувствительность УЗИ уменьшается до 59%.

Факторы, влияющие на результат

Точность УЗИ ОЩЖ значительно зависит от опыта и квалификации врача. Многие авторы сообщают о снижении чувствительности метода на 20-40% в случаях проведения УЗИ врачами общей практики, не имеющими опыта в данной области. Диагностические возможности эхографии в выявлении измененных ОЩЖ уменьшаются при сопутствующих заболеваниях ЩЖ, если они приводят к значительному увеличению ее объема. При больших размерах зоба с частичной загрузкой расположением УЗИ ОЩЖ может оказаться неинформативным. Предшествующие операции на щитовидной железе и/или ОЩЖ, выраженная деформация шейного и грудного отделов позвоночника также являются факторами, снижающими результативность метода.

Осложнения

Осложнения при проведении УЗИ ОЩЖ не описаны.

Альтернативные методы

В настоящее время оптимальным методом топической диагностики при гиперпаратиреозе признано сочетанное применение УЗИ и сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом. Сцинтиграфия при гиперпаратиреозе имеет чувствительность 66-85%, специфичность 48-100%. Совместное использование этих технологий позволяет получить результаты, превышающие возможности каждого из этих методов по отдельности. Так, при ПГПТ чувствительность комбинированного применения этих методов составляет 81-98%, специфичность - 90-98%; при ВГПТ чувствительность составляет 88%. При отрицательных, сомнительных или дискордантных результатах этих методов на втором этапе диагностического поиска целесообразно применение МСКТ. Возможности спиральной КТ в выявлении измененных ОЩЖ оцениваются следующим образом: чувствительность - 66-85%, специфичность - 25-89%. МСКТ и сцинтиграфия значительно информативнее УЗИ в поиске образований из эктопированных ОЩЖ. При этом сцинтиграфия обладает более высокой чувствительностью в диагностике таких образований, а МСКТ позволяет дать точные анатомические соотношения образования с окружающими органами и тканями. В сложных случаях, чаще всего при рецидивирующем гиперпаратиреозе, неэффективности ультразвукового исследования, сцинтиграфии с ^{99m}Tc-технетрилом и МСКТ, наиболее информативна гибридная технология: ПЭТ с ¹¹C-метионином/КТ или ПЭТ с ¹¹C-метионином/МРТ.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Инциденталомы околотитовидных желез

Гиперплазированные ОЩЖ, кисты и опухоли из них могут быть случайной находкой при рутинном УЗИ ЩЖ. Инциденталомы ОЩЖ выявляются в 0,53% случаев общего количества УЗИ ЩЖ. Случайно обнаруженные аденомы и гиперплазированные ОЩЖ могут быть как гормонально-активными, так и гормонально-неактивными. Кисты ОЩЖ определяются как округлые или овальные, с четкими контурами, анэхогенные образования, расположенные в местах типичной локализации ОЩЖ. Кисты ОЩЖ не приводят к развитию гиперпаратиреоза.

2.10. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.В. Солдатова

Синонимы

Сонография, эхография.

Обоснование

В настоящее время УЗИ занимает одно из центральных мест среди других методов диагностики благодаря высокой информативности, скорости выполнения, возможности неоднократного повторения без вреда для здоровья пациента.

Показания

- Наличие зоба.
- Наличие объемного образования в области шеи.
- Контроль за эффективностью проводимого лечения.
- Динамическое наблюдение после оперативных вмешательств.
- Ультразвуковой контроль при пункционной биопсии ЩЖ.
- Проведение интервенционных вмешательств под контролем ультразвука.
- Проведение эпидемиологических исследований

Противопоказания

Противопоказаний к УЗИ ЩЖ нет.

Подготовка

Специальной подготовки для проведения УЗИ ЩЖ не требуется.

Методика

Исследование выполняют в положении пациента лежа на спине с подложенным под плечевой пояс валиком и запрокинутой головой. При заболеваниях шейного отдела позвоночника исследование можно проводить в положении сидя.

Обычно используют высокочастотные линейные датчики с оптимальной частотой 10-13 МГц, работающие в режиме реального времени. При больших размерах ЩЖ измерения можно проводить конвексными датчиками с частотой 3,5-5,0 МГц.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Щитовидная железа (ЩЖ) расположена на передней поверхности шеи, состоит из двух долей и перешейка. Верхняя граница железы - на уровне щитовидного хряща, нижняя - 5-6-й хрящ трахеи, перешеек расположен на уровне 1-3-го или 2-4-го хряща трахеи.

При УЗИ ЩЖ датчик располагают в передних отделах шеи в поперечной плоскости и перемещают от подъязычной кости до яремной вырезки. Оценивают поперечные срезы обеих долей и перешейка, проводят измерения максимальных размеров ширины и толщины. Затем в продольной плоскости измеряют длину каждой из долей. Длина доли - расстояние между ее полюсами. Перешеек определяется спереди от трахеи, толщина его не превышает 0,5 см. Пирамидальная доля может определяться при значительном увеличении ЩЖ. Объем вычисляется по формуле:

$$V_{\text{щж}} = [(A_{\text{пр.}} \times B_{\text{пр.}} \times C_{\text{пр.}}) + (A_{\text{лев.}} \times B_{\text{лев.}} \times C_{\text{лев.}})] \times 0,479,$$

где V - объем ЩЖ; А - толщина доли; В - ширина доли, С - длина доли; 0,479 - коэффициент для определения объема структур, имеющих форму эллипса.

В норме объем ЩЖ у женщин не превышает 18 мл, у мужчин - 25 мл.

При УЗИ ЩЖ оценивают:

- наличие ЩЖ и расположение ее на шее;
- размеры и объем;
- контуры (четкие, нечеткие, ровные, бугристые);
- эхоструктуру (однородная, неоднородная);
- эхогенность (пониженная, средняя, повышенная);
- наличие объемных образований, их размеры, контуры, эхоген-ность и эхоструктуру;
- взаимоотношение ЩЖ с окружающими структурами;
- состояние регионарных лимфатических узлов;
- васкуляризацию ткани ЩЖ, узловых образований и лимфатических узлов на основе цветового доплеровского картирования.

Интерпретация

Неизмененная щитовидная железа

Для неизмененной ЩЖ характерны типичное расположение, четкие, ровные контуры, не увеличенные размеры, средняя эхоген-ность; эхоструктура может быть как однородной, так и неоднородной (рис. 2.25, см. цв. вклейку).

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Аномалии щитовидной железы

К врожденным аномалиям развития ЩЖ относят аномалии положения и размеров.

Аномалии положения

- **Дистопия** - тиреоидная ткань определяется по ходу щитовидно-подъязычного протока в любом месте от корня языка до загрудинной области. Выделяют следующие локализации: высокую язычную (подъязычную), предтрахеальную (предгортан-ную), низкую частично или полностью загрудинную.
- **Эктопия** - тиреоидная ткань определяется в атипичном месте, за пределами щитоподъязычного протока. Ее можно обнаружить при изотопном исследовании в совершенно неожиданных местах: в яичниках (struma ovarii), яичке (struma testis), перикарде (struma pericardii).

Ультразвуковая картина эктопии и дистопии - наличие тиреоид-ной ткани неоднородной структуры, пониженной эхогенности в нетипичном месте, с конфигурацией, отличной от конфигурации нормальной ЩЖ (рис. 2.26). При эктопии и дистопии существует повышенный риск малигнизации ЩЖ.

a



б

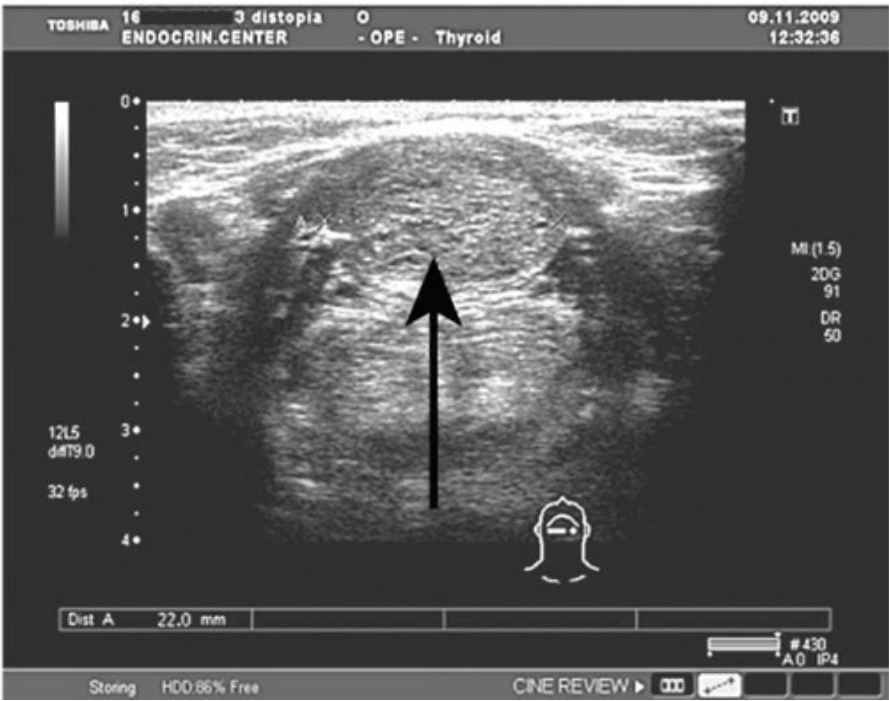


Рис. 2.26. Дистопия щитовидной железы (подъязычное расположение): а - поперечное сканирование на уровне типично расположенной щитовидной железы, ткань железы отсутствует; б - сканирование на уровне корня языка, определяется гипозоногенное образование

Аномалии размеров

- **Аплазия** (агенезия) - полное отсутствие тиреоидной ткани (рис. 2.27).



Рис. 2.27. Аплазия щитовидной железы

• **Гемиагенезия** - отсутствует одна из долей; эхоструктура соответствует нормальной железе; объем доли, как правило, увеличен (рис. 2.28).



Рис. 2.28. Аплазия правой доли щитовидной железы

• **Гипоплазия** - характерно уменьшение размеров одной или обеих долей ЩЖ, эхоструктура существенно не меняется.

Диффузный нетоксический зоб

- Увеличение размеров ЩЖ при осмотре и пальпации.
- Увеличение объема и отсутствие узловых образований по данным УЗИ.

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

- Клинически эутиреоидное состояние.

Эхографическая картина при данном заболевании зависит от степени увеличения ЩЖ. При небольшом зобе сохраняется нормальная структура средней эхогенности, при большом - ровные, четкие контуры сохраняются, но структура становится неоднородной за счет чередования зон средней и повышенной эхогенности. Довольно часто в диффузном зобе появляются очаговые зобные изменения в виде мелких гипоили анэхогенных зон.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

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

Выделяют диффузный токсический зоб и хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ).

Диффузный токсический зоб

Ультразвуковые признаки:

- диффузное увеличение размеров;
- диффузное снижение эхогенности;
- неоднородная эхоструктура;
- диффузная гиперваскуляризация ЩЖ (рис. 2.29; 2.30, см. цв. вклейку) при цветовом доплеровском картировании, увеличение систолической скорости кровотока;



Рис. 2.29. Диффузный токсический зоб
• улучшение (восстановление) эхоструктуры на фоне проводимой терапии.

Хронический аутоиммунный тиреоидит

Гипертрофический вариант:
• увеличение размеров;
• выраженное снижение эхогенности;
• неоднородная структура с появлением дольчатости, обусловленная развитием фиброзной ткани, визуализирующейся в виде гиперэхогенных линейных структур (рис. 2.31).

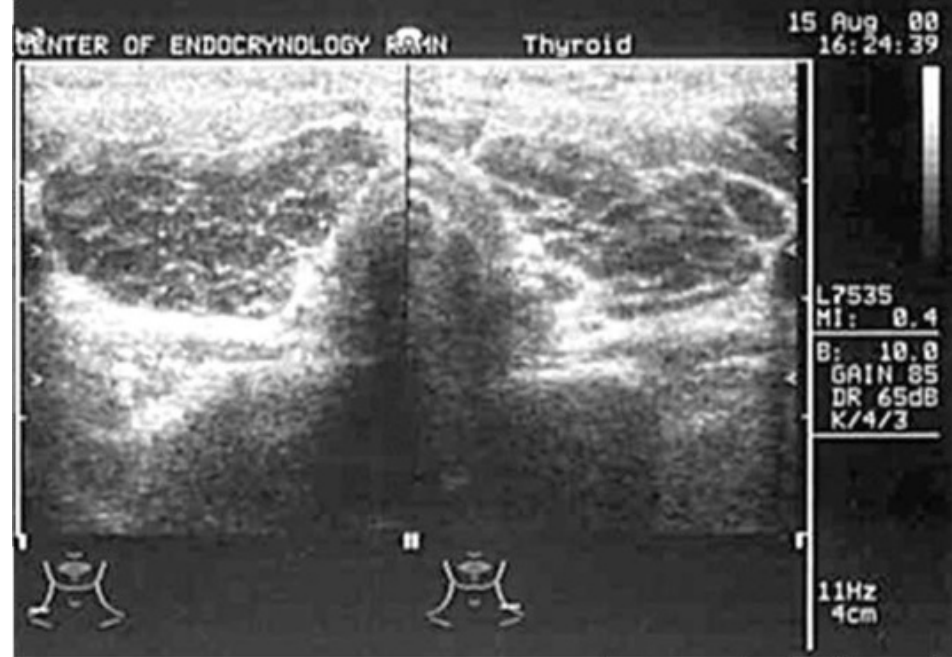


Рис. 2.31. Хронический аутоиммунный тиреоидит
Атрофический вариант - тиреоидная ткань визуализируется в виде гипоэхогенных участков на фоне фиброзной ткани (повышенной эхо-генности), отмечается резкое уменьшение размеров.
Очаговый вариант АИТ с очаговым поражением ЩЖ характеризуется появлением гипоэхогенных зон без четких контуров на фоне нормальной структуры средней эхогенности (см. рис. 2.25 на цв. вклейке).
Глава 2. Инструментальные методы диагностики
Послеродовой тиреоидит рассматривают как разновидность хронического АИТ, характеризуется теми же признаками, что и другие формы тиреоидита. Особенностью считают низкую васкуляризацию при цветовом доплеровском картировании. Аутоиммунные заболевания могут сочетаться с узловым зобом и карциномами.
Острый и подострый тиреоидит

Острый тиреоидит

Острый (гнойный) тиреоидит относится к редким заболеваниям ЩЖ. В патологический процесс могут быть вовлечены как одна, так и обе доли. К эхографическим признакам заболевания относят:
• увеличение доли (долей);
• появление жидкостных образований неправильной или округлой формы с утолщенной капсулой и неоднородным содержимым.

При отсутствии адекватной антибиотикотерапии процесс может прогрессировать и приводить к образованию абсцессов.

Подострый тиреоидит

Ультразвуковые признаки:

- увеличение размеров (преимущественно передне-заднего) одной или обеих долей, а также перешейка в зависимости от степени поражения;
- нечеткие контуры с исчезновением капсулы, которая в норме определяется в виде непрерывной гиперэхогенной линейной структуры;
- неоднородная эхоструктура;
- появление гипоэхогенных и реже анэхогенных зон с нечеткими контурами, неправильной формы в одной или обеих долях (рис. 2.32). При тотальном поражении железа становится гипо-эхогенной;

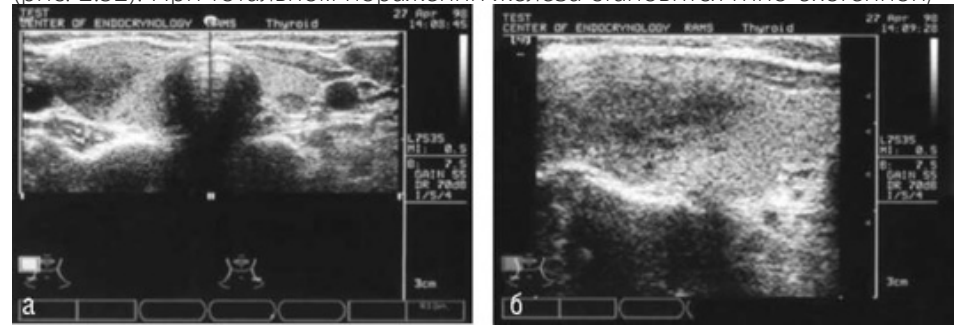


Рис. 2.32. Подострый тиреоидит с поражением правой доли: а - поперечное сканирование; б - продольное сканирование

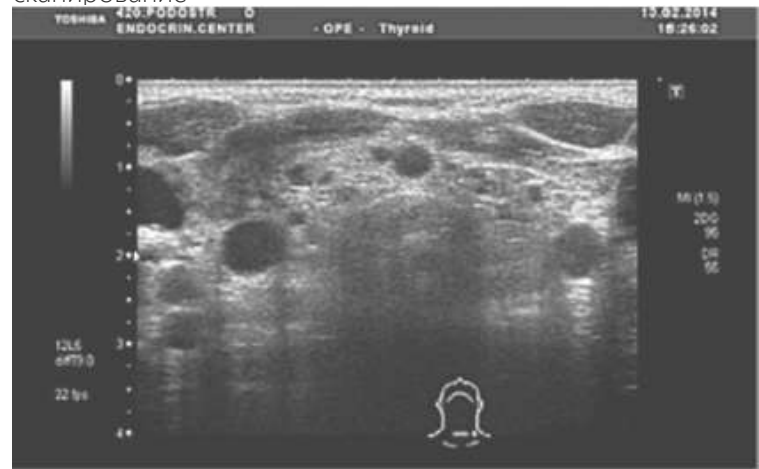


Рис. 2.33. Увеличенные паратрахеальные лимфатические узлы

- увеличение паратрахе-альных лимфатических узлов в первые 2-3 нед заболевания, исчезают на фоне проводимой терапии (рис. 2.33);
 - положительная динамика на фоне терапии глюко-кортикоидами.
- Возможны варианты как полного восстановления эхо-структуры, так и сохранения остаточных явлений в виде
- Глава 2. Инструментальные методы диагностики
- снижения эхогенности. Длительность изменений варьирует от 3 до 6 мес, в редких случаях до 1 года и более. При рецидивирующем течении на фоне улучшения ультразвуковой картины вновь появляются все перечисленные признаки. При цветовом доплеровском картировании отмечается отсутствие кровотока в гипоэхогенных зонах и нормальный кровоток в неизменной окружающей ткани.

Узловые образования щитовидной железы

Распространенность узлов в популяции составляет 30-50%, из них только 5% - злокачественные образования, а 95% относятся к доброкачественным. Среди форм рака наиболее распространенный (90%) папиллярный РЩЖ. В настоящее время в связи с широким использованием ультразвуковой диагностики в клинической практике отмечается эпидемия узловых образований ЩЖ. Возникла необходимость создания классификации, которая определяла бы показания к пункционной биопсии и хирургическому лечению. Horvath E. et al. (2009), Kwak J.Y. et al. (2011) создали классификацию TIRADS (Thyroid Image Reporting And Data System) (табл. 2.3).

- TIRADS 1 - неизменная ЩЖ.
- TIRADS 2 - доброкачественные изменения.
- TIRADS 3 - преимущественно доброкачественные изменения.
- TIRADS 4 - подозрительные изменения:
 - ◊ 4a (один признак злокачественного образования);
 - ◊ 4b (два признака);
 - ◊ 4c (3-4 признака).
- TIRADS 5 (пять признаков злокачественного образования) - высокая вероятность рака.
- TIRADS 6 - цитологически подтвержденный рак.

Ультразвуковые признаки злокачественного узла ЩЖ.

- Микрокальцинаты.
- Значительное снижение эхогенности.
- Сплошная структура.
- Неровный, нечеткий контур узла.
- Пространственная ориентация.

- Высота преобладает над шириной.
- TIRADS 2 - риск злокачественности отсутствует (рис. 2.34-2.36).
Глава 2. Инструментальные методы диагностики
TIRADS 3 - риск злокачественности составляет менее 5% (рис. 2.37).
TIRADS 4a (рис. 2.38).
TIRADS 4b (рис. 2.39).
TIRADS 4c (рис. 2.40).
TIRADS 5 (рис. 2.41).

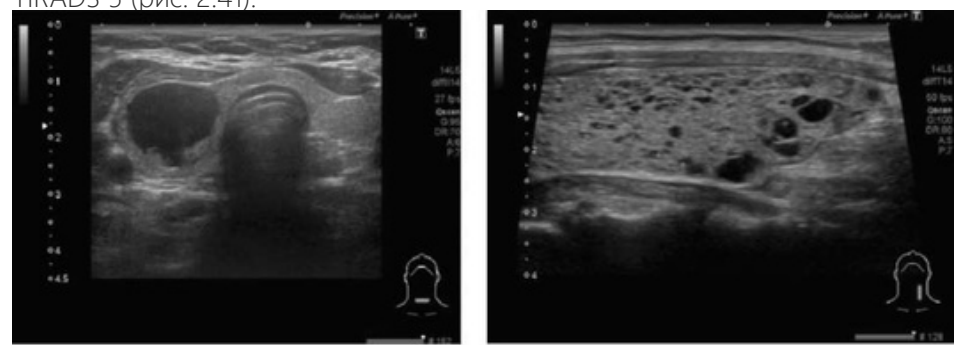


Рис. 2.34. Коллоидный узел 1-го типа - анэхогенное, аваскулярное образование с акустическим эффектом реверберации

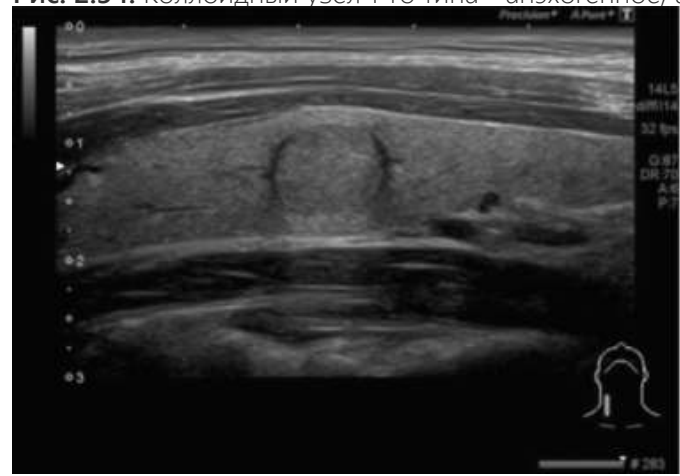


Рис. 2.35. Коллоидный узел 2-го типа - гетероэхогенное васкуляризированное образование с гипоехогенным ободком halo

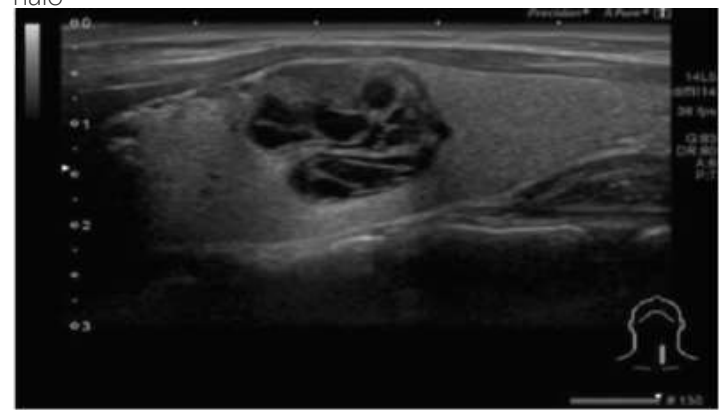


Рис. 2.36. Коллоидный узел 3-го типа - гетерогенное образование с множественными жидкостными зонами губчатой структуры

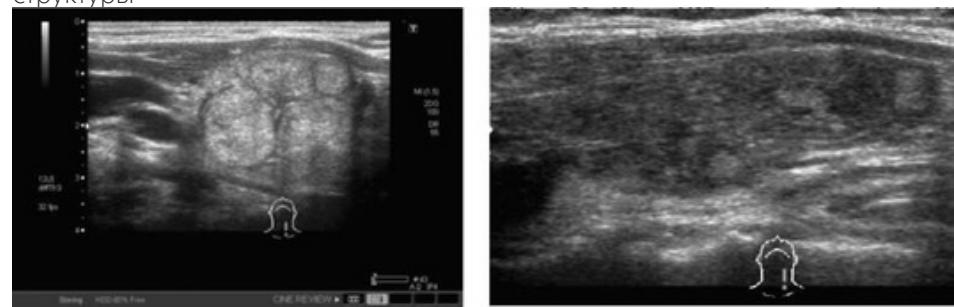


Рис. 2.37. Псевдоузлы на фоне зоба Хашимото (гипер-, изогипоехогенные, нечетко сформированные образования)

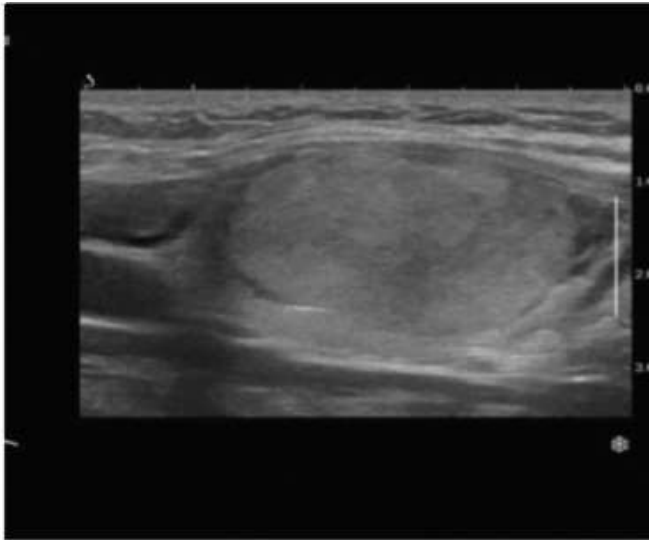


Рис. 2.38. Один признак, 5-10% риск рака щитовидной железы

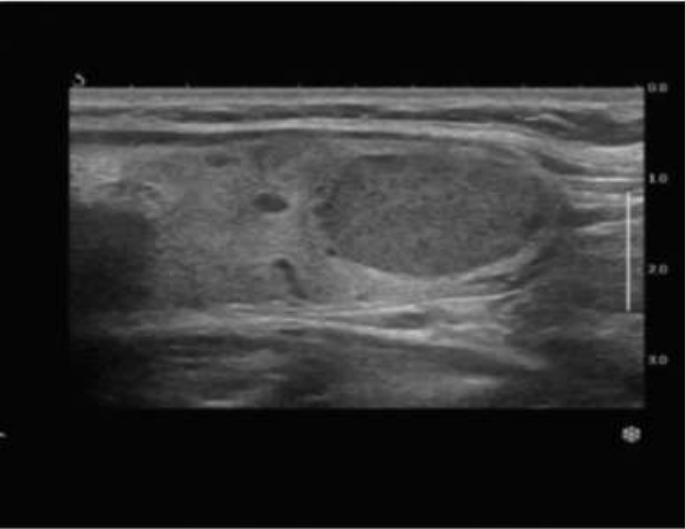


Рис. 2.39. Два признака, 10-80% риск рака щитовидной железы

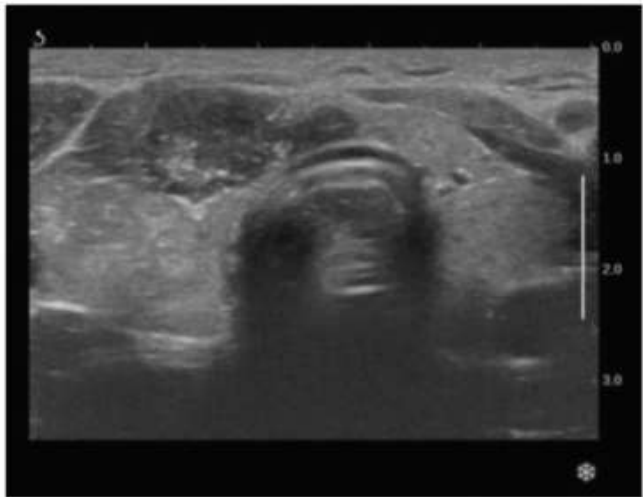


Рис. 2.40. 3-4 признака, 10-80% риск рака щитовидной железы

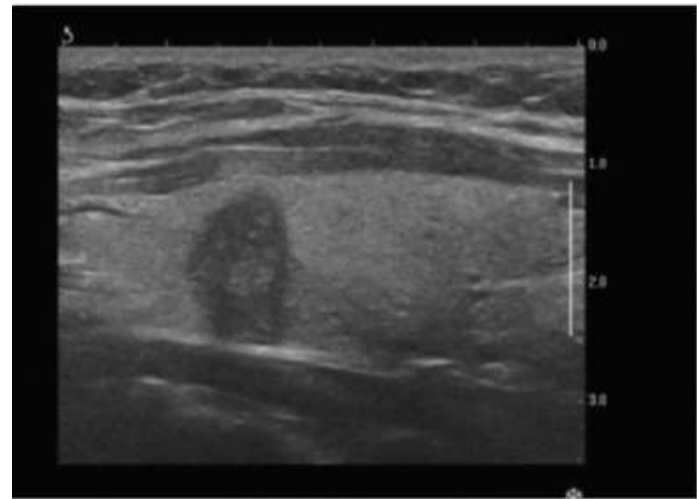


Рис. 2.41. Все пять признаков, более 80% риск рака щитовидной железы

Таблица 2.3. Классификация Thyroid Image Reporting And Data System с рекомендациями

Категория	Ультразвуковой тип узла	Вероятность злокачественности, %	Рекомендации
TIRADS 1	Норма	0	-
TIRADS 2	Коллоидный узел 1-го типа	0	Наблюдение
	Коллоидный узел 2-го типа		
	Коллоидный узел 3-го типа		
TIRADS 3	Псевдоузел Хашимото	0-10	Наблюдение, ТАБ
TIRADS 4a	Подозрительный на рак (один признак)	5-10	ТАБ
TIRADS 4b	Подозрительный на рак (два признака)	10-80	ТАБ
TIRADS 4c	Подозрительный на рак (3-4 признака)	10-80	ТАБ

Окончание табл. 2.3

Категория	Ультразвуковой тип узла	Вероятность злокачественности, %	Рекомендации
TIRADS 5	Злокачественный узел (все пять признаков)	>80	ТАБ
TIRADS 6	Рак при ТАБ	100	-

Для определения объема хирургического вмешательства при РЩЖ необходимо оценить изменения в регионарных лимфатических узлах. Лимфоотток из ЩЖ осуществляется в глубокие шейные, паратрахе-альные лимфатические узлы и лимфатические узлы средостения. Для пораженных лимфатических узлов характерны следующие признаки:

- округлая форма, соотношение длины и ширины - менее 2 (рис. 2.42);
- исчезновение изображения ворот лимфатического узла;
- жидкостные зоны (рис. 2.43);

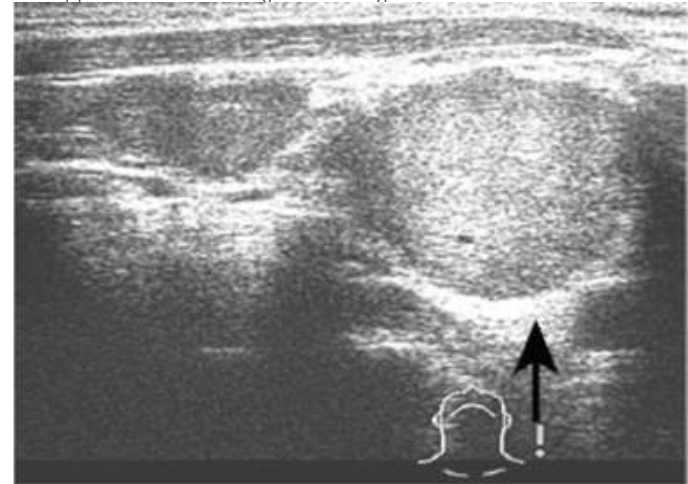


Рис. 2.42. Метастаз папиллярного рака

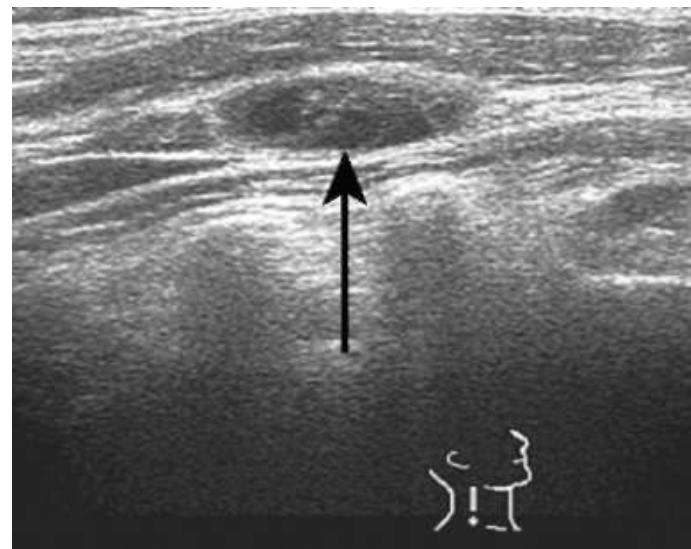


Рис. 2.43. Метастаз с жидкостными зонами

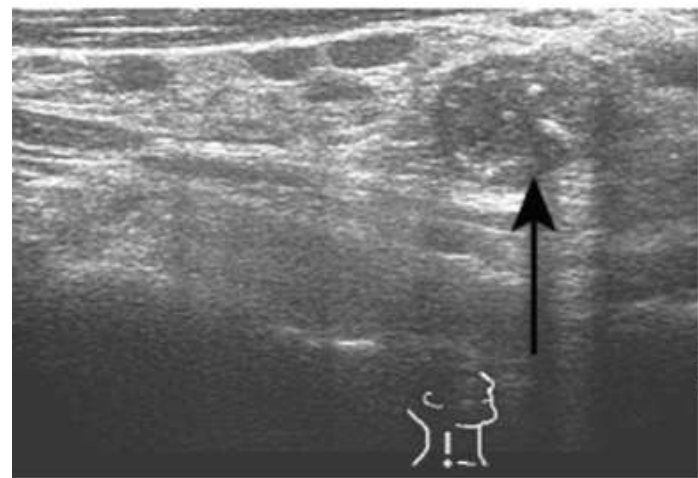


Рис. 2.44. Метастаз с кальцинатами

- мелкие гиперэхогенные включения (рис. 2.44);
- наличие периферического кровотока (в норме кровотоки определяется в воротах лимфатического узла) (рис. 2.45, см. цв. вклейку).

Глава 2. Инструментальные методы диагностики

Операционные характеристики

Чувствительность УЗИ в выявлении РЩЖ колеблется от 80 до 92% при специфичности от 50 до 92% и точности от 80 до 90%. По данным эндокринологического научного центра, точность диагностики рака составляет 77%.

Факторы, влияющие на результат

Чувствительность УЗИ в выявлении РЩЖ зависит от размера опухоли и опыта исследователя.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

3.1. САХАРОСНИЖАЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

А.Ю. Майоров

Классификация

Все сахароснижающие ЛС классифицируют по основному механизму гипогликемического действия (табл. 3.1).

Таблица 3.1. Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группа препаратов	Механизм действия
Инсулины	Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину
Производные сульфо-нилмочевины (ПСМ)	Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин)	Снижение продукции глюкозы печенью. Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой тканей
Тиазолидиндионы (глитазоны)	Снижение инсулинорезистентности мышечной ткани. Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α-глюкозидазы	Замедление всасывания углеводов из кишечника
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью. Замедление опорожнения желудка. Уменьшение потребления пищи. Снижение массы тела
Ингибиторы дипепти-дилептидазы-4 (ДПП-4)	Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина. Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспор-тера 2-го типа (НГЛТ-2)	Снижение реабсорбции глюкозы в почках. Снижение массы тела. Инсулиннезависимый механизм действия
---	--

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки различных сахароснижающих препаратов показаны в табл. 3.2.

Таблица 3.2. Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Снижение HbA1с на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Бигуаниды: метформин; метформин пролонгированного действия	1,0-2,0	Низкий риск гипогликемии; не влияет на массу тела; улучшает липидный профиль; доступен в фиксированных комбинациях (с ПСМ, ингибиторами ДПП-4); снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2-го типа и ожирением; снижает риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ; потенциальный кардио-протективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ); низкая цена	Желудочно-кишечный дискомфорт; риск развития лак-тат-ацидоза (редко); риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении	Противопоказан при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м ² , при печеночной недостаточности, остром коронарном синдроме, заболеваниях, сопровождающихся гипоксией,при алкоголизме, ацидозе любого генеза, беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 сут до и после выполнения рентгенокон-трастных процедур, больших оперативных вмешательств
Тиазолидиндионы (гли-тазоны): <ul style="list-style-type: none">• пиоглитазон;• росиглитазон	0,5-1,4	Снижение риска макро-сосудистых осложнений (пиоглитазон); низкий риск гипогликемии;	Прибавка массы тела; периферические отеки;увеличение риска переломов	Противопоказаны при заболеваниях печени, отеках любого генеза, сердечной недостаточности любого функционального

Продолжение табл. 3.2				
Группа препаратов	Снижение HbA1с на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
		улучшают липидный профиль; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток; снижают риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ	трубчатых костей у женщин; медленное начало действия; высокая цена	класса, остром коронарном синдроме, ИБС в сочетании с приемом нитратов, кетоацидо-зе, в комбинации с инсулином (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности), при беременности и лактации

Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				
ПСМ: <ul style="list-style-type: none">• гликлазид (Гликпазид МВ*);• глимепирид;• гликвидон;• глипизид (Глипизид ретард*);• глибенкпамид	1,0-2,0	Быстрое достижение сахароснижающего эффекта; опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений; не-фро- и кардиопротекция (гликлазид); низкая цена	Риск гипогликемии; быстрое развитие резистентности; прибавка массы тела; нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином	Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации

Продолжение табл. 3.2				
Группа препаратов	Снижение HbA1с на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
Глиниды: <ul style="list-style-type: none">• репаглинид;• натеглинид	0,5-1,5	Контроль постпранди-альной гипергликемии; быстрое начало действия; могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания	Риск гипогликемии (сравним с ПСМ); прибавка массы тела; применениекратно количеству	Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации

			приемов пищи; высокая цена	
Средства с инкретиновой активностью				
Ингибиторы ДПП-4: • ситаглиптин; • вилдаглиптин; • саксаглиптин; • линаглиптин; • алоглиптин; • гозоглиптин	0,5-1,0	Низкий риск гипогликемии; не влияют на массу тела; доступны в фиксированных комбинациях с метформином; потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден); высокая цена	Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин - без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), сердечной недостаточности; противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации

Продолжение табл. 3.2

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
Агонисты рецепторов ГПП-1: • эксенатид; • эксенатид пролонгированного действия; • лираглутид; • ликсисенатид; • дулаглутид	0,8-1,8	Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; снижение АД; снижение общей и сердечнососудистой смертности у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистым заболеванием (лираглутид*); потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	Желудочно-кишечный дискомфорт; формирование антител (преимущественно на эксенати-де); потенциальный риск панкреатита (не подтвержден); инъекционная форма введения; высокая цена	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации

Средства, блокирующие всасывание глюкозы

Ингибиторы α-глюкозидаз: • акарбоза	0,5-0,8	Не влияют на массу тела; низкий риск гипогликемии; снижают риск развития СД 2-го типа у лиц с НТГ	Желудочно-кишечный дискомфорт; низкая эффективность; прием 3 раза в сутки	Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ, почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации
--	---------	---	---	---

Средства, блокирующие реабсорбцию глюкозы в почках

Ингибиторы НГЛТ-2: • дапаглифлозин; • эмпаглифлозин; • канаглифлозин	0,8-0,9	Низкий риск гипогликемии; снижение массы тела; эффект не зависит от наличия инсулина в крови; умеренное	Риск урогенитальных инфекций; риск гиповолемии; риск кетоацидоза; высокая цена	Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации, снижении СКФ: менее 60 мл/мин/1,73 м ² (дапаглифлозин); менее 45 мл/мин/1,73 м ²
---	---------	---	--	---

Оконгание табл. 3.2

Группа препаратов	Снижение HbA1c на монотерапии, %	Преимущества	Недостатки	Примечания
		снижение АД; снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными сердечно-сосудистым заболеванием (эмпаглиф-лозин**)		(эмпаглифлозин и канаглиф-лозин). Требуется осторожность при назначении в пожилом возрасте, при хронических урогенитальных инфекциях, при приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 сут до и после рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств

Инсулины

Инсулины: • человеческие; • аналоги	1,5-3,5	Выраженный сахаро-снижающий эффект; снижает риск микро- и макрососудистых осложнений	Высокий риск гипогликемии; прибавка массы тела; требует частого контроля гликемии; инъекционная форма; относительно	Нет противопоказаний и ограничений в дозе
---	---------	--	---	---

			высокая цена	
--	--	--	--------------	--

Примегания. СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ХБП – хроническая болезнь почек; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

* Исследования сердечно-сосудистой безопасности других препаратов класса агонистов рецепторов ШП-1 продолжаются. " Исследования сердечно-сосудистой безопасности других препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2 продолжаются.

Инсулины

Инсулин был выделен в 1921 г. в Канаде Ф. Бантингом, Д. Маклеодом и Ч. Бестом, и в 1923 г. первые двое получили за это открытие Нобелевскую премию по физиологии и медицине.

Классификация

Инсулины классифицируют по происхождению (человеческий, свиной и бычий, а также аналоги человеческого инсулина) и продолжительности действия. Различия в структуре между инсулинами различных млекопитающих обусловлены всего несколькими аминокислотами.

• **Бычий инсулин** отличают от человеческого три аминокислоты, вследствие этого он значительно чаще вызывает аллергические реакции, поэтому на сегодняшний день его практически не применяют.

• **Свиной инсулин** отличает от человеческого одна аминокислота, он реже становится причиной возникновения побочных эффектов, тем не менее от него тоже практически отказались.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

• **Человеческий инсулин** можно получить двумя способами: полусинтетическим (путем ферментно-химической замены аминокислоты в свином инсулине) и биосинтетическим (с помощью генно-инженерных технологий).

В РФ в настоящее время используются только генно-инженерные человеческие инсулины и аналоги инсулина.

Виды инсулинов по продолжительности действия

• Ультракороткого действия (ИУКД):

- ◇ инсулин лизпро;
- ◇ инсулин аспарт;
- ◇ инсулин глулизин.

• Короткого действия (ИКД):

- ◇ инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный).
- Средней продолжительности действия (ИСД):
- ◇ инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный).

• Длительного действия (ИДД):

- ◇ инсулин гларгин;
- ◇ инсулин детемир.
- Сверхдлительного действия (ИСДД):
- ◇ инсулин деглудек.

• Комбинированные (двухфазные) инсулины:

- ◇ инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный);
- ◇ инсулин аспарт двухфазный;
- ◇ инсулин лизпро двухфазный;
- ◇ инсулин деглудек + инсулин аспарт.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Инсулин – гормон полипептидной природы, состоит из 51 аминокислотного остатка – две цепочки аминокислот, соединенных двумя дисульфидными мостиками. В физиологических условиях β-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы секретируют проинсу-лин, который после отщепления превращается в активный инсулин. Секрецию эндогенного инсулина активируют увеличение гликемии, действие инкретинов, стимуляция блуждающего нерва и влияние других факторов.

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

Рецептор инсулина относят к группе гликопротеиновых рецепторов.

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

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

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

• Влияние инсулина на печень:

- ◇ активация синтеза гликогена и подавление гликогенолиза;
- ◇ подавление кетогенеза (образования кетонных тел из жирных кислот и аминокислот);
- ◇ подавление глюконеогенеза;
- ◇ активация синтеза триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности.

• Влияние инсулина на мышечную ткань:

- ◇ активация синтеза белков (за счет увеличения транспорта аминокислот внутрь тканей и возрастания количества активных рибосом);
- ◇ активация синтеза гликогена (за счет увеличения транспорта глюкозы внутрь клеток и активации гликоген-синтазы совместно с подавлением гликоген-фосфоорилазы).

• Влияние инсулина на жировую ткань: угнетение липолиза и стимуляция липогенеза (что приводит к снижению концентрации свободных жирных кислот в плазме крови).

Фармакокинетика

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

- типа инсулина;
- места инъекции (для человеческих инсулинов скорость всасывания возрастает следующим образом: бедро > плечо > живот; для аналогов инсулина – не имеет значения);
- скорости местного кровотока;

- пути введения (при внутримышечном введении всасывание быстрее, чем при подкожном, но длительность действия короче);
- местной мышечной активности (мышечная работа или массаж увеличивают скорость всасывания);
- дозы введенного инсулина (чем больше доза, тем медленнее всасывание и дольше действие);

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- наличия липодистрофий в местах инъекций;
- локальной температуры (скорость всасывания значительно возрастает при ее повышении).

Инсулин вводят под кожу живота, плеча, бедра или ягодиц. Чаще всего рекомендуют ИКД вводить под кожу живота, а ИСД - в бедро; ИУКД, ИДД, ИСДД можно вводить в любые области. Кроме того, при неправильной технике выполнения инъекции пациенты могут ввести себе инсулин не подкожно, а внутримышечно, что приводит к значительно более быстрому всасыванию. Очевидно, что от скорости всасывания зависит время начала действия, а также длительность действия препаратов инсулина (табл. 3.3; рис. 3.1).

Таблица 3.3. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное наименование	Действие		
		начало	пик	длительность
ИУКД (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Через 5-15 мин	Через 1-2 ч	4-5 ч
	Инсулин аспарт			
	Инсулин глулизин			
ИКД	Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	Через 20-30 мин	Через 2-4 ч	5-6 ч
ИСД*	Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)*	Через 2 ч	Через 6-10 ч	12-16 ч
ИДД (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	Через 1-2 ч	Не выражен	До 29 ч
	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл			До 36 ч
	Инсулин детемир			До 24 ч
ИСДД (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Через 30-90 мин	Отсутствует	Более 42 ч

Оконгание табл. 3.3

Вид инсулина	Международное непатентованное наименование	Действие		
		начало	пик	длительность
Готовые смеси ИКД и ИСД*	Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный)	Такие же, как у ИКД и изофан-инсулинов, то есть в смеси они действуют раздельно		
Готовые смеси ИУКД и протами-нированных аналогов ИУКД*	Инсулин лизпро двухфазный Инсулин аспарт двухфазный	Такие же, как у ИУКД и изофан-инсу-линов, то есть в смеси они действуют раздельно		
Готовые комбинации ИСДД и ИУКД	Инсулин деглудек + инсулин аспарт	Такие же, как у ИСДД и ИУКД, то есть в смеси они действуют раздельно		

* Перед введением следует тщательно перемешать.



Рис. 3.1. Профили действия препаратов инсулина

В настоящее время внедряют в практику препараты инсулина с упрощенными (более удобными для больных) путями введения. В США и Европейском союзе разрешен к применению в клинической практике **генно-инженерный человеческий инсулин для ингаляционного введения**. Параметры действия этого инсулина в основном соответствуют ИУКД, а начало даже быстрее. Также в мире зарегистрирован инсулин аспарт с добавлением в раствор веществ, которые ускоряют его действие.

Показания

Препараты инсулина используют для лечения всех типов СД.

Показания к назначению инсулинотерапии:

- при СД 1-го типа;
- кетоацидозе различной степени тяжести;
- коме (кетоацидотической, лактат-ацидотической, гиперосмолярной);
- выраженной декомпенсации углеводного обмена при впервые выявленном СД 2-го типа (гликированный гемоглобин - более 9%) и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации), при этом возможно временное назначение инсулино-терапии;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне оптимальных доз других сахароснижающих препаратов или их комбинаций у лиц с анамнезом СД 2-го типа;
- панкреатэктомии;
- противопоказаниях к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;
- оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Тактика назначения

- **Традиционная инсулинотерапия** основана на введении ежедневно с помощью минимального количества инъекций (обычно двух в день) одной и той же дозы инсулина. Как правило, для этого используют стандартные готовые смеси ИКД (ИУКД) и ИСД или ИУКД и ИСДД, например, в соотношении 30:70. Обычно приблизительно 2/3 суточной дозы вводят утром перед завтраком, 1/3 – вечером перед ужином. При традиционной инсулинотерапии питание пациента, физические нагрузки и в целом распорядок дня привязаны к назначенной схеме инсулино-терапии и не могут варьироваться пациентом, в противном случае возникает риск развития гипо- и гипергликемии. Таким образом, у молодых и социально активных пациентов традиционная инсу-линотерапия не позволяет сохранить удовлетворительное качество жизни. Кроме того, с помощью постоянной дозы инсулина трудно достичь хорошей компенсации заболевания, поскольку в этом случае изменения потребности в инсулине в течение дня не соответствуют изменениям концентрации препаратов инсулина.

- **Интенсивная инсулинотерапия** (базисно-болюсная инсули-нотерапия) в большей степени соответствует физиологической секреции инсулина. При этом базальную потребность в инсулине обеспечивают 1-2 инъекции ИСД (ИДД) или одна инъекция ИСДД, а пищевую (болюсную) секрецию инсулина замещают инъекциями ИКД (ИУКД) перед каждым приемом пищи.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

В табл. 3.4 показаны ориентировочные суточные дозы инсулина при лечении СД 1-го типа.

Таблица 3.4. Расчет ориентировочной суточной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

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

* Для каждого пациента потребность в инсулине определяют индивидуально. Коррекцию дозы инсулина осуществляют ежедневно на основании данных самоконтроля гликемии в течение суток. **Ограничений в дозе инсулина не существует.**

Дозу ИКД (ИУКД) рассчитывает сам пациент в зависимости от количества углеводов, которые он собирается употребить в пищу, и имеющегося уровня гликемии. Таким образом, пациент должен рассчитать свои индивидуальные углеводные коэффициенты [доза инсулина в расчете на одну хлебную единицу (ХЕ)] и факторы чувствительности к инсулину (на сколько ммоль/л снижает уровень гликемии 1 ЕД инсулина) в разное время суток. В табл. 3.5 показаны ориентировочные болюсные дозы ИКД (ИУКД). Разумеется, проведение интенсивной инсулинотерапии возможно лишь после специального обучения пациента. Интенсивная инсулинотерапия позволяет добиться лучшей компенсации СД и, следовательно, гораздо эффективнее предупреждает развитие поздних осложнений заболевания у больных СД 1-го типа.

Таблица 3.5. Расчет ориентировочной болюсной потребности в инсулине при сахарном диабете 1-го типа

Прием пищи	Средняя доза ИКД/ИУКД перед приемом пищи, ЕД на 1 ХЕ*
Завтрак	1,5-2
Обед	0,8-1,2
Ужин	1-1,5

* При наличии гипергликемии перед приемом пищи дозу инсулина повышают для коррекции уровня гликемии (из расчета, что в среднем 1 Ед инсулина ориентировочно снижает уровень глюкозы в крови на 2 ммоль/л). Возможные варианты интенсифицированной инсулинотерапии показаны в табл. 3.6.

Таблица 3.6. Рекомендуемые режимы инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа

Перед завтраком	Перед обедом	Перед ужином	Перед сном
ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	ИДД (ИСДД)
ИКД (ИУКД) + ИДД (ИСДД)	ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	-
ИКД (ИУКД) + ИСД (ИДД)	ИКД (ИУКД)	ИКД (ИУКД)	ИСД (ИДД)
ИКД (ИУКД) + ИСД	ИКД (ИУКД) + ИСД	ИКД (ИУКД)	ИСД

В силу очень короткой продолжительности действия ИУКД (чаще всего около 4 ч) вероятность развития гипогликемии до следующего приема пищи невелика. Использование ИУКД перед основным вечерним приемом пищи также снижает риск развития ночной гипогликемии. И в то же время, если ЛС принимают перед едой с большим содержанием жиров, возрастает вероятность развития постпрандиальной гипогликемии, так как жиры удлиняют время пищеварения в желудке.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

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

При развитии у пациента кетоацидотической комы (нередкого осложнения СД 1-го типа) лечение осуществляют ИКД (ИУКД), вводимыми внутривенно или внутримышечно. Параллельно обязательно проводят регидратационную терапию и коррекцию гипокалиемии, которая возникает в ответ на введение больших доз инсулина. Лечение СД, возникшего вследствие панкреатэктомии или заболеваний экзокринной части поджелудочной железы, практически не отличается от лечения СД 1-го типа и основано на проведении инсу-линотерапии. Наиболее часто необходимость применения инсулинов у больных СД 2-го типа возникает, когда с помощью оптимальных доз других сахароснижающих препаратов или их комбинации не удастся достичь стойкой удовлетворительной компенсации заболевания. Это бывает обусловлено:

- развитием резистентности к ПСМ;
 - прогрессированием инсулинорезистентности;
 - формированием абсолютного дефицита инсулина.
- Например, у пациентов старше 30 лет возникающий СД обычно трактуют как СД 2-го типа и компенсируют в течение нескольких лет с помощью пероральных сахароснижающих препаратов. Однако в дальнейшем у некоторых пациентов (особенно у лиц без ожирения) заболевание на фоне пероральных сахароснижающих препаратов декомпенсируется, так как на самом деле это медленно прогрессирующий СД 1-го типа (latent autoimmune diabetes in adults). Формальные критерии, позволяющие установить абсолютный дефицит инсулина в этом случае:
- прогрессирующее снижение массы тела;
 - кетоацидоз;
 - уровень С-пептида в плазме крови близок к нижней границе или ниже нормы, особенно стимулированный.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

При отсутствии абсолютного дефицита инсулина назначают комбинированную терапию ИСД (ИДД, ИСДД) и другими сахароснижающими препаратами. При этом часто достаточно всего одной инъекции инсулина (на ночь или утром). Рекомендации по выбору режима инсулинотерапии и ее интенсификации подробно описаны в главе «Сахарный диабет». В табл. 3.7 показаны ориентировочные дозы инсулина при начале инсулинотерапии при СД 2-го типа.

Таблица 3.7. Ориентировочные дозы инсулина в комбинации с другими сахароснижающими препаратами или без них при сахарном диабете 2-го типа

Этап	Вид инсулина	Стартовая доза, ЕД	Время введения	Коррекция дозы
1-й	ИСД (ИДД, ИСДД)	8-12	Перед сном и/или перед завтраком	Коррекция дозы инсулина (+1-4 ЕД) каждые 2-3 дня (для ИСДД - каждые 4-5 дней) до достижения индивидуальных целевых показателей гликемии
2-й	Двухфазный инсулин	12	Перед завтраком	
		8	Перед ужином	
3-й	ИСД (ИДД, ИСДД)	8	Перед завтраком и/или перед сном	
	ИКД (ИУКД)	6	Перед основными приемами пищи	

Примечание. При невозможности достичь целевых показателей гликемии необходим переход от 1-го этапа к последующим.

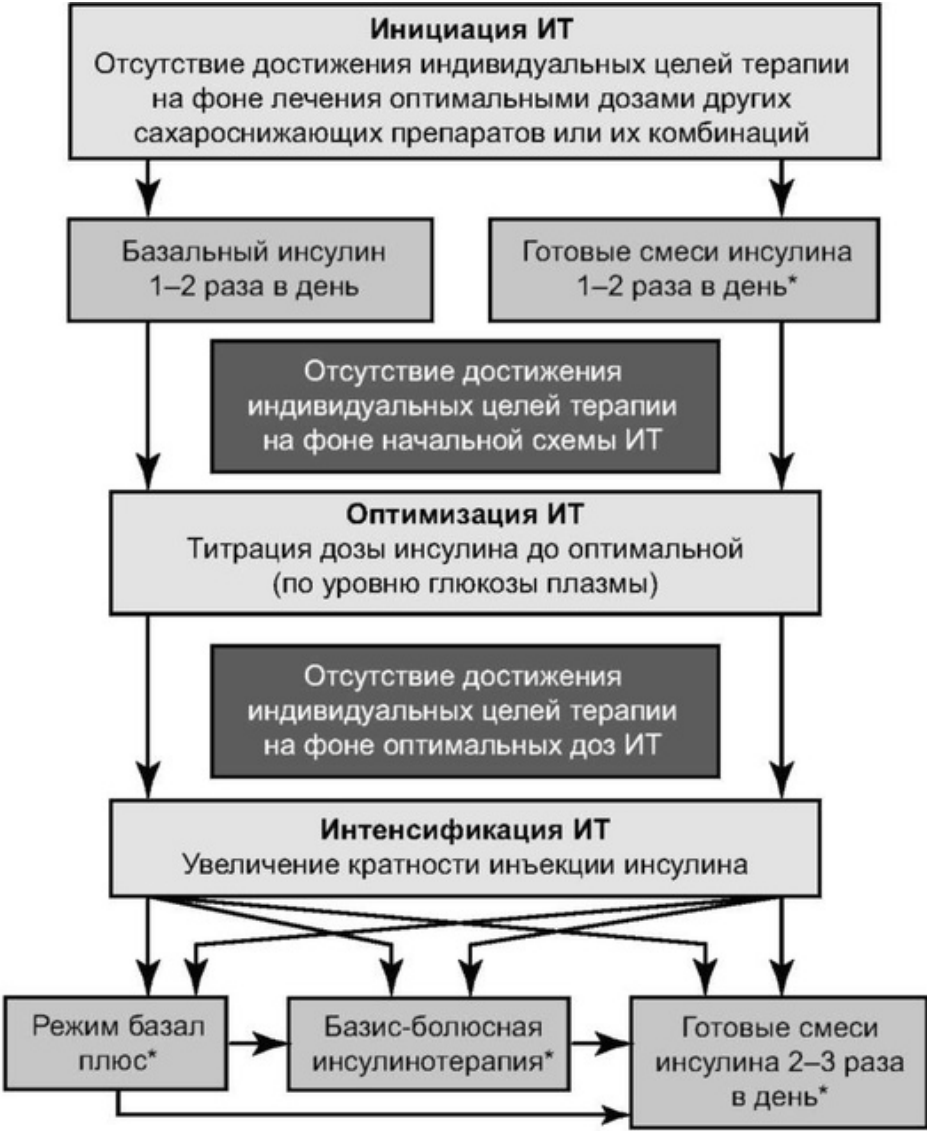
Иногда перевод на инсулинотерапию является временной мерой, и через несколько месяцев, когда чувствительность β-клеток поджелудочной железы к сахароснижающим препаратам восстанавливается, можно постепенно заменять ими инсулин. В любом случае необходимо добиваться как можно лучшей компенсации заболевания, особенно у молодых пациентов, что предупреждает и замедляет прогрессирование поздних диабетических осложнений.

При хирургических вмешательствах, возникновении острых сердечно-сосудистых нарушений (инфаркта миокарда, инсульта), тяжелых инфекционных заболеваний, гиперосмолярной и лактат-ацидотической комы или прекомы также следует перевести больного СД 2-го типа на инсулинотерапию. Нередко начать инсулинотерапию вынуждает быстрое прогрессирование поздних осложнений СД, в частности, уменьшение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) в рамках ДН.

При СД 2-го типа дозы инсулина индивидуальны, увеличение проводится постепенно, до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. **Ограничений в дозе инсулина не существует.**

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Схема инициации, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии показана на рис. 3.2.



* Любой режим ИТ может сочетаться с другими сахароснижающими препаратами, кроме нерациональных комбинаций

Рис. 3.2. Общая схема рекомендаций по началу, оптимизации и интенсификации инсулинотерапии (ИТ) при сахарном диабете 2-го типа

При беременности лечение нарушений углеводного обмена представляет собой отдельную проблему. Пероральные сахароснижающие препараты не рекомендованы к использованию у беременных, поэтому инсулин - единственное сахароснижающее средство в данной ситуации.

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

Традиционно введение инсулина осуществляют с помощью инсу-линовых **шприцев** (используют флаконы с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл) или **шприц-ручек**, в которых применяют картриджи по 3 мл (с концентрацией инсулина 100 ЕД/мл) или 1,5 мл (с концентрацией 300 ЕД/мл). Картриджи нужно использовать только со шприц-ручками соответствующих фирм-производителей.

Для непрерывного подкожного введения инсулина при невозможности компенсации заболевания с помощью многократных инъекций в течение суток используют **инсулиновые помпы**, в том числе с возможностью непрерывного мониторингирования гликемии.

Противопоказания

Противопоказание к введению инсулина - гипогликемия у пациента в данный момент. Кроме того, при наличии у пациента аллергии на данный препарат инсулина или аналог инсулина, а также на любой компонент ЛС (консервант и т.д.) необходимо использовать другой препарат инсулина.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Побочные эффекты

Гипогликемия - наиболее частый побочный эффект инсулина. Причины:

- введение слишком большой дозы;
- незапланированное воздействие различных факторов, уменьшающих потребность организма в инсулине (интенсивная физическая нагрузка, употребление большого количества алкоголя);
- недостаток углеводов в пище;
- пропуск пациентом планового приема пищи или длительный промежуток времени между приемами пищи;
- ошибки при подсчете или способе введения дозы инсулина (например, внутримышечно, а не подкожно).

Нередко гипогликемия развивается у пациентов с впервые выявленным Сд 1-го типа вскоре после достижения компенсации. Потребность в инсулине в этот период существенно снижается (фаза «медового месяца»), в связи с чем дозу инсулина целесообразно уменьшить еще до выписки из стационара. Гипогликемия чаще развивается на фоне некоторых заболеваний (НН, гипопитуитаризма и синдрома мальаб-сорбции).

Более подробную информацию см. в разделе «Гипогликемия и гипогликемическая кома».

Увеличение массы тела - другой частый побочный эффект препаратов инсулина. Ему способствуют устранение глюкозурии, увеличение реальной калорийности пищи, повышение аппетита и стимуляция липогенеза под действием инсулина. При соблюдении принципов рационального питания данного побочного эффекта можно избежать.

Аллергические реакции. С широким распространением генно-инженерных препаратов человеческого инсулина частота аллергических реакций значительно сократилась, хотя изредка эти побочные эффекты все же встречаются. При аллергии на человеческий инсулин (например, появление на коже в месте введения красных зудящих пятен) используют десенсибилизацию, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, а в тяжелых случаях - глюкокортикостероиды.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Местные реакции в ответ на введение инсулина проявляются в виде различных вариантов липодистрофии - липоатрофии и липоги-пертрофии.

- **Липоатрофия** в настоящее время практически не встречается.
- **Липогипертрофия** может развиваться в том числе и при использовании высокоочищенных препаратов человеческого инсулина. Липогипертрофия для некоторых пациентов - косметическая проблема, также из-за нее меняется кинетика всасывания инсулина. В связи с этим для предупреждения ее развития рекомендуют постоянно менять места инъекций в пределах одной области (расстояние между двумя проколами должно составлять не менее 1 см), а также не использовать повторно иглы для шприц-ручек и инсулиновые шприцы.

Преходящие отеки, возникающие в связи с задержкой в организме натрия, часто появляются в течение первых недель инсулинотерапии.

Абсцессы в местах инъекций инсулина появляются крайне редко. На месте инъекции кожа должна быть чистой, но дезинфицировать ее специальными средствами перед инъекциями инсулина не надо.

Нарушение зрения вскоре после начала инсулинотерапии отмечают многие больные. Это осложнение связано с изменением рефракции хрусталика и самостоятельно проходит через 2-3 нед, о чем следует предупредить пациентов. ИУКД, ИКД, ИДД, ИСДД и двухфазные инсулины на их основе - прозрачные растворы, ИСД и двухфазные инсулины на их основе - суспензии, следовательно, непрозрачны на вид, при стоянии расслаиваются с образованием осадка, поэтому перед набором в шприц флакон (картридж) необходимо ресуспензировать.

Как и другие недавно разработанные ЛС, аналоги инсулина с осторожностью назначают при беременности, хотя достоверных данных о неблагоприятном воздействии не имеется. В настоящее время инсулин лизпро, инсулин аспарт, инсулин детемир и инсулин гларгин по риску применения во время беременности относят к классу В, а инсулин глу-лизин и инсулин деглудек - к классу С, и их использование во время беременности продолжают обсуждать.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Взаимодействия

Многие ЛС вызывают уменьшение концентрации глюкозы, способствуя гипогликемическому действию инсулина. Среди них наибольшее клиническое значение (наряду с пероральными сахароснижающими препаратами) имеют β-адреноблокаторы и этанол.

- Неселективные β-адреноблокаторы препятствуют действию катехоламинов на β-адренорецепторы, в том числе они подавляют активирующее влияние катехоламинов на гликогенолиз и глюконеогенез. Кроме того, β-адреноблокаторы могут ослаблять ранние адренергические симптомы снижения уровня глюкозы в крови, тем самым нарушая своевременное распознавание пациентом гипогликемии.
- Влияние этанола на метаболизм углеводов обусловлено его инги-бирующим действием на глюконеогенез в печени. В связи с этим злоупотребление алкогольными напитками на фоне инсулиноте-рапии чревато высоким риском развития тяжелых гипогликеми-ческих состояний.

Ряд ЛС вызывает повышение уровня гликемии у здоровых людей и нарушает контроль за заболеванием у пациентов с СД. В частности, выраженным гипергликемическим действием обладают глюкокорти-коидные средства.

Производные сульфонилмочевины

Выделяют производные сульфонилмочевины (ПСМ) I поколения (карбутамид, толбутамид, хлорпропамид, толазамид - в настоящее время не применяют) и II поколения (гликвидон, гликлазид, глибен-кламид, глипизид, глимепирид).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия ПСМ связан с их влиянием на β-клетки островков поджелудочной железы. На мембране β-клеток ПСМ связываются со специфическими сульфонилмочевинными рецепторами - компонентами аденозинтрифосфатзависимых K⁺-каналов. При активации сульфонилмочевинных рецепторов β-клеток происходит закрытие аденозинтрифосфатзависимых K⁺-каналов и деполяризация мембран β-клеток. Вследствие деполяризации клеточных мембран происходит открытие Ca²⁺-каналов, и ионы кальция начинают поступать внутрь β-клеток. Это ведет к высвобождению запасов инсулина из внутриклеточных депо и выбросу инсулина в кровь. ПСМ повышают чувствительность β-клеток к глюкозе крови, поэтому их применение оправдано только у пациентов с функционирующими β-клетками.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

При правильно подобранном режиме приема основная часть стимулированного выброса инсулина происходит после приема пищи, когда уровень глюкозы в крови закономерно повышается. Наибольшим сродством к аденозинтрифосфатзависимым K⁺-каналам β-клеток обладает глибенкламид, поэтому он имеет наиболее выраженный сахароснижающий эффект среди всех ПСМ (рис. 3.3).

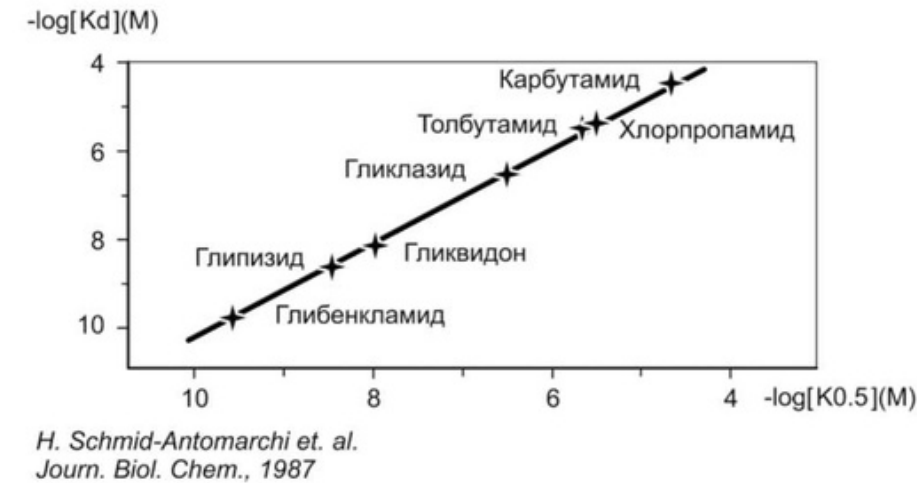


Рис. 3.3. Корреляция между аффинностью производных сульфонилмочевины к аденозинтрифосфатзависимым K^+ -каналам β -клеток и их инсулиносекреторной способностью (цит. по: Schmid-Antomarchi H., De Weille J., Fosset M., Lazdunski M. The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated K^+ channel in insulin-secreting cells // J. Biol. Chem. - 1987. - Vol. 25; 262 (33). - P. 15 840-15 844)

Фармакокинетика

ПСМ хорошо всасываются из ЖКТ, но одновременный прием пищи или выраженная гипергликемия у пациента могут уменьшать скорость всасывания. Это связано с тем, что гипергликемия угнетает моторную функцию ЖКТ, что ведет к нарушению абсорбции многих ЛС. Именно поэтому ЛС обычно рекомендуют принимать за 30 мин до еды. Глибенкламид имеет наименьший показатель биодоступности среди всех ПСМ, поэтому относительно недавно была разработана его так называемая микронизированная форма, обладающая улучшенными фармакокинетическими показателями (табл. 3.8).

Таблица 3.8. Некоторые фармакокинетические параметры производных сульфонилмочевины

ЛС	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, ч	Путь элиминации
Глибенкламид	64-90	99	10-12	16-24	Почечный, 50%, печеночный, 50%
Глибенкламид микронизированный	90-100	99	4-10	12-24	Почечный, 50%, печеночный, 50%
Глипизид с контролируемым высвобождением	90	98-99	2-5	24	Почечный, 80-85%
Гликлазид	90	94	8-11	12-16	Почечный, 60-70%
Гликлазид модифицированного высвобождения	95	94	12-20	24	Почечный, 60-70%
Гликвидон	95	98	1,5	6-8	Печеночный, 95%
Глимепирид	100	99	6-9	24	Почечный, 60%

В крови значительная часть ПСМ (90-99%) связывается с белками плазмы. Действовать ПСМ начинают спустя 2-3 ч после приема (микро-низированная форма глибенкламида - через 1 ч). Несмотря на короткие периоды полувыведения, длительность действия ПСМ существенно больше, так что большинство ЛС принимают 1-2 раза в сутки. С одной стороны, это объясняет склонность ПСМ к распределению и кумуляции в организме, а с другой - формирование активных метаболитов.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Все ПСМ метаболизируют в печени, иногда с формированием активных метаболитов (глибенкламид, глимепирид). Выведение ПСМ осуществляется, как правило, через почки, но гликвидон на 95% элиминируется с желчью через кишечник, поэтому при наличии у пациента почечной недостаточности из всех ПСМ предпочтительнее это ЛС.

Показания

ЛС, повышающие секрецию инсулина, уже почти 60 лет с успехом применяют для лечения больных СД 2-го типа. Несмотря на наличие у большинства больных СД 2-го типа гиперинсулинемии, для преодоления имеющейся инсулинорезистентности собственного инсулина недостаточно, и необходимо медикаментозно увеличивать концентрацию гормона в крови. Хорошая компенсация СД с помощью ПСМ предупреждает и замедляет прогрессирование поздних осложнений заболевания. ПСМ обладают наиболее выраженным гипогликемическим действием среди всех пероральных сахароснижающих препаратов: монотерапия ПСМ снижает уровень HbA1c в среднем на 1,5%. Относительная терапевтическая эффективность ПСМ II поколения по меньшей мере в 100 раз выше по сравнению с ПСМ I поколения. Лечение с помощью ПСМ рекомендуют начинать с более слабых ЛС (например, с гликлазида или глимепирида), а при неэффективности

переходить на более сильные ПСМ (глибенкламид).
ПСМ II поколения назначают, начиная с минимальных доз; при необходимости дозу постепенно увеличивают (с интервалом 1-2 нед). В табл. 3.9 показаны дозы и режим приема ПСМ.

Таблица 3.9. Дозы и режим приема производных сульфонилмочевины

Препарат	Суточная доза, мг	Кратность приема, раз в сутки
Глибенкламид	2,5-20	1-2
Глибенкламид микронизированный	1,75-14	1-2
Гликлазид	80-320	1-2
Гликлазид с модифицированным высвобождением	30-120	1
Глипизид	2,5-30	1-2
Глипизид с контролируемым высвобождением	5-20	1
Глимепирид	1-8	1
Гликвидон	30-120	1-3

ПСМ применяют как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами или инсулином. Следует помнить, что назначать два разных ПСМ одновременно нельзя. Монотерапия ПСМ показана больным СД 2-го типа с нормальной массой тела и сниженным уровнем С-пептида, то есть с преобладанием недостаточной секреции инсулина.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Комбинированная терапия. В качестве комбинированной терапии наиболее часто одновременно назначают ПСМ и метформин, как правило, больным с избыточной массой тела, у которых монотерапия метформином не принесла успеха. При достижении стойкой компенсации заболевания следует попробовать снизить дозу ПСМ и вернуться к монотерапии метформином. Необходимо избегать назначения слишком высоких доз ПСМ, поскольку, с одной стороны, возрастает риск развития гипогликемических состояний, а с другой - постоянная гиперстимуляция β -клеток приводит к их истощению. Медикаментозно же вызываемая постоянная гиперинсулинемия только усиливает периферическую инсулинорезистентность, иными словами, формируется резистентность к действию ПСМ. Тогда пациента переводят на инсулинотерапию. Иногда это временная мера, и через несколько месяцев, когда чувствительность β -клеток поджелудочной железы к ПСМ восстановится, можно постепенно заменить инсулин ПСМ. При неэффективности комбинации ПСМ и метформина или при наличии противопоказаний к назначению метформина можно использовать комбинацию ПСМ и тиазолидиндионов, ПСМ и ингибиторы ДПП-4, ПСМ и ингибиторы НГЛТ-2, ПСМ и агонисты рецепторов ГПП-1.

Противопоказания

Противопоказания к назначению ЛС, повышающих секрецию инсулина, включают СД 1-го типа, беременность, лактацию, тяжелую почечную или печеночную недостаточность.
В настоящее время большинство ПСМ по риску применения во время беременности относят к классу С, и их использование у беременных не рекомендуют, вместо них проводят инсулинотерапию.

Побочные эффекты

Пациенты обычно хорошо переносят ПСМ, но возможны и побочные эффекты.
Гипогликемия - наиболее частый побочный эффект ЛС описываемой группы (особенно таких как глибенкламид). Риск развития тяжелой гипогликемии составляет не более 1-3% для ПСМ. Он существенно выше у лиц пожилого возраста, что объясняется большей встречаемостью в этом возрасте факторов, провоцирующих гипогликемию:

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- почечной недостаточности (ведет к кумуляции ПСМ);
- печеночной недостаточности (нарушение метаболизма ПСМ, снижение глюконеогенеза);
- приема некоторых медикаментов, малого количества пищи;
- употребления алкоголя;
- случайной передозировки.

Увеличение массы тела за счет увеличения секреции эндогенного инсулина на фоне приема ПСМ можно избежать при соблюдении гипокалорийной диеты.

Побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы. ПСМ I поколения увеличивали риск смерти больных от сердечно-сосудистой патологии. Однако британское исследование United Kingdom Prospective Diabetes Study, в котором изучали ПСМ II поколения, не выявило на фоне их приема увеличения смертности больных. Тем не менее при развитии у больных СД 2-го типа инфаркта миокарда зафиксировано статистически значимое увеличение смертности при приеме ПСМ по сравнению с больными, получавшими инсулинотерапию. Следовательно, при развитии у больного любого острого сердечно-сосудистого осложнения необходимо заменить лечение ПСМ инсулинотерапией.

Побочные эффекты со стороны ЖКТ включают тошноту, рвоту, диарею, анорексию и даже холестатическую желтуху, но частота их возникновения довольно низкая.

Аллергические реакции на введение ПСМ также редки: кожную сыпь наблюдают менее чем у 1% пациентов. Крайне редко ПСМ вызывают лейко- и тромбоцитопении, аграну-лоцитоз, апластическую и гемолитическую анемию.

Взаимодействия

ЛС (в частности, неселективные β -адреноблокаторы и этанол), обладающие гипогликемическим действием, при одновременном приеме с ПСМ способны провоцировать развитие гипогликемических состояний.
Некоторые ЛС вытесняют ПСМ из связи с белками плазмы, за счет чего повышается концентрация свободного ПСМ в крови и возрастает его влияние на β -клетки. К таким ЛС относят тиазидные диуретики, клофибрат, производные салициловой кислоты, варфарин.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Если дозу ПСМ подбирают на фоне приема средств с гиперглике-мизирующим действием, то резкая отмена последних может вызвать развитие гипогликемии.

Меглитиниды

Меглитиниды применяют для лечения СД 2-го типа с 1997 г. Первым ЛС стал репаглинид (производное бензойной кислоты), а чуть позже был зарегистрирован натеглинид (производное D-фенилаланина).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия меглитинидов, как и ПСМ, тесно связан с их действием на аденозинтрифосфатзависимые K⁺-каналы, но их действие опосредовано специфическими рецепторами, отличными от сульфонилмочевинных рецепторов. Под действием меглитинидов закрываются K⁺-каналы, и по описанному выше механизму возрастает чувствительность β-клеток к стимуляции глюкозой, что увеличивает секрецию инсулина в ответ на повышение уровня гликемии. Важная особенность меглитинидов заключается в том, что они восстанавливают раннюю фазу секреции инсулина, а вследствие короткого периода действия не развивается длительная гиперинсулинемия.

Фармакокинетика

Особенность фармакокинетики меглитинидов и большое их преимущество - способность всасываться из ЖКТ за очень короткое время. Эти ЛС начинают действовать через несколько минут после приема, но продолжительность их действия гораздо меньше, чем ПСМ, - всего 3-4 ч, поэтому меглитиниды принимают при каждом приеме пищи (табл. 3.10). Метаболизм меглитинидов осуществляет печень, а выводятся они преимущественно через кишечник, что позволяет использовать их при лечении больных СД 2-го типа с умеренным нарушением функций почек.

Таблица 3.10. Некоторые фармакокинетические параметры меглитинидов

Параметры	Репаглинид	Натеглинид
Биодоступность, %	56	73
Связывание с белками плазмы, %	98	98
Период полувыведения, ч	1	1,5
Продолжительность действия, ч	3-4	3-4
Путь элиминации	Печеночный - 90%	Почечный - 90%

Показания

Особенности механизма действия и фармакокинетики позволили меглитинидам занять отдельную нишу в лечении СД 2-го типа. Благодаря этим особенностям группа получила свое второе название - **прандиальные регуляторы гликемии**. Действительно, по сравнению с ПСМ меглитиниды больше снижают постпрандиальный уровень гликемии, но в меньшей степени уменьшают уровень гликемии натощак. Меглитиниды принимают либо непосредственно перед едой, либо во время еды, либо спустя несколько минут после еды. Уровень инсулина возвращается к исходному через 3 ч после приема меглитинидов, что имитирует физиологическую секрецию инсулина на прием пищи и позволяет снизить вероятность гипогликемии в промежутках между едой. Таким образом, эти ЛС позволяют больному более гибко подходить к соблюдению режима питания. В случае пропуска приема пищи прием ЛС также пропускают, что важно для относительно молодых пациентов, ведущих активный образ жизни, так как при лечении ПСМ в этом случае возникал бы риск гипогликемии.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Учитывая высокую стоимость ЛС, наиболее рациональным выглядит их назначение в комбинации с метформином тем больным, у которых монотерапия метформином не позволила получить удовлетворительную компенсацию заболевания, особенно если повышен постпранди-альный уровень гликемии. В то же время меглитиниды могут быть использованы также в качестве монотерапии (эффективность соответствует таковой для ПСМ) или в комбинации с тиазолидиндионами. Репаглинид назначают в суточной дозе 0,5-16 мг, а натеглинид - в суточной дозе 120-480 мг. Принимают препараты 3-4 раза в сутки.

Противопоказания

Противопоказания к назначению меглитинидов:

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация;
- тяжелая почечная или печеночная недостаточность.

Побочные эффекты

Пациенты обычно хорошо переносят меглитиниды, но возможны побочные эффекты:

- гипогликемия (при нарушении режима дозирования и неадекватном питании);
- тошнота.

Взаимодействия

Меглитиниды следует с осторожностью использовать с препаратами, обладающими гипогликемическим действием. Репаглинид не рекомендуют комбинировать с гемфиброзилом, так как последний значительно усиливает действие данного препарата. Также действие меглитинидов существенно возрастает при одновременном использовании с некоторыми хинолонами.

Бигуаниды

Метформин, обладающий достаточным сахароснижающим действием и редко вызывающий лактат-ацидоз, - единственный из группы бигуанидов, применяемый в клинической практике в настоящее время.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия метформина (в отличие от ПСМ и меглити-нидов) не связан с увеличением секреции инсулина. Метформин не изменяет и даже снижает базальный уровень секреции инсулина. Связываясь с фосфолипидами клеточных мембран (возможно, активируя циклический аденозинмонофосфат протеинкиназу), он вызывает ряд эффектов.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- Снижает продукцию глюкозы в печени.
- Увеличивает поглощение глюкозы периферическими тканями (преимущественно скелетными мышцами). В связи с этим эффект метформина можно охарактеризовать не как гипогликемический, а как антигипергликемический. В итоге под действием метформи-на происходит уменьшение инсулинорезистентности.
- Снижает концентрацию свободных жирных кислот в плазме крови и улучшает другие показатели липидного спектра (в частности, снижает уровень триглицеридов).
- Замедляет всасывание глюкозы в тонком отделе кишечника и в некоторой степени снижает аппетит (анорексигенное действие).
- Активирует фибринолиз и снижает агрегационные свойства тромбоцитов путем подавления активности ингибитора активатора тканевого плазминогена-1.

Последние два эффекта имеют небольшое клиническое значение.

Фармакокинетика

Всасывание метформина в основном происходит в тонком отделе кишечника, при смешивании с пищей процесс всасывания замедляется. В плазме крови метформин практически не связывается с белками. Период полувыведения метформина относительно небольшой - всего 1,5-4,0 ч. Метформин не метаболизируется в печени, а выводится с мочой в неизмененном виде. Другие фармакокинетические характеристики метформина представлены в табл. 3.11.

Таблица 3.11. Некоторые фармакокинетические параметры препаратов, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину

Параметр	Метформин	Пиоглитазон	Росиглитазон
Биодоступность, %	50-60	Нет данных	99
Связывание с белками плазмы, %	Незначительное	99	99,8
Период полувыведения, ч	1,5-4	3-7 (16-24*)	3-4
Продолжительность действия, ч	9-12	24	12-24
Путь элиминации	Почечный - 90%	Печеночный - 70-85%	Почечный - 64%

* Для активных метаболитов.

Показания

Метформин (при отсутствии противопоказаний) рекомендуют назначать всем больным с впервые выявленным СД 2-го типа в дополнение к диетотерапии и физическим нагрузкам вне зависимости от массы тела пациентов. Монотерапия метформином снижает уровень HbA1c примерно на 1,5%, что говорит об одинаковой эффективности ПСМ и метформина. В то же время (в отличие от ПСМ) метформин не вызывает гипогликемии и увеличения массы тела.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Принципы титрации дозы метформина:

- стартовая доза - 500 мг 1-2 раза в сутки во время еды утром и/или вечером;
- через 5-7 сут при отсутствии побочных эффектов со стороны ЖКТ по 850-1000 мг 2-3 раза в сутки утром и вечером;
- при появлении побочных эффектов со стороны ЖКТ снижают дозу до начальной и пробуют увеличить ее позднее;
- максимальная эффективная доза обычно составляет 1000 мг 2 раза в сутки, дальнейшее увеличение дозы до 3 г/сут возможно, но незначительно увеличивает эффективность препарата;
- существует метформин пролонгированного действия, который выпускается в дозах 500, 750, 850 и 1000 мг. Назначают 1-2 раза в сутки.

Метформин применяют в качестве комбинированной терапии вместе с ЛС практически всех других групп сахароснижающих препаратов. Наиболее часто этот препарат комбинируют с ПСМ и ингибиторами ДПП-4, в том числе в виде готовых комбинаций. Кроме того, у больных СД 2-го типа с ожирением, получающих инсулинотерапию, метформин дополнительно назначают с целью снизить инсулино-резистентность и предотвратить дальнейшее увеличение массы тела пациента.

При отсутствии противопоказаний у лиц с **преддиабетом** (НТГ или НГН) может быть рассмотрено применение метформина в дозе 500-850 мг 2 раза в сутки (в зависимости от переносимости), особенно у лиц моложе 60 лет с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² (это показание внесено в инструкцию).

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - одна из наиболее частых причин нарушений менструального цикла и женского бесплодия. Патогенез этого заболевания напрямую связан с наличием у пациенток инсулинорезистентности. Применение ЛС, повышающих чувствительность тканей к инсулину, у женщин с СПКЯ приводит к нормализации менструальной функции, а также способствует наступлению овуляции, особенно в комбинации с кломифеном (см. «Синдром поликистозных яичников»).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Противопоказания

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину:

- СД 1-го типа;
- беременность;
- лактация.

Помимо этого, противопоказания к назначению метформина - все предрасполагающие к развитию лактат-ацидоза факторы:

- ХБП 3б и более (СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м²);
- сердечная недостаточность;
- заболевания печени;
- злоупотребление алкоголем;
- лактат-ацидоз в анамнезе;
- тяжелое состояние, сопровождающееся гипоксией и/или ацидозом (шок любого генеза, острый инфаркт миокарда, инсульт, сепсис, дыхательная недостаточность, выраженная анемия, тяжелое инфекционное заболевание, гангрена);
- оперативное вмешательство;
- возраст старше 80 лет.

Поскольку метформин за счет снижения инсулинорезистентности способствует наступлению овуляции у женщин с бесплодием, вызванным СПКЯ, при назначении ЛС рекомендуют использовать средства контрацепции, если женщина не планирует беременность.

В настоящее время по риску применения во время беременности метформин относят к классу В. Он не показан для лечения ГСД. Если женщина принимала этот препарат до наступления беременности, вместо него следует назначить инсулинотерапию.

Побочные эффекты

Метформин, в отличие от ПСМ и препаратов инсулина, не вызывает гипогликемии.

Неприятные ощущения со стороны ЖКТ в начале лечения мет-формином предъявляют около 10-20% пациентов:

- снижение аппетита;
- металлический привкус во рту;
- тошнота;
- дискомфорт в эпигастральной области;

• метеоризм и диарея.
Симптомы диспепсии можно объяснить замедлением всасывания глюкозы из кишечника, что приводит к усилению процессов брожения. К счастью, у большинства пациентов подобная симптоматика быстро проходит. Во избежание развития жалоб со стороны ЖКТ лечение метформином следует начинать с малых доз, а его прием осуществлять вместе с пищей.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Метформин нарушает всасывание витамина В₁₂, поэтому при длительном приеме препарата у некоторых больных уменьшается концентрация витамина В₁₂ в сыворотке крови, хотя В₁₂-мегалобластная анемия вследствие использования метформина развивается исключительно редко. Всасывание комплекса, состоящего из витамина В₁₂ и внутреннего фактора Касла, - кальцийзависимый процесс, поэтому для улучшения всасывания при снижении концентрации витамина В₁₂ в крови следует назначить внутрь препараты кальция. Контроль за уровнем витамина В₁₂ в крови рекомендуют проводить каждые 2-3 года.

Лактат-ацидоз - опасное для жизни состояние, вызванное накоплением лактата в организме (возникает при концентрации лактата в плазме выше 4 мэкв/л). Это наиболее грозный побочный эффект метформина, он возникает:
• при повышении продукции лактата (гипоксические состояния);
• нарушении утилизации лактата (гипоперфузия тканей, печеночная недостаточность, алкоголизм).

При применении метформина возрастает вероятность развития метформин-ассоциированного лактат-ацидоза, связанного в первую очередь с каким-либо соматическим заболеванием. Развитие лактат-ацидоза при отсутствии каких-либо предрасполагающих факторов возможно лишь при длительной передозировке метформина. На фоне приема метформина рекомендуют определять уровень лактата в крови 2 раза в год, хотя на практике такой частый контроль у большинства пациентов не оправдан. При внезапном появлении болей в мышцах метформин следует немедленно отменить и измерить уровень лактата в крови.

Взаимодействия
Хотя метформин сам по себе не вызывает гипогликемии, при одновременном его использовании с ПСМ и инсулином риск развития гипогликемии возрастает.
Циметидин конкурентно ингибирует секрецию метформина в канальцах почек, поэтому почечный клиренс метформина при одновременном приеме циметидина замедляется. При этом усиливается антигипергликемическое действие метформина; следовательно, при комбинированной терапии вместе с ПСМ или инсулином риск гипогликемии возрастает еще больше. Воздействия других блокаторов H₂-рецепторов на клиренс метформина не обнаружено.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Вводимые внутривенно контрастные вещества при артериографии могут вызывать острую почечную недостаточность с олигурией у пациентов с начальной стадией поражения почек. Для предотвращения развития на этом фоне лактат-ацидоза следует отменить метфор-мин за 48 ч до ангиографии и возобновить прием ЛС только через 48 ч после окончания процедуры.

Тиазолидиндионы (глитазоны)
Тиазолидиндионы - высокоаффинные агонисты ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом PPAR-γ.
На сегодняшний день из группы тиазолидиндионов применяют два ЛС - пиоглитазон и росиглитазон.

Механизм действия и фармакологические эффекты
Механизм действия тиазолидиндионов такой же, как и метфор-мина, и основан на повышении чувствительности периферических тканей к инсулину.
PPAR-γ регулирует транскрипцию генов, отвечающих за метаболизм углеводов и жиров, преимущественно экспрессируется в жировой ткани, но присутствует и в других тканях. Концентрация PPAR-γ в скелетных мышцах повышается у больных с избыточной массой тела и СД, причем количество PPAR-γ положительно коррелирует с концентрацией инсулина в плазме крови. Вероятно, снижение инсулинорезистентности на фоне тиазолидин-дионов происходит за счет повышения синтеза транспортеров глюкозы, при этом увеличивается транспорт глюкозы внутрь адипоцитов и миоцитов, где активируются процессы синтеза гликогена и гликолиза. Тиазолидиндионы действуют лишь при наличии инсулина, они, как и метформин, помогают инсулину оказывать действие на ткани организма. Следует отметить, что тиазолидиндионы по сравнению с метформином в значительно большей степени снижают инсули-норезистентность тканей, а глюконеогенез в печени они подавляют незначительно.

Фармакокинетика
Тиазолидиндионы хорошо всасываются из ЖКТ и почти полностью связываются с белками плазмы (см. табл. 3.11). Максимальную концентрацию пиоглитазон в крови достигает через 2-4 ч, росигли-тазон - уже через 1 ч. Тиазолидиндионы метаболизируются в печени, при этом у пиоглитазона происходит формирование активных метаболитов, что обеспечивает большую продолжительность его действия. Несмотря на то что росиглитазон выводится преимущественно почками, при легкой и средней степени почечной недостаточности ЛС можно назначать без корректировки дозы.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Показания
Применение тиазолидиндионов для лечения СД 2-го типа наиболее рационально в сочетании с метформином, если монотерапия метфор-мином не принесла успеха, либо в сочетании с ПСМ, если метформин неэффективен или противопоказан данному пациенту (например, в связи с почечной недостаточностью). Комбинированная терапия тиа-золидиндионами и ИСД (ИДД) также позволяет улучшить контроль за заболеванием (уровень HbA1c может дополнительно снижаться более чем на 1%), причем при меньших дозах инсулина у тех больных, которые получали ранее монотерапию большими дозами инсулина (более 30 ЕД/сут). В то же время при одновременном использовании тиазолидиндионов и инсулина существенно повышается вероятность задержки жидкости в организме (см. подраздел «Побочные эффекты»). В связи с этим данную комбинацию ЛС следует с осторожностью назначать пациентам из группы риска по развитию сердечной недостаточности.
Максимальная суточная доза пиоглитазона - 15-45 мг, назначают 1 раз в сутки. Росиглитазон применяют 1-2 раза в сутки в дозе 2-8 мг/сут.

Противопоказания

Общие противопоказания к использованию всех ЛС, повышающих чувствительность периферических тканей к инсулину: СД 1-го типа, беременность и лактация. Тиазолидиндионы противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; сердечной недостаточности любого функционального класса, остром коронарном синдроме, ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с приемом нитратов, кетоацидозе, в комбинации с инсулином (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности). В настоящее время по риску применения во время беременности пиоглитазон и росиглитазон относят к классу С. Использование их для лечения ГСД также не рекомендуют. Если женщина принимала эти ЛС до наступления беременности, вместо них следует назначить инсулинотерапию.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Побочные эффекты

Тиазолидиндионы, в отличие от ПСМ и инсулина, не вызывают гипогликемии, их применение сопряжено с развитием иных побочных эффектов. В связи с возможной гепатотоксичностью перед назначением тиа-золидиндионов следует оценить функцию печени. При клинических признаках активного заболевания печени или при уровне аланин-аминотрансферазы (АЛТ) выше верхней границы нормы в 2,5 раза от использования тиазолидиндионов следует воздержаться.

Увеличение массы тела - побочный эффект, который отсутствует у метформина (в отличие от тиазолидиндионов). Данное явление имеет дозо- и времязависимый характер. Следует отметить, что увеличение массы тела наблюдают как на фоне монотерапии тиазоли-диндионами, так и при их сочетании с ПСМ или инсулином, причем в последнем случае масса тела увеличивается наиболее существенно. Природа этого феномена не вполне ясна. С одной стороны, компенсация СД устраняет глюкозурию и увеличивает реальную калорийность пищи, что закономерно обуславливает повышение массы тела. С другой стороны, происходит пролиферация новых адипоцитов, что вызывает перераспределение жировой ткани в сторону увеличения подкожного депо.

Задержка жидкости в организме - частый побочный эффект тиазолидиндионов и, по-видимому, наиболее весомая причина увеличения массы тела. Задержка жидкости способствует возникновению не только увеличения массы тела, но и периферических отеков, сердечной недостаточности, а также анемии вследствие гемодилюции.

Отеки стоп на фоне монотерапии тиазолидиндионами возникают у 3-5% больных. При одновременном назначении тиазолидиндионов с инсулином частота периферических отеков составляет примерно 13-16%. При развитии отеков стоп на фоне терапии тиазолидиндио-нами следует в первую очередь исключить сердечную недостаточность

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

и другие возможные причины возникновения отеков (нефротический синдром, терапию дигидропиридиновыми антагонистами кальция). В случае необходимости для лечения отеков стоп, вызванных тиазоли-диндионами, используют диуретики.

Сердечная недостаточность на фоне монотерапии тиазолидин-дионами развивается менее чем у 1% пациентов. В то же время при добавлении тиазолидиндионов к инсулинотерапии частота сердечной недостаточности возрастает до 2-3% по сравнению с 1% на фоне монотерапии инсулином. При развитии сердечной недостаточности тиазолидиндионы отменяют в обязательном порядке.

Взаимодействия

Эффективность тиазолидиндионов существенно возрастает при одновременном использовании с гемфиброзилом и некоторыми хино-лонами.

Ингибиторы α-глюкозидаз

Разработка данной группы ЛС началась в конце 1960-х гг. Идея состояла в том, чтобы блокировать деятельность особых ферментов кишечника - α-глюкозидаз. Дисахариды и олигосахариды из кишечника не всасываются, но под действием α-глюкозидаз расщепляются там до всасывающихся моносахаридов. Первые ингибиторы α-глюкозидаз, полученные из пшеничной муки, действовали только на панкреатическую α-амилазу, поэтому клинический эффект был выражен слабо. Спустя некоторое время из культуры *Actinoplanes utanhensis* был выделен псевдотетрасахарид, который впоследствии был назван акарбозой. Вторым ЛС, внедренным в широкую клиническую практику, стал миглитол - производное дезоксиноиримицина, которое по своей структуре можно отнести к моносахаридам (препарат не зарегистрирован в РФ).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия ингибиторов α-глюкозидаз в первую очередь связан с их влиянием на ферменты, расположенные в щеточной каемке энтероцитов. Акарбоза и миглитол обратимо и конкурентно ингибируют α-глюкозидазы: глюкамилазу, сукаразу, декстриназу, мальтазу и лишь в небольшой степени α-амилазу (акарбоза) и лактазу (мигли-тол). Вследствие фармакокинетических особенностей действие данных ЛС в основном происходит в верхней части тонкой кишки. В дисталь-ной части тонкой кишки способность ингибировать α-глюкозидазы ослабляется, поэтому непереваренные олиго- и дисахариды все же расщепляются на моносахариды и всасываются внутрь энтероци-тов. Таким образом, ингибиторы α-глюкозидаз замедляют процессы ферментирования сложных углеводов и, как следствие, уменьшают скорость всасывания продуктов ферментирования (моносахаридов). Соответственно, не происходит резкого подъема уровня гликемии

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

после еды. На процесс всасывания простых углеводов (глюкозы, фруктозы) ни акарбоза, ни миглитол не оказывают влияния, поэтому антигипергликемическое действие ингибиторов α-глюкозидаз проявляется лишь при преимущественном употреблении в пищу сложных углеводов (продуктов, содержащих крахмал, декстрины, дисахариды).

Фармакокинетика

Ингибиторы α-глюкозидаз действуют непосредственно в тонкой кишке. Лишь 2% поглощенной дозы акарбозы всасывается и попадает в системный кровоток, а основную часть акарбозы в итоге расщепляют населяющие тонкую кишку микроорганизмы. Миглитол, напротив, полностью всасывается из проксимальной части тонкой кишки. Периоды полувыведения миглитола и акарбозы из плазмы крови - около 2 ч, элиминация осуществляется почками.

Показания

ЛС, нарушающие всасывание углеводов из кишечника, применяют для лечения СД 2-го типа (в основном в комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами). При этом используют способность ингибиторов α-глюкозидаз эффективно снижать постпрандиальный уровень гликемии, а коррекции уровня гликемии натошак обычно достигают с помощью ПСМ или метформина. На фоне приема ингибиторов α-глюкозидаз фармакокинетика ПСМ и метформина не изменяется. Ингибиторы α-глюкозидаз также можно сочетать с инсулинотерапией.

Схема титрации дозы ингибиторов α-глюкозидаз:

- стартовая доза - 25 мг внутрь 3 раза в сутки;
- через 4-8 нед дозу увеличивают до 50 мг внутрь 3 раза в сутки;
- максимальная доза - 300 мг/сут.

Обычная суточная доза акарбозы - 150-300 мг, миглитол - 75-300 мг; оба препарата применяют 3 раза в сутки. Всплеск интереса к данной группе ЛС произошел после опубликования результатов двойного слепого плацебо-контролируемого исследования STOP-NIDDM, в котором акарбоза существенно снижала риск развития СД 2-го типа у лиц с избыточной массой тела и НТГ. В инструкции к акарбозе есть показание - для профилактики СД 2-го типа. Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Противопоказания
Противопоказания к назначению ЛС, блокирующих α-глюкозидазы, включают беременность, лактацию, хронические заболевания кишечника, острые и хронические гепатиты и панкреатиты, а также возраст моложе 18 лет.

Побочные эффекты
Побочные эффекты ингибиторов α-глюкозидаз нельзя назвать опасными, тем не менее они частые причины отмены этих ЛС.

В результате действия α-глюкозидаз в толстую кишку поступает значительное количество углеводов. Здесь они подвергаются процессам брожения с образованием большого количества газов. Вследствие этого у пациентов часто возникают **метеоризм** и **диарея**. Выраженность побочных эффектов можно уменьшить, если начинать терапию с небольших доз и увеличивать дозу постепенно. ЛС необходимо принимать не разжевывая, с небольшим количеством жидкости, непосредственно перед или во время еды.

Гипогликемия на фоне терапии ингибиторами α-глюкозидаз не развивается, но если она возникает по другой причине (например, вследствие передозировки ПСМ или инсулина), то ЛС данной группы могут существенно замедлить всасывание углеводов, принимаемых внутрь для коррекции гипогликемии. Иными словами, несмотря на прием углеводов (сахара, мучных изделий) внутрь, гипогликемия может усугубляться. В такой ситуации для коррекции гипогликемии пациенту следует использовать продукты, содержащие чистую глюкозу [раствор или таблетки декстрозы (Глюкозы*)].

Повышение активности аминотрансфераз. Активность аспар-татаминотрансферазы (АСТ) и АЛТ иногда увеличивается у пациентов, принимающих акарбозу (особенно в высоких дозах), не совсем ясно, по какой причине. В связи с этим в первый год приема ингибиторов α-глюкозидаз необходимо регулярно (обычно каждые 3 мес) определять активность АЛТ и АСТ в сыворотке крови. При повышении активности ферментов необходимо снизить дозу ЛС. При стойком повышении активности АЛТ и АСТ следует решить вопрос о целесообразности дальнейшего продолжения приема ингибиторов α-глюкозидаз.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Взаимодействия
Эффективность ингибиторов α-глюкозидаз может снижаться при одновременном назначении с ЛС, содержащими пищеварительные ферменты.

Препараты, основанные на действии инкретинов
Инкретины - это гормоны, вызывающие стимуляцию секреции инсулина после приема внутрь декстрозы. После приема внутрь раствора декстрозы или пищи секреция инсулина увеличивается в большей степени, чем после внутривенного введения соответствующего количества декстрозы. Этот феномен обозначается как инкретиновый эффект и обусловлен действием гормонов-инкретинов.

Двумя основными инкреторными гормонами у людей являются глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и ГПП-1.

ГИП - это белок, состоящий из 42 аминокислот, отщепленный от более крупного белка (про-ГИП) и секретируемый эндокринными К-клетками, преимущественно содержащимися в проксимальной части ЖКТ - двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки.

ГПП-1 - это белок, состоящий из 30 или 31 аминокислоты, отщепленный от более крупного белка (проглюкагона) и секретируемый L-клетками, которые по большей части располагаются в дистальной части ЖКТ - подвздошной и толстой кишке.

Регуляторное действие ГПП-1 и ГИП на уровень глюкозы осуществляется через связывание и активацию соответствующих рецепторов (ГПП-1R-1p и ГИП-R), расположенных в различных тканях, включая α- и β-клетки островков поджелудочной железы (табл. 3.12). Натощак концентрации ГПП-1 и ГИП в плазме низкие, однако после приема пищи секреция ГПП-1 и ГИП быстро возрастает.

Таблица 3.12. Физиологические эффекты глюкагоноподобного пептида-1

Органы и системы	Эффекты ГПП-1
Поджелудочная железа	Усиливает глюкозостимулированную секрецию инсулина. Стимулирует транскрипцию гена инсулина матричной рибонуклеиновой кислоты. Ингибирует секрецию глюкагона. Ингибирует секрецию соматостатина. Регулирует экспрессию и активность аденозинтрифос-фатзависимых K ⁺ -каналов β-клеток. Усиливает ответную реакцию β-клеток на глюкозу. Вызывает неогенез и пролиферацию β-клеток
Желудочно-кишечная система	Ингибирует опустошение желудка. Ингибирует кислотную секрецию желудка
Сердечно-сосудистая система	Усиливает скорость сердечных сокращений
Центральная нервная система (ЦНС)	Подавляет поступление пищи и воды. Стимулирует секрецию рилизинг-гормона-ЛГ из гипоталамуса. Стимулирует секрецию ТТГ, ЛГ, кортикостероидов
Мышцы, жировая ткань и печень	Усиливает инсулинстимулированный метаболизм глюкозы в адипоцитах. Стимулирует включение глюкозы в гликоген, в гепато-циты и скелетные мышцы.

	Является посредником в обеспечении гепатопортальной чувствительности к глюкозе
ЩЖ, легкие, почки	Стимулирует выделение кальцитонина из ЩЖ. Усиливает мукозную секрецию и релаксацию легочных мышц. Способствует диурезу и экскреции натрия в почках

После высвобождения ГПП-1 (7-36) и ГИП (1-42) быстро метаболизуются ферментом ДПП-4, который располагается на мембранах щеточной каемки кишечного и почечного эпителия, на поверхности капилляров и присутствует в кровотоке в растворимой форме. ДПП-4 осуществляет отщепление двух аминокислот от интактного пептида, в результате чего образуются два укороченных пептида ГПП-1 (9-36) и ГИП (3-42), которые выводятся из организма главным образом почками. Период полувыведения инкретинов из плазмы короткий (приблизительно 2 мин для интактного ГПП-1 и до 5 мин - для ГИП). После быстрой деградации метаболиты ГПП-1 и ГИП выводятся из организма через почки (рис. 3.4).
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

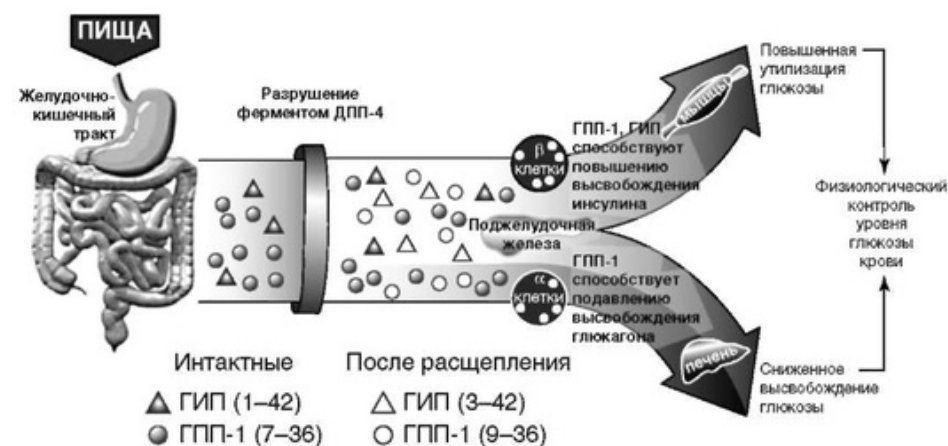


Рис. 3.4. Метаболизм инкретинов [глюкозозависимый инсулиотропный поли-пептид-1 (ГИП-1) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1)] и контроль за уровнем глюкозы
Наибольшее клиническое значение нашли эффекты ГПП-1. Для воспроизведения его действия ГПП-1 было предложено два пути.

1. Синтез препарата, способного воздействовать на рецепторы ГПП-1 в организме человека и воспроизводить все его эффекты. При этом желательно создать молекулу, устойчивую к действию фермента ДПП-4. Такие препараты были созданы и получили название **агонистов рецепторов ГПП-1**.
2. Пролонгация действия эндогенного ГПП-1 путем создания препаратов, ингибирующих активность фермента ДПП-4. Эти препараты называются **ингибиторами ДПП-4**.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

У здоровых людей инкретиновый эффект составляет от 20 до 60% постпрандиальной секреции инсулина. В то же время у больных СД

2-го типа он может быть существенно ослаблен, у таких пациентов инсулиновый ответ после назначения декстрозы внутрь снижен и отсрочен во времени.

В настоящее время в клинической практике для лечения СД 2-го типа используются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пеп-тида-1. В начале 1990-х гг. прошлого столетия исследователи обнаружили, что действие эксендина-4 - пептида, выделенного из слюнных желез ящерицы Gilamonsler, - очень похоже на действие ГПП-1, вырабатываемого эндокринными клетками пищеварительного тракта человеческого организма. Но в сравнении с ГПП-1 эксендин-4 обладает существенно большей продолжительностью действия. Это открытие послужило основой для создания синтетического аналога эксенди-на-4 для лечения больных СД 2-го типа, названного **эксенатидом**. Он существует в двух лекарственных формах: короткого (вводится 2 раза в сутки) и пролонгированного (вводится 1 раз в неделю) действия. В дальнейшем был создан аналог человеческого ГПП-1 - **лираглу-тид**. Он гомологичен нативному ГПП-1 на 97%, вводится 1 раз в сутки. Третьим препаратом, зарегистрированным в России, является **ликсисенатид**, который также вводится 1 раз в сутки. Все три препарата предназначены для ежедневного применения. Четвертым препаратом, зарегистрированным в России, является **дулаглутид**. Он вводится 1 раз в неделю. В мире зарегистрирован еще один препарат этой группы пролонгированного действия - **албиглутид***, который также вводится 1 раз в неделю.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Терапия агонистами рецепторов ГПП-1 является патогенетической, так как направлена на восстановление естественных физиологических механизмов регуляции уровня глюкозы. Относительно неудобным можно считать подкожный путь введения препаратов. Препараты применяются в фиксированных дозах, не требуют сложного режима титрования и специального обучения пациентов, что особенно актуально для пожилых пациентов с СД 2-го типа. Важным преимуществом препаратов является то, что благодаря физиологическому механизму регуляции секреции инсулина он сам по себе не вызывает гипогликемии, она возможна только при сочетанном применении с другими сахароснижающими препаратами.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Препараты, относящиеся к группе агонистов рецепторов ГПП-1, представляют собой генно-инженерные пептиды, гомологичные ГПП-1 человека и обладающие всем спектром действия, характерным для этого гормона ЖКТ:

- глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина;
- глюкозозависимым снижением секреции глюкагона и уменьшением продукции глюкозы печенью;
- замедлением опорожнения желудка;
- снижением аппетита, уменьшением потребления пищи и снижением массы тела (потеря массы тела происходит в основном за счет висцерального жира);
- благоприятными сердечно-сосудистыми эффектами: увеличением сердечного выброса, улучшением коронарного кровотока, снижением АД.

Глюкозозависимый механизм действия агонистов рецепторов ГПП-1 позволяет контролировать уровень гликемии (как натощак, так и постпрандиальный) без риска развития гипогликемических состояний, поскольку при снижении гликемии

до уровня 4,5 ммоль/л прекращается инсулинстимулирующее и глюкагонподавляющее действие препарата из группы агонистов рецепторов ГПП-1.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что лечение агонистами рецепторов ГПП-1 приводит к сохранению массы β -клеток за счет их неогенеза из клеток протоков поджелудочной железы.

Показания

При СД 2-го типа в качестве монотерапии или дополнительной терапии к метформину, ПСМ, тиазолидиндионам, комбинации мет-формина и ПСМ или метформина и тиазолидиндионов, а также в комбинации с базальным инсулином в случае недостижения адекватного гликемического контроля.

Противопоказания

Гиперчувствительность, СД 1-го типа, кетоацидоз, тяжелая ХБП (СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²), тяжелые заболеваний ЖКТ с сопутствующим гастропарезом, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).

Побочные эффекты

Достаточно частым побочным эффектом применения являются желудочно-кишечные нарушения (тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита), гипогликемия (в комбинации с ПСМ). Иногда возникают ощущение дрожи, головокружение, головная боль, слабость, гастро-эзофагеальный рефлюкс, гипергидроз, кожная реакция в месте инъекции, абдоминальная боль, вздутие живота, отрыжка, запор, нарушение вкусовых ощущений, метеоризм. Крайне редко бывают анафилактические реакции.

На фоне терапии возможно появление антител к эксенатиду, что, однако, не влияет на частоту и тип регистрируемых побочных эффектов. Образование антител к лираглутиду очень мало.

Сообщалось о нескольких случаях повышения времени свертывания крови, иногда сопровождавшегося кровотечениями, при одновременном применении с варфарином.

Связь с развитием панкреатита на сегодняшний день не является доказанной. Более подробная характеристика зарегистрированных в России агонистов ГПП-1 представлена ниже.

Эксенатид

Представляет собой синтетический аналог эксендина-4.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Фармакокинетика

Быстро всасывается после подкожного введения, время достижения максимальной концентрации - 2,1 ч, максимальной концентрации - 211 пг/мл, системной экспозиции - 1036 пг \cdot ч/мл после подкожного введения 10 мкг. Измеряемые концентрации эксенатида определяются приблизительно в течение 10 ч после введения. Системная экспозиция возрастает пропорционально увеличению дозы с 5 до 10 мкг, при этом пропорционального возрастания максимальной концентрации не наблюдается. Сходная экспозиция наблюдается при подкожном введении эксенатида в область живота, бедра или предплечья. Объем распределения - 28,3 л.

Выводится преимущественно за счет клубочковой фильтрации с последующим протеолитическим распадом. Клиренс - 9,1 л/ч, период полувыведения - 2,4 ч вне зависимости от дозы.

Форма выпуска и режим дозирования

Эксенатид выпускается в виде раствора для подкожного введения, упакованного в предварительно заполненную шприц-ручку. Препарат короткого действия выпускается в двух дозировках (5 и 10 мкг), поэтому предлагаются две разные шприц-ручки, на которых указаны соответствующие концентрации эксенатида. Путь введения - подкожно в область бедра, живота или предплечья. Начальная доза - 5 мкг 2 раза в сутки в любое время в пределах 1 ч перед утренним и вечерним приемом пищи. Не следует назначать препарат после приема пищи. В случае пропуска инъекции препарата лечение продолжают без изменения дозы. Через 1 мес после начала лечения дозу препарата можно увеличить до 10 мкг 2 раза в сутки. При одновременном применении с метформином, тиазолидиндионами или с комбинацией этих двух препаратов их исходная доза не изменяется. В случае комбинации с ПСМ может потребоваться снижение дозы последнего для снижения риска гипогликемии. Препарат пролонгированного действия выпускается в одной дозировке (2 мг) в виде предварительно заполненной шприц-ручки. Каждая шприц-ручка предназначена только для одной инъекции, требуется предварительное перемешивание раствора перед инъекцией, вводится 1 раз в неделю.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Взаимодействия

При применении пероральных ЛС, требующих быстрого всасывания из ЖКТ, необходимо учитывать, что препарат может замедлять опорожнение желудка. Препараты, действие которых зависит от их пороговой концентрации (в том числе антидиабетики), рекомендуется применять не менее чем за 1 ч до введения эксенатида; если эти препараты необходимо принимать с пищей, следует принимать их во время тех приемов пищи, когда эксенатид не вводится.

Повышает максимальную концентрацию дигоксина на 17%, время достижения максимальной концентрации на 2,5 ч, при этом системная экспозиция не изменяется.

Снижает системную экспозицию и максимальную концентрацию ловастатина приблизительно на 40 и 28% соответственно, увеличивает время достижения максимальной концентрации на 4 ч.

Увеличивает TC_{max} лизиноприла на 2 ч (при этом не наблюдалось изменений показателей среднесуточного систолического и диастолического АД).

При введении варфарина через 30 мин после эксенатида время достижения максимальной концентрации варфарина увеличивалось примерно на 2 ч, однако клинически значимого влияния на максимальную концентрацию или системную экспозицию не наблюдалось.

Лираглутид

Лираглутид представляет собой первый препарат из группы аналогов человеческого ГПП-1. Он синтезирован генно-инженерным способом в результате модификации нативного ГПП-1 путем замены одной аминокислоты (аргинина лизином) в позиции 34 и добавления к лизину в 26-й позиции пальмитиновой кислоты (C16). В результате аминокислотный состав лираглутида на 97% гомологичен человеческому ГПП-1, тогда как эксенатид имеет гомологичность только на 53%. Более того, такая модификация обеспечила резистентность лираглутида к расщеплению под действием фермента DPP-4, а также его способность связываться с альбумином плазмы и образовывать мицеллоподобные агрегаты в подкожно-жировой клетчатке.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Фармакокинетика

Всасывание лираглутида после подкожного введения происходит медленно, максимальное время в плазме составляет 8-12 ч после введения дозы препарата. Лираглутид в значительной степени связывается с белками плазмы крови (более 98%), метаболизируется с образованием двух метаболитов, которые затем метаболизируются эндогенно, подобно крупным белкам, без привлечения какого-либо специфического органа в качестве пути выведения. Метаболиты лира-глутида лишь в незначительном количестве (6 и 5% соответственно) выводятся почками или через кишечник. Период его полувыведения составляет 10-14 ч, что обеспечивает его стабильную концентрацию при однократном введении в сутки уже после трех последовательных инъекций.

Пол, возраст, ИМТ не оказывают клинически значимого действия на фармакокинетические свойства лираглутида. Форма выпуска и режим дозирования
Лираглутид выпускается в виде раствора для подкожного введения в предварительно заполненной шприц-ручке. Каждая ручка может быть предназначена для введения 15 доз по 1,2 мг или 10 доз по 1,8 мг, а также имеется возможность вводить 0,6 мг в начале лечения. Ручка должна храниться в холодильнике (2-8 °C); после первого использования она может в течение месяца находиться при комнатной температуре (ниже 25 °C); ручку нельзя замораживать.

Лираглутид назначают один раз в сутки подкожно в область живота, бедра или плеча в любое время дня. Начальная доза лираглутида составляет 0,6 мг/сут в течение недели для оптимальной переносимости препарата. Со второй недели дозу необходимо увеличить до 1,2 мг/сут. У некоторых пациентов может возникнуть необходимость в применении максимальной дозы (1,8 мг) в случае отсутствия достижения целей гликемического контроля при использовании дозы 1,2 мг. Благодаря глюкозозависимому действию для подбора дозы лираглутида не требуется частого мониторинга уровня гликемии. Такой самостоятельный контроль гликемии может потребоваться при назначении лираглутида в комбинации с ПСМ.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Взаимодействия

Лираглутид показал очень низкую способность к фармакокине-тическому взаимодействию с ЛС, обусловленному метаболизмом в системе цитохрома P450 (CYP), а также связыванием с белками плазмы. Небольшая задержка в опорожнении желудка при применении лираглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных ЛС. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов. У нескольких пациентов, получавших лечение лираглутидом, отмечалось минимум по одному эпизоду острой диареи. Диарея может оказывать влияние на всасывание пероральных ЛС, которые используются одновременно с лираглутидом. Вещества, добавленные к лираглутиду, могут вызвать его деградацию, поэтому препарат нельзя смешивать с другими ЛС, в том числе с инфузионны-ми растворами.

Ликсисенатид
Фармакокинетика

После подкожного введения скорость абсорбции ликсисенатида является высокой и не зависит от введенной дозы. Медиана времени достижения максимальной концентрации ликсисенатида в крови составляет 1,0-3,5 ч. Ликсисенатид имеет умеренную степень связи с белками крови у человека (55%). Независимо от вводимой дозы объем распределения после подкожного введения ликсисенатида составляет 90-140 л после однократного введения и 90-120 л - при повторном введении. Ликсисенатид выводится с помощью гломе-рулярной фильтрации с последующей канальцевой реабсорбцией и метаболической деградацией, приводящей к образованию более мелких пептидов и аминокислот, которые повторно вовлекаются в белковый обмен.

После повторного введения среднее значение периода полувыведения обычно находится в диапазоне 1,5-4,5 ч, среднее значение клиренса - в диапазоне 20-67 л/ч.

Форма выпуска и режим дозирования

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Раствор для подкожного введения 0,05 мг/мл (10 мкг/доза) и 0,1 мг/мл (20 мкг/доза), по 3 мл препарата в предварительно заполненных шприц-ручках.

Препарат вводится 1 раз в сутки в пределах 1 ч до первого в течение дня приема пищи или в пределах 1 ч до вечернего приема пищи. В случае пропуска введения очередную дозу следует ввести в пределах 1 ч до следующего приема пищи. Ликсисенатид вводится подкожно в область бедра, брюшной стенки или плеча. Начальная доза составляет 10 мкг 1 раз в сутки в течение 14 дней. Затем доза препарата должна быть увеличена до 20 мкг 1 раз в сутки. Эта доза является поддерживающей. Когда препарат добавляется к уже проводимой терапии метформином, прием метформина может быть продолжен без изменения его дозы. Когда препарат добавляется к уже проводимой терапии ПСМ или базальным инсулином, для уменьшения риска развития гипогликемии можно рассмотреть вопрос о снижении дозы ПСМ или инсулина. Применение ликсисенатида не требует специального мониторинга концентрации глюкозы в крови. Однако при применении его в комбинации с ПСМ или базальным инсулином может потребоваться дополнительный самостоятельный контроль гликемии.

До использования шприц-ручка должна храниться в холодильнике при температуре 2-8 °C. После первого использования шприц-ручка может храниться при температуре не выше 30 °C не более 14 дней. После каждого использования шприц-ручку следует закрывать колпачком для того, чтобы защитить ее от воздействия света. Шприц-ручку не следует хранить с присоединенной иглой.

Взаимодействия

Ликсисенатид является пептидом и не метаболизируется с помощью изоферментов цитохрома P450. В исследованиях in vitro, проведенных у человека, ликсисенатид не нарушал активности протестированных изоферментов цитохрома P450 или транспортеров. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может повлиять на скорость абсорбции ЛС, принимаемых внутрь. Для принимаемых внутрь ЛС, эффективность которых особенно зависит от пороговых концентраций, пациентам следует рекомендовать принимать эти ЛС как минимум за 1 ч до или спустя 11 ч после инъекции ликсисенатида.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Дулаглутид

Его молекула состоит из двух идентичных цепей, связанных дисульфидными связями, каждая из которых содержит аналог модифицированного человеческого ГПП-1, ковалентно связанный с фрагментом тяжелой цепи (Fc) модифицированного

человеческого иммуноглобулина класса G4 (IgG4) с помощью небольшой полипептидной цепи. Часть дулаглутида, которая является аналогом ГПП-1, приблизительно на 90% гомологична нативному человеческому ГПП-1. В отличие от нативного ГПП-1, дулаглутид резистентен к расщеплению ДПП-4 и имеет большой размер, что замедляет абсорбцию и снижает почечный клиренс. Такие особенности строения обеспечивают растворимую форму и период полувыведения продолжительностью 4,7 дня, благодаря чему препарат подходит для подкожного введения 1 раз в неделю.

Фармакокинетика
После подкожного введения максимальная концентрация в плазме наблюдается через 48 ч. Равновесная концентрация в плазме наблюдалась после 2-4 нед введения дулаглутида в дозе 1,5 мг 1 раз в неделю. Средняя абсолютная биодоступность дулаглутида после однократного подкожного введения в дозе 1,5 или 0,75 мг составляла 47 и 65% соответственно. После подкожного введения дулаглутида в дозе 0,75 или 1,5 мг в равновесном состоянии средний объем распределения составлял приблизительно 19,2 и 17,4 л соответственно. Считается, что дулаглутид расщепляется на составляющие аминокислоты через основные пути катаболизма белков. Средний клиренс дулаглутида у человека в равновесном состоянии после введения в дозе 0,75 или 1,5 мг составлял 0,073 и 0,107 л/ч соответственно с периодом полувыведения 4,5 и 4,7 дня соответственно.

Форма выпуска и режим дозирования
Раствор для подкожного введения 0,75 мг/0,5 мл и 1,5 мг/0,5 мл в предварительно заполненных шприц-ручках. Каждая шприц-ручка предназначена только для одной инъекции, не требуется перемешивания раствора перед инъекцией, вводится 1 раз в неделю.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Дулаглутид следует вводить подкожно в область живота, бедра или плеча. Препарат нельзя вводить внутривенно или внутримышечно. Препарат можно вводить в любое время суток вне зависимости от приема пищи. При монотерапии рекомендуемая доза составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. При комбинированной терапии рекомендуемая доза составляет 1,5 мг 1 раз в неделю. У пациентов в возрасте 75 лет и старше рекомендуемая начальная доза препарата составляет 0,75 мг 1 раз в неделю. При добавлении дулаглутида к текущей терапии мет-форминном и/или пиоглитазоном прием метформина и/или пиоглитазона можно продолжать в той же дозе. При добавлении дулаглутида к текущей терапии ПСМ или инсулином может потребоваться снижение дозы ПСМ или инсулина для уменьшения риска развития гипогликемии. Дополнительно контроля гликемии для коррекции дозы дула-глутида не требуется. Дополнительный контроль гликемии может потребоваться для коррекции дозы ПСМ или инсулина. Если доза дулаглутида была пропущена, ее следует ввести как можно скорее, если до введения следующей запланированной дозы осталось не менее 3 дней (72 ч). Если до введения следующей запланированной дозы остается менее 3 дней (72 ч), необходимо пропустить введение препарата и ввести следующую дозу в соответствии с графиком. В каждом случае пациенты могут возобновить обычный режим введения препарата 1 раз в неделю. День введения препарата при необходимости можно изменить при условии, что последняя доза была введена не менее 3 дней (72 ч) назад.

До использования шприц-ручка должна храниться в защищенном от света месте при температуре 2-8 °С; не замораживать. Допускается хранить при температуре не выше 30°С в течение 14 дней.

Взаимодействия
Дулаглутид вызывает задержку скорости опорожнения желудка, следовательно, обладает способностью воздействовать на всасывание пероральных препаратов при одновременном применении. Дулаглутид следует применять с осторожностью у пациентов, принимающих перо-ральные препараты, которые требуют быстрого всасывания из ЖКТ. Задержка скорости опорожнения желудка может незначительно увеличить экспозицию препаратов с замедленным высвобождением за счет увеличения времени высвобождения препарата.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4
На сегодняшний день зарегистрированы на территории России и внедрены в клиническую практику несколько **ингибиторов дипептидилпептидазы-4:**

- ситаглиптин;
 - вилдаглиптин;
 - саксаглиптин;
 - линаглиптин;
 - алоглиптин;
 - гозоглиптин.
- Препараты предназначены для применения внутрь однократно или 2 раза в сутки.

Механизм действия и фармакологические эффекты
Ингибиторы ДПП-4 ингибируют активность фермента ДПП-4 на поверхности эндотелиальных клеток капилляров слизистой оболочки кишечника, вследствие чего эндогенные гормоны-инкретины (ГПП-1 и ГИП) не разрушаются и сохраняют свою активность в течение 12-24 ч. Их концентрация возрастает приблизительно в 2-3 раза, особенно после пищевой нагрузки, то есть восстанавливается физиологическая (или чуть выше физиологической) концентрация инкре-тинов, в частности ГПП-1. Далее наблюдаются все основные эффекты, которые свойственны ГПП-1:

- глюкозозависимое повышение секреции инсулина;
- глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью.

В отличие от агонистов рецепторов ГПП-1, не вызывают замедления опорожнения желудка и оказывают нейтральное влияние на массу тела. Есть экспериментальные данные об увеличении массы β-клеток на фоне лечения ингибиторами ДПП-4.

Показания
При СД 2-го типа в качестве монотерапии или дополнительной терапии к метформину, ПСМ, тиазолидиндионам, комбинации мет-формина и ПСМ или метформина и тиазолидиндионов, а также в комбинации с базальным инсулином в случае недостижения адекватного гликемического контроля.

Противопоказания
Гиперчувствительность, СД 1-го типа, кетоацидоз, беременность, период лактации, возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). Ингибиторы ДПП-4 разрешены к применению на всех стадиях ХБП, включая терминальную, с соответствующим снижением дозы (линаглиптин - без снижения дозы). С осторожностью применять при

тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина). Коррекция дозы у пожилых не требуется, за исключением случаев, сочетающихся со снижением СКФ. Достаточных данных о применении препарата у лиц моложе 18 лет и в педиатрической практике нет. Именно поэтому у данной категории использование препарата пока не рекомендуется.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Побочные эффекты

В большинстве исследований ингибиторы ДПП-4 имели профиль переносимости, сходный с плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами при длительном применении препарата являлись инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, головная боль, диарея. Прибавки массы тела не отмечалось. Следует еще раз подчеркнуть, что в большинстве исследований частота развития гипогликемий при лечении ингибиторами ДПП-4 была сходна с плацебо, что объясняется глюкозозависимым действием инкретинов. Гипогликемии главным образом были зафиксированы при одновременном применении с ПСМ или инсулином, что диктует необходимость уменьшения их дозы при комбинации с ингибиторами ДПП-4.

Связь с развитием панкреатита на сегодняшний день не является доказанной.

Форма выпуска и режим дозирования

Ситаглиптин является высокоселективным ингибитором ДПП-4 и был первым одобренным к применению препаратом из группы ингибиторов ДПП-4.

Препарат выпускается в таблетированной форме и зарегистрирован в дозах 25, 50 и 100 мг. Обычно рекомендуется прием препарата в дозе 100 мг/сут 1 раз в сутки независимо от времени суток и приема пищи. При почечной недостаточности доза ситаглиптина может быть снижена вплоть до 25 мг 1 раз в сутки.

Имеются фиксированные комбинации ситаглиптина с метфор-мином, в том числе пролонгированного действия. Сочетание мет-формина и ситаглиптина позволяет предполагать воздействие на все основные патогенетические механизмы СД 2-го типа: инсулинорези-стентность, повышенную продукцию глюкозы печенью и нарушенный ответ β-клеток поджелудочной железы.

В настоящее время в России зарегистрированы комбинированные препараты, содержащие 50 или 100 мг ситаглиптина и разные дозировки метформина: 500, 850 или 1000 мг. Этот комбинированный препарат назначают 1 или 2 раза в сутки. Комбинация ситаглиптина с метформином обеспечивает удобство применения терапии и повышает комплаентность пациентов.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Вторым препаратом из группы ингибиторов ДПП-4, появившимся на российском рынке, стал **вилдаглиптин**. Выпускается в таблетированной форме по 50 мг. Рекомендуемая доза препарата составляет 50 мг 1 или 2 раза в сутки. Вилдаглиптин принимают внутрь независимо от приема пищи. Дозу 50 мг/сут следует назначать в один прием утром. Дозу 100 мг/сут следует назначать по 50 мг 2 раза в сутки (утром и вечером).

Имеются фиксированные комбинации вилдаглиптина с метфор-мином. В их состав входят вилдаглиптин в дозе 50 мг и метформин в дозе 500, 850 или 1000 мг. Этот комбинированный препарат чаще назначают 2 раза в сутки.

Саксаглиптин. Препарат выпускается в дозах 5,0 и 2,5 мг. Назначают 1 раз в сутки, чаще всего в дозе 5 мг. Имеются фиксированные комбинации саксаглиптина с метфор-мином. В их состав входят саксаглиптин в дозе 2,5 или 5,0 мг и мет-формин пролонгированного действия в дозе 500 или 1000 мг. Этот комбинированный препарат назначают 1 раз в сутки.

Линаглиптин. Препарат выпускается в дозе 5 мг, назначают в этой дозе один раз в сутки. Таким образом, не требуется титрации дозы, а также коррекции дозы на любой стадии ХБП. Имеются фиксированные комбинации линаглиптина с метформином. В их состав входят линаглиптин в дозе 2,5 мг и метформин в дозе 500, 850 или 1000 мг. Этот комбинированный препарат назначают 1 раз в сутки.

Алоглиптин. Препарат выпускается в дозах 12,5 и 25,0 мг. Назначают 1 раз в сутки, чаще всего в дозе 25 мг.

Гозоглиптин. Первый отечественный препарат из группы ингибиторов ДПП-4. Препарат выпускается в дозах 20 и 30 мг. Назначают 1 раз в сутки.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

С 2012 г. в мире и с 2014 г. в России существует новая группа ЛС для лечения СД 2-го типа - **ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа** (НГЛТ-2).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (НГЛТ-2). В настоящее время в России зарегистрировано три препарата этой группы:

- дапаглифлозин;
- эмпаглифлозин;
- канаглифлозин.

Механизм действия и фармакологические эффекты

У здоровых людей в клубочках почек за сутки фильтруется примерно 180 г глюкозы, которая подвергается практически полной реабсорбции в проксимальных канальцах. В начальной части проксимального канальца S1-сегмент) реабсорбируется 90% глюкозы. Основным натрийзависимым переносчиком глюкозы, ответственным за ее реабсорбцию в S1-сегменте, является белок - натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа, состоящий из 672 аминокислот и содержащий 14 мембраносвязывающих сегментов. Ингибирование НГЛТ-2 посредством независимого от инсулина механизма приводит к снижению реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах и увеличению ее экскреции с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в крови. Второй эффект - это снижение массы тела за счет потери достаточно большого количества энергетического субстрата, которым является глюкоза. Таким образом, эффект эмпаглифлозина не зависит от функционального состояния β-клеток поджелудочной железы и метаболизма инсулина.

Фармакокинетика

Дапаглифлозин обладает высокой (75%) биодоступностью при введении внутрь, быстро всасывается из ЖКТ, имеет линейную фар-макокинетику и достаточно длительный период полувыведения (13,8±9,4 ч), позволяющий применять его 1 раз в сутки.

Эмпаглифлозин после приема внутрь быстро всасывается, максимальная концентрация эмпаглифлозина в плазме крови достигается через 1,5 ч. Затем концентрация эмпаглифлозина в плазме снижается в две фазы. Прием пищи не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику эмпаглифлозина. Объем распределения в период устойчивой концентрации в плазме крови составлял примерно 73,8 л. После применения внутрь здоровыми добровольцами

меченого эмпаглифлозина [¹⁴C] связывание с белками плазмы составляло 86%. Основной путь метаболизма эмпаглифлозина у человека - глюку-ронидация с участием уридин-5'-дифосфо-глюкуронозилтрансфераз UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 и UGT1A9. Системное влияние каждого метаболита невелико (менее 10% общего влияния эмпаглифлозина). Период полувыведения составляет примерно 12,4 ч. В случае применения эмпаглифлозина 1 раз в сутки устойчивая концентрация в плазме крови достигается после пятой дозы. После применения внутрь меченого эмпаглифлозина [¹⁴C] у здоровых добровольцев выводилось примерно 96% дозы (через кишечник - 41% и почками - 54%). Через

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
кишечник большая часть меченого препарата выводится в неизмененном виде. Почками в неизмененном виде выводится только половина меченого препарата.

Канаглифлозин имеет сходные фармакокинетические свойства (биодоступность при приеме внутрь - 65%, период полувыведения - 10,6-13,1 ч, высокую степень связывания с белками плазмы, отсутствие выраженного метаболизма цитохромом P450 в печени).

Показания

При СД 2-го типа в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими сахароснижающими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата, СД 1-го типа, кетоацидоз, редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция), почечная недостаточность (дапаглифлозин при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²), эмпаглифлозин и канаглифлозин при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² (в связи с неэффективностью), беременность и период грудного вскармливания, возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных об эффективности), возраст старше 85 лет, применение в комбинации с агонистами рецепторов ГПП-1 (в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности).

С осторожностью следует применять ингибиторы НГЛТ-2 у пациентов с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе), при заболеваниях ЖКТ, приводящих к потере жидкости, в возрасте старше 75 лет, при инфекциях мочеполовой системы.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Побочные эффекты

Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа являются инфекции мочевыводящих путей и грибковое поражение половых органов (вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланопостит), а также гиповолемия (которая выражается снижением АД, ортостатической артериальной гипотензией, дегидратацией, обмороком), учащенное мочеиспускание. Частота развития гипогликемий при лечении ингибиторами НГЛТ-2 в качестве монотерапии была сходна с плацебо, что объясняется инсулиннезависимым механизмом действия. Гипогликемии главным образом были зафиксированы при одновременном применении с ПСМ и инсулином.

Форма выпуска и режим дозирования

Дапаглифлозин. Препарат выпускается в таблетках в дозе 10 мг. Рекомендуемая доза препарата составляет 10 мг 1 раз в сутки. При нарушениях функции печени легкой или средней степени тяжести нет необходимости корректировать дозу препарата. Пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени рекомендуется начальная доза препарата 5 мг. При хорошей переносимости доза может быть увеличена до 10 мг.

Эмпаглифлозин. Препарат выпускается в таблетках в дозах 10 и 25 мг. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг 1 раз в сутки внутрь. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат можно принимать независимо от приема пищи в любое время дня. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в один день.

Канаглифлозин. Препарат выпускается в таблетках в дозах 100 и 300 мг. Рекомендуемая доза канаглифлозина составляет 100 или 300 мг 1 раз в сутки; прием предпочтительно осуществлять до завтрака. При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или средствами, усиливающими его секрецию (например, ПСМ), для уменьшения риска гипогликемии может рассматриваться возможность применения более низких доз вышеуказанных препаратов. В случае пропуска дозу следует принять как можно скорее, однако не следует принимать двойную дозу в течение одного дня. Пациентам в возрасте старше 75 лет в качестве начальной дозы следует назначать 100 мг 1 раз в сутки. При хорошей переносимости дозы 100 мг пациентам, которые нуждаются в дополнительном контроле гликемии, целесообразно увеличить дозу до 300 мг. У пациентов с нарушением функций почек легкой степени (расчетная СКФ - от 60 до менее 90 мл/мин/1,73 м²) коррективки дозы не требуется.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Взаимодействия

Дапаглифлозин может усиливать диуретический эффект тиазидных и петлевых диуретиков и повышать риск развития обезвоживания и артериальной гипотензии. Метаболизм дапаглифлозина в основном осуществляется посредством глюкуронидной конъюгации под действием UGT1A9. Дапаглифлозин не ингибирует изоферменты системы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 и не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6 или CYP3A4. В связи с этим не ожидается влияния дапа-глифлозина на метаболический клиренс сопутствующих препаратов, которые метаболизируются под действием этих изоферментов. После одновременного применения дапаглифлозина и рифампицина, индуктора различных активных транспортеров и ферментов, метаболизиру-ющих ЛС, отмечено снижение системной экспозиции дапаглифлозина на 22% при отсутствии клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Клинически значимого влияния при применении с другими индукторами (например, карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом) не ожидается. После одновременного применения дапаглифлозина и мефенамовой кислоты (ингибитора UGT1A9) отмечено увеличение на 55% системной экспозиции дапаглифлозина, но без клинически значимого влияния на суточное выведение глюкозы почками. Дапаглифлозин не влияет на фарма-кокинетику метформина, пиоглитазона, ситаглиптина, глимепири-да, гидрохлоротиазида, буметанида, валсартана, дигоксина (субстрат Р-гликопротеина) или варфарина

(S-варфарин, субстрат изофермент-та CYP2C9) или на антикоагуляционный эффект, оцениваемый по международному нормализованному отношению. Применение однократной дозы дапаглифлозина 20 мг и симвастатина (субстрата изо-фермента CYP3A4) приводит к повышению на 19% системной экспозиции симвастатина и на 31% системной экспозиции симвастатиновой кислоты, но это повышение не считается клинически значимым.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Эмпаглифлозин не ингибирует, не инактивирует и не индуцирует изоферменты CYP450. Эмпаглифлозин не ингибирует UGT1A1. Лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина и ЛС, являющихся субстратами изоферментов CYP450 и UGT1A1, считаются маловероятными. Эмпаглифлозин является субстратом для Р-гликопротеина и белка, определяющего резистентность рака молочной железы (BCRP), но в терапевтических дозах не ингибирует эти белки. На основании данных, полученных в исследованиях in vitro, считается, что способность эмпаглифлозина вступать во взаимодействия с препаратами, которые являются субстратами для Р-гликопротеина, маловероятна. Эмпаглифлозин является субстратом для органических анионных переносчиков: OAT3, OATP1B1 и OATP1B3, но не является субстратом для органических анионных переносчиков 1 (OAT1) и органических катионных переносчиков 2 (OCT2). Однако лекарственные взаимодействия эмпаглифлозина с препаратами, являющимися субстратами для вышеописанных белков-переносчиков, считаются маловероятными. Фармакокинетика эмпаглифлозина не изменяется в случае его одновременного применения с метформином, глимепиридом, пиогли-тазоном, ситаглиптином, линаглиптином, варфарином, верапамилом, гамиприлом, симвастатином, торасемидом и гидрохлоротиазидом. При одновременном применении эмпаглифлозина с гемфиброзилом, рифампицином и пробенецидом отмечается увеличение значения системной экспозиции эмпаглифлозина на 59, 35 и 53% соответственно, однако данные изменения не считаются клинически значимыми. Канаглифлозин не индуцирует экспрессию изоферментов системы CYP450 (3A4, 2C9, 2C19, 2B6 и 1A2) в культуре человеческих

гепатоцитов. Он также не ингибирует изоферменты цитохрома P450 (1A2, 2A6, 2C19, 2D6 или 2E1) и слабо ингибирует CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 согласно лабораторным исследованиям с применением микросом печени человека. В исследованиях in vitro было

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

показано, что канаглифлозин является субстратом ферментов UGT1A9 и UGT2B4, метаболизирующих ЛС, и лекарственных переносчиков Р-гликопротеина и MRP2. Канаглифлозин является слабым ингибитором Р-гликопротеина. Таким образом, клинически значимое влияние других ЛС на фармакокинетику канаглифлозина посредством системы цитохрома P450 маловероятно. В клинических исследованиях канаглифлозин не оказывал значимого влияния на фармакокинетику метформина, пероральных контрацептивов (этинилэстрадиола и левоноргестрела), глибенкламида, симвастатина, парацетамола или варфарина, с учетом данных, полученных in vivo и свидетельствующих о низкой способности индуцировать лекарственные взаимодействия с субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8 и органического катионного переносчика.

Аналоги амилина

В России не зарегистрированы.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Прамлинтид* - синтетический аналог человеческого амилина (островковый амилоидный полипептид). Он замедляет опорожнение желудка, подавляет секрецию глюкагона и снижает аппетит.

Фармакокинетика

Прамлинтид*⁹ при подкожном введении быстро всасывается. Максимальную концентрацию в плазме крови препарат достигает примерно через 20 мин, период полувыведения прамлинтида*⁹ - 48 мин, длительность действия - примерно 150 мин. Прамлинтид*⁹ выводится почками. Для введения рекомендуют использовать область живота и бедер, меньше подходит область плеча.

Показания

Прамлинтид*⁹ показан в качестве дополнительной терапии больным СД 1-го и 2-го типа с постпрандиальной гипергликемией и/или увеличением массы тела на фоне инсулинотерапии. При СД 1-го типа стартовая доза - 15 мкг подкожно 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи (то есть перед приемом пищи, содержащей минимум 250 ккал или 30 г углеводов), дозу увеличивают на 15 мкг каждые 3 сут до 30-60 мкг.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

При СД 2-го типа стартовая доза - 60 мкг подкожно 3 раза в сутки непосредственно перед основными приемами пищи, через 3-7 сут при хорошей переносимости (то есть при отсутствии тошноты) дозу увеличивают до 120 мкг 3 раза в сутки. После назначения прамлинтида*⁹ во избежание гипогликемии дозу ИКД или ИУКД, как правило, снижают на 50%.

Прамлинтид*⁹ следует вводить с помощью отдельной шприц-ручки, его не рекомендуют смешивать с инсулином.

Противопоказания

Прамлинтид*⁹ противопоказан при наличии к нему гиперчувствительности, установленном гастропарезе, нарушении распознавания гипогликемии.

Побочные эффекты

К характерным побочным эффектам прамлинтида относят гипогликемию и реакции со стороны ЖКТ (тошноту, рвоту, потерю аппетита). Также у некоторых пациентов возникают головная боль, усталость, головокружение, фарингит, боли в суставах, кашель, реакции в месте инъекции.

Взаимодействия

Прамлинтид* не следует назначать одновременно с ингибиторами α-глюкозидаз и препаратами, влияющими на моторику ЖКТ. К незарегистрированным в России сахароснижающим препаратам также относятся секвестранты желчных кислот (**колесевелам*⁹**), аго-нисты дофаминовых рецепторов (**бромокриптин** быстрого высвобождения), глитазары (**липаглин*⁹**).

3.2. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ю.А. Мануйлова

Антитиреоидные средства

Антитиреоидные средства, или тиреостатики, - группа ЛС, которая применяется для угнетения синтеза тиреоидных гормонов (T_4 и T_3) при синдроме эндогенного тиреотоксикоза (прежде всего, для лечения диффузного токсического зоба).

Классификация

По механизму действия выделяют четыре группы антитиреоидных средств:

- 1) нарушающие транспорт йода внутрь фолликулов (калия перхлорат);
- 2) нарушающие синтез тиреоидных гормонов (тионамиды: тиама-зол¹, карбимазол*, пропилтиоурацил);
- Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
- 3) ингибирующие высвобождение тиреоидных гормонов (йодиды в фармакологических дозах, лития карбонат);
- 4) разрушающие фолликулы ЩЖ (радиоактивный йод).

Механизм действия

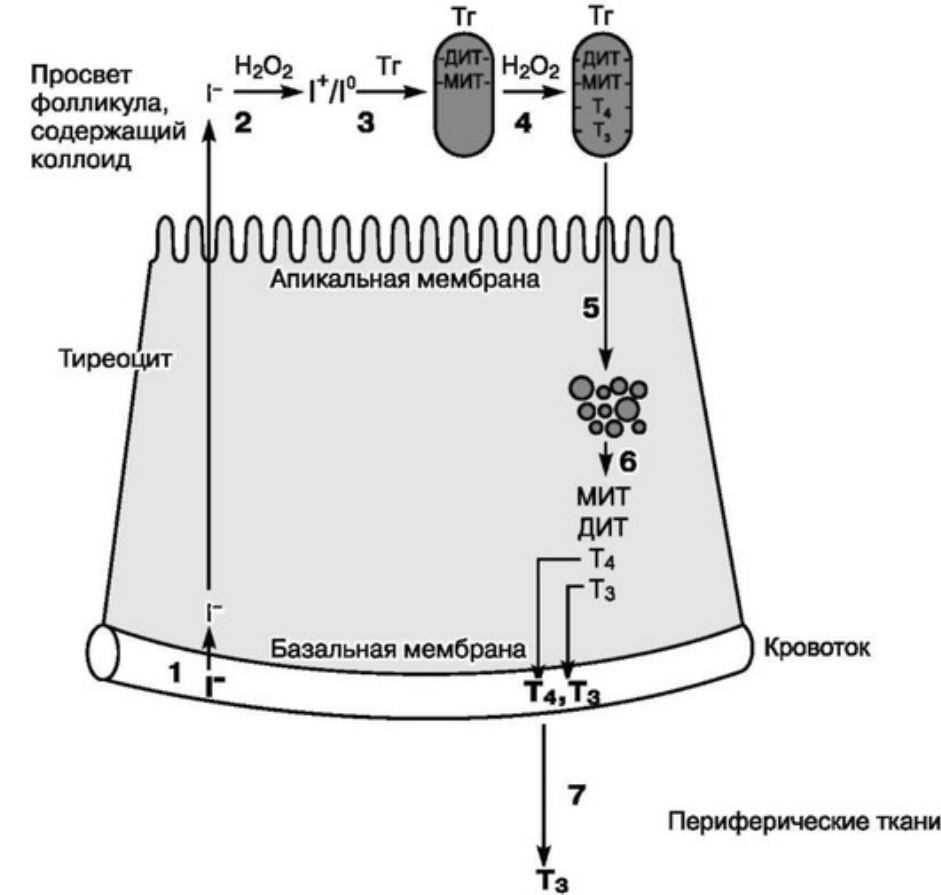


Рис. 3.5. Синтез тиреоидных гормонов и механизм действия антитиреоидных препаратов

Препараты гормонов щитовидной железы

Классификация

- Препараты левотироксина натрия.
- Препараты лиотиронина.
- Комбинированные препараты (левотироксин натрия + лиотиро-нин).

Таблица 3.13. Характеристика тионамидов

Механизм действия	Показания	Противопоказания	Побочные действия
<ul style="list-style-type: none">• Окисление йодидов с образованием активных промежуточных соединений.• Йодирование остатков тирозина в молекуле тиреогло-булина.• Конденсация йодтирозинов внутри тиреоглобулина с образованием T_4 и T_3.• Дейодирование T_4 (пропилтиоурацил)	<ul style="list-style-type: none">• У пациентов с диффузным токсическим зобом, которым впервые установлен этот диагноз, при отсутствии показаний к оперативному лечению или РЙТ (см. «Синдром тиреотоксикоза»).• Используются схемы «блокируй» (более низкие дозы тиреостатиков) и «блокируй и замещай» (более высокие дозы тиреостатиков + левоти-роксин натрия).• Начальная суточная доза тиамазола - 30-40 мг.• Длительность терапии - не более 12-18 мес.• При наличии противопоказаний или развитии непереносимости тионамидов, а также в случае рецидива заболевания после проведенной тиреостатической	<ul style="list-style-type: none">• Повышенная чувствительность ктионамидам.• Беременность - абсолютное противопоказание для схемы «блокируй и замещай».• Беременность и грудное вскармливание -не абсолютное противопоказание ктионамидам	<ul style="list-style-type: none">• Агранулоцитоз.• Тромбоцитопения и повышение риска спонтанных кровотечений.• Формирование зоба на фоне возникновения гипотиреоза при приеме больших доз тиреостатиков.• Возникающие в процессе лечения кожные высыпания различного генеза не следует автоматически считать аллергической реакцией на ЛС. Ее можно подтвердить лишь с помощью кожной пробы.• При передозировке могут возникать тошнота, рвота, головная боль, лихорадка, артралгии, панцитопения, поражение печени,нейропатии, угнетение или возбуждение. В качестве лечения проводят промывание желудка, назначают активированный уголь и симптоматическую терапию

терапии следует рассмотреть вопрос о радикальном лечении.

- У больных с декомпенсированной функциональной автономией ЩЖ тиреостатики показаны только в качестве подготовки к операции.
- Тиреостатики могут использоваться для паллиативного лечения эндогенного тиреотоксикоза, если пациент по тем или иным причинам отказывается от операции или РИТ.
- При развитии у пациента тиреотоксического криза лечение проводят большими дозами тиреостатиков. Предпочтение отдается пропил-тиоурацилу

Механизм действия



Рис. 3.6. Механизм действия тиреоидных гормонов. ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК - рибонуклеиновая кислота

Таблица 3.14. Характеристика препаратов гормонов щитовидной железы

Фармакокинетика	Показания	Противопоказания
<ul style="list-style-type: none">• Вся суточная доза ЛС принимается обычно утром за 30-40 мин до еды.• Вся суточная доза ЛС принимается с интервалом как минимум 4 ч до или после приема препаратов, нарушающих кишечную абсорбцию (табл. 3.16).• С возрастом абсорбция T_4 и T_3 снижается.• Основная масса тиреоидных гормонов связана с белками-переносчиками.• Монотерапия левотироксин-ом натрия способна полностью обеспечить организм необходимым количеством тиреоидных гормонов.• Прием лиотиронина способствует возникновению кратковременного медикаментозного тиреотоксикоза в связи с резким подъемом уровня T_3 в крови.• Выводятся тиреоидные гормоны в основном почками	<ul style="list-style-type: none">• Основная сфера применения тиреоидных гормонов - заместительная терапия различных форм гипотиреоза (см. «Синдром гипотиреоза»).• В лечении болезни Грейвса-Базедова левотироксин натрия используют в рамках схемы «блокируй и замещай».• Тиреоидные гормоны (чаще левотироксин натрия) также применяют и для супрессивной терапии при различных заболеваниях ЩЖ (см. «Рак щитовидной железы»).• Потребность в левотироксине натрия у детей значительно выше, чем у взрослых (табл. 3.15)	<ul style="list-style-type: none">• Декомпенсированный тиреотоксикоз.• Нелеченая НН и острый инфаркт миокарда.• Относительные противопоказания:<ul style="list-style-type: none">◊ нарушения ритма сердца;◊ нестабильная стенокардия;◊ миокардиты. <p>Однако при перечисленных состояниях лечение манифестного гипотиреоза может проводиться на фоне надлежащей терапии сердечной патологии</p>

Таблица 3.15. Рекомендуемые дозы левотироксина натрия для лечения детей с врожденным гипотиреозом

Возраст	Доза левотироксина натрия, мкг/кг в сутки
0-3 мес	10-15 8-10 (для недоношенных)
3-6 мес	8-10
6-12 мес	6-8
1-5 лет	5-6
6-12 лет	4-5
12-18 лет	2-3

Взаимодействия

Многие ЛС взаимодействуют с тиреоидными гормонами и влияют на функцию ЩЖ. Однако лишь некоторые взаимодействия имеют значение в клинической практике (табл. 3.16).

Таблица 3.16. Влияние различных веществ на тиреоидные гормоны

Механизм действия	ЛС	Эффект
Подавление $T_4 \rightarrow T_3$ 5'-дейодирования	β -Адреноблокаторы, контрастные средства (пропановая кислота, натриевая соль проподо-вой кислоты), амиодарон, глюкокортикоиды	$\downarrow T_3$
Изменение связы-вания T_4 и T_3 с белками плазмы	Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, фторурацил (5-Фторурацил-Эбеве*), перфеназин, тамоксифен, ралоксифен, митотан	\uparrow тироксинсвязывающего глобулина
Изменение уровня тироксинсвязывающего глобулина	Андрогены, глюкокортикоиды, аспарагиназа (L-аспарагиназа*)	\downarrow тироксинсвязывающего глобулина
Вытеснение T_4 и T_3 из связи с белками плазмы	Гепарин натрия, фуросемид, фенитоин, карбамазепин, нестероидные противовоспалительные средства, сальсалаты, клофибрат	\uparrow свободного T_4 в тест-системе
Усиление печеночного метаболизма T_4 и T_3	Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, сертралин	$\downarrow T_4$ и T_3

Окончание табл. 3.16

Механизм действия	ЛС	Эффект
Нарушение кишечной абсорбции T_4	Алюминия гидрохлорид ^φ , сульфат, железа сульфат, колестирамин, колестипол, кальция карбонат, препараты сои, ралоксифен	$\downarrow T_4$ и T_3
Вытеснение T_4 из ткане-вого пула	Циклофосфамид, ораль-ные холецистографические контрастные вещества	$\uparrow T_4$ (транзиторно)
Подавление продукции и секреции ТТГ гипо-физом	Допамин, добутамин, глюкокортикоиды, октреотид, интерферон-альфа, бромокриптин, фенитоин	\downarrow ТТГ

Тиреоидные гормоны сами способны влиять на действие других ЛС (табл. 3.17)
Таблица 3.17. Влияние тиреоидных гормонов на действие других лекарственных средств

ЛС	Эффект
Антикоагулянты (варфарин)	\uparrow действия антикоагулянтов
Антидепрессанты	\uparrow действия антидепрессантов
Сердечные гликозиды (дигоксин)	\downarrow действия сердечных гликозидов
Пероральные сахароснижающие препараты	\downarrow действия пероральных сахароснижаю-щих препаратов

Препараты йода

Препараты для применения йода в малых дозах:

- калия йодид;
- калия йодат.

Препараты для применения йода в больших дозах:

- калия йодида насыщенный раствор¹;
 - натрия йодида 10% раствор;
 - йод + [калия йодид + глицерол] (Люголя раствор с глицерином*)².
- Радиоактивные изотопы йода.

¹ 1 г калия йодида в 1 мл; содержит 50 мг йода в 1 капле.

² 100 мг калия йодида и 50 мг йода на 1 мл; содержит 8 мг йода в 1 капле.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Йод необходим для синтеза тиреоидных гормонов. Фармакологический эффект йода зависит от получаемой дозы (рис. 3.7).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия



Рис. 3.7. Эффекты йода

Таблица 3.18. Характеристика препаратов йода

Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
<ul style="list-style-type: none">• Индивидуальная и групповая профилактика йододефицит-ных заболеваний в группах повышенного риска (беременные и кормящие женщины, дети в возрасте до 3 лет).• Профилактический прием препаратов йода (100-200 мкг/сут) или комбинации левотироксина натрия и препаратов йода (если уровень ТТГ через 2 мес после операции превышает верхнюю границу нормы) всеми больными, перенесшими резекцию одной доли ЩЖ по поводу узлового коллоидного зоба (см. «Коллоидный узловой зоб»)• При непереносимости тионамидов для лечения тиреотоксического криза (см. «Тиреотоксический криз»)• В целях предотвращения канцерогенного воздействия на ткань ЩЖ радиоактивных изотопов йода, попадающих в атмосферу при аварии на атомной электростанции (фармакологические дозы у лиц моложе 45 лет)	<ul style="list-style-type: none">• Повышенная чувствительность к йодидам (фармакологические дозы).• ХПН и другие состояния, сопровождающиеся гиперкалиемией (фармакологические дозы).• Острый бронхит, туберкулез и отек легких (из-за возможного усиления секреции желез дыхательных путей). <p>Все перечисленное в основном касается препаратов йода в фармакологических дозах.</p> <ul style="list-style-type: none">• Препараты йода в физиологических дозах противопоказаны при гипертиреозе.• Препараты йода не следует назначать лицам старше 40 лет с узловым либо многоузловым зобом	<ul style="list-style-type: none">• Сыпь (в том числе акнеподобная), лихорадка, развитие сиала-денита, конъюнктивита и ринита (фармакологические дозы).• Аллергические реакции (эозинофилия, отек Квинке и т.д.) (фармакологические дозы).• При передозировке препаратов йода возможно развитие йодизма (чувство жжения во рту и горле, металлический привкус во рту, болевые ощущения в зубах и деснах, геморрагии на коже и слизистых оболочках, головная боль).• При передозировке калия йодида возможно развитие симптомов гиперкалиемии, таких как нарушения сердечного ритма, мышечная слабость и т.д.

3.3. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

Е.Г. Пржиялковская, Н.Н. Молитвослова

В данной главе обсуждаются ЛС, которые применяют в лечении аденом гипофиза.

Агонисты дофаминовых рецепторов

Первым ЛС из этой группы в начале 1970-х гг. был разработан бро-мокриптин - полусинтетический алкалоид спорыньи неизбирательного действия. Бромокриптин и другие неселективные агонисты дофаминовых рецепторов, не применяемые в настоящее время, относят к I поколению данной группы ЛС. Поколение II включает неэрголиновые ЛС, преимущественно стимулирующие дофаминергические D₂-рецепторы (хинаголид). Представителем III поколения препаратов стал каберголин, который также синтезирован из алкалоидов спорыньи, однако обладает практически полной селективностью по отношению к D₂-дофаминовым рецепторам и отличается пролонгированным действием.

Классификация

По избирательности действия различают агонисты дофаминовых рецепторов:

- неселективные (бромокриптин);
- селективные (квинаголид, каберголин).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Агонисты дофаминовых рецепторов взаимодействуют со специфическими дофаминергическими D₂-рецепторами на поверхности про-лактинсекретирующих клеток передней доли гипофиза. Это приводит к снижению уровня циклического аденозинмонофосфата и внутриклеточного кальция, в результате чего уже через несколько часов происходит торможение секреции лактотрофами пролактина (быстрый эффект) и снижение транскрипции гена пролактина, что приводит к уменьшению синтеза пролактина в течение нескольких дней (медленный эффект). Благодаря высокой антимиотической активности данных ЛС пролактиномы уменьшаются в размере. Хотя у здоровых людей введение агонистов дофаминовых рецепторов вызывает повышение секреции гормона роста, у некоторых пациентов с акромегалией наблюдается парадоксальное снижение его секреции. Именно на этом основано применение агонистов дофаминовых рецепторов для лечения акромегалии.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Фармакокинетика

Из ЖКТ всасывается значительная часть дозы агонистов дофаминовых рецепторов. Одновременный прием пищи не снижает скорости абсорбции. Данные ЛС метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов и выводятся с желчью через кишечник (табл. 3.19).

Таблица 3.19. Фармакокинетические параметры агонистов дофаминовых рецепторов

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Продолжительность действия, сут	Путь элиминации
Бромокрип-тин	7	90-96	6-8	0,5	Печеночный
Хинаголид	-	-	22	1	Печеночный
Каберголин	90-95	40-42	63-69	14	Печеночный

Хинаголид и каберголин выгодно отличаются от бромокриптина большей продолжительностью действия, их можно назначать 1 раз в сутки и 1-2 раза в неделю соответственно.

Показания

Агонисты дофаминовых рецепторов активно применяют при таких заболеваниях и состояниях, как:

- пролактинсекретирующая аденома гипофиза;
- гиперпролактинемия неопухолевого генеза (идиопатическая, вторичная, лекарственно-ассоциированная);
- акромегалия;
- гормонально-неактивная аденома гипофиза;
- прекращение лактации у кормящей женщины.

Терапия агонистами дофаминовых рецепторов - метод выбора для лечения гиперпролактинемии опухолевого генеза.

Цели лечения: нормализация уровня пролактина; устранение симптомов гиперпро-лактинемического гипогонадизма и восстановление фертильности и уменьшение размеров опухоли. Длительность лечения - минимум 2 года. Во время лечения эффективность терапии оценивается по следующим показателям:

- регулярное измерение уровня пролактина (у женщин на 5-7-й день менструального цикла) для коррекции дозы препарата; первично через 1 мес после начала лечения и далее ежемесячно до нормализации уровня пролактина, в дальнейшем 1 раз в 6 мес;
- МРТ головного мозга для оценки динамики роста аденомы гипофиза (обычно через 12 мес, ранее при показаниях - у пациентов с макропролактиномой и нарушениями зрения (через 3 мес); при сохранении повышенного уровня пролактина, появлении зрительных расстройств;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- оценка полей зрения (периметрия) в случае макропролактиномы при высоком риске развития хиазмального синдрома.
- Критериями отмены медикаментозной терапии агонистами дофаминовых рецепторов (Дофамина*) являются:

- продолжительность лечения более 2 лет;
- стойкая нормализация уровня пролактина;
- отсутствие аденомы гипофиза или значительное уменьшение размеров опухоли (более 50% исходного размера) по данным МРТ;
- беременность;
- постменопауза.

Принципы титрации дозы бромокриптина:

- стартовая доза - 1/2 таблетки (1,25 мг) вечером во время еды;
- через 3 сут по одной таблетке (2,5 мг) вечером во время еды;
- дозу увеличивают на 2,5 мг/сут каждые 7 дней под контролем уровня пролактина в крови;
- при дозе более 2,5 мг/сут ЛС назначают дробно, 2-3 раза в сутки;
- максимальная эффективная доза составляет 10-20 мг/сут.

Принципы титрации дозы каберголина:

- стартовая доза - 1/2 таблетки (0,25 мг) 2 раза в неделю;
- дозу увеличивают на 0,25-0,5 мг каждые 4 нед под контролем уровня пролактина в крови (основная цель - достижение нормальных значений пролактина);
- максимальная допустимая доза составляет 4,5 мг/нед.

Каберголин является самым эффективным препаратом из данной группы ЛС в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли. Эффективность лечения пролактин-секретирующих аденом гипофиза бромокриптином составляет приблизительно 70%, каберголином - 90%. Каберголин реже вызывает побочные эффекты, чем бромокриптин, и принимается всего 2 раза в неделю. Каберголин и квинаголид - средства выбора в случае резистентности к бромокриптину или его непереносимости (10% пациентов).

Лечение лекарственной гиперпролактинемии рекомендуется начинать с прекращения приема препарата. Длительность терапии агони-стами дофаминовых рецепторов в случае лекарственной, вторичной и идиопатической гиперпролактинемии строго индивидуальна, зависит от скорости нормализации уровня пролактина, необходимости продолжения приема препарата, вызвавшего гиперпролактинемию, сопутствующей патологии.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Фармакологические свойства агонистов дофаминовых рецепторов позволяют использовать их для лечения **акромегалии**. Эффективность каберголина составляет 30% в случае монотерапии акромегалии (предпочтительно назначать каберголин в качестве единственного лечения пациентам с умеренным повышением уровня ИФР-1) и 50% - при комбинации каберголина с аналогами сомато-статина в связи с резистентностью к последним. Средняя доза кабер-голина при лечении акромегалии составляет 2,5 мг (пять таблеток) в неделю, что значительно выше терапевтической дозы каберголина при лечении гиперпролактинемии. Отсутствует четкая взаимосвязь эффективности агонистов дофаминовых рецепторов при акромегалии с наличием либо отсутствием сопутствующей гиперпролактинемии. Поскольку агонисты дофаминовых рецепторов обладают антимитотическим действием, их применяют у пациентов с **гормонально-неактивной аденомой** гипофиза в целях уменьшения размера или предотвращения роста опухоли. Наиболее эффективным является каберголин. Доза препарата составляет от 1 до 3 мг/нед. Для подавления или предотвращения послеродовой **лактации** назначают каберголин в дозе 1 мг однократно.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к алкалоидам спорыньи, выраженные нарушения функции печени, послеродовой психоз в анамнезе.
В настоящее время по риску применения во время беременности агонисты дофаминовых рецепторов относят к классу В, поэтому их можно использовать при наличии соответствующих показаний.

Побочные эффекты

Если стимуляция D₂-рецепторов обладает лечебным действием, то стимуляция D₁-рецепторов приводит к возникновению различных побочных эффектов.
Самый частый побочный эффект агонистов дофаминовых рецепторов - тошнота, которая наблюдается почти у 25% пациентов. Выраженность ее снижается при приеме препарата с пищей, со временем она может исчезнуть. Часто больные предъявляют жалобы на запоры и боли в животе. Нередко на фоне приема данных ЛС происходит снижение АД и возникают ортостатическая гипотензия, головокружение и сонливость. Особенно ярко эти симптомы проявляются в рамках так называемого эффекта первой дозы при приеме бром-криптина. Частота и выраженность подобных явлений со временем уменьшаются. Для уменьшения этих проявлений рекомендуют прием препарата перед сном.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Головные боли также часто встречаются при приеме агонистов дофаминовых рецепторов. Для того чтобы уменьшить выраженность побочных эффектов, лечение начинают с небольших доз, постепенно доводя их до средних терапевтических. Поскольку каберголин обладает большей селективностью в отношении D₂-рецепторов, он лучше всего переносится, хотя способен вызывать те же побочные эффекты, что и остальные ЛС данной группы.

Взаимодействия

Существует ряд ЛС, назначение которых нерационально в комбинации с агонистами дофаминовых рецепторов (табл. 3.20). Механизм действия этих препаратов связан с ингибированием дофаминергиче-ских D₂-рецепторов, стимуляцией секреции пролактина или подавлением секреции дофамина.

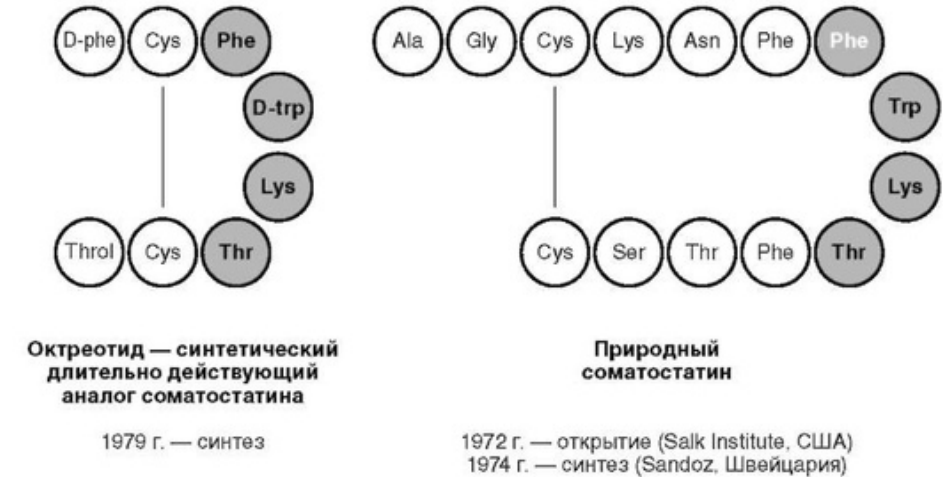
Таблица 3.20. Лекарственные средства, ослабляющие действие агонистов дофаминовых рецепторов

Группа ЛС	Механизм антагонистического действия
Нейролептики: • галоперидол; • перфеназин; • рисперидон	Блокируют D ₂ -рецепторы в ЦНС
Противорвотные: • метоклопрамид; • домперидон	Блокируют D ₂ -рецепторы в ЦНС
Антидепрессанты: • имипрамин; • пароксетин; • моклобемид	Ингибирует обратный захват серотонина Ингибирует обратный захват серотонина Стимулирует секрецию серотонина
Наркотические анальгетики: • морфин	Стимулирует μ-опиоидные рецепторы
Гипотензивные ЛС: • верапамил; • метилдопа; • резерпин	Подавляет продукцию дофамина Ингибирует дигидроксифенилаланин-декарбок-силазу Уменьшает запасы дофамина в ЦНС
Эстрогены	Уменьшают запасы дофамина в ЦНС, активируют экспрессию гена пролактина

При одновременном приеме агонистов дофаминовых рецепторов и гипотензивных средств повышается риск ортостатической гипотен-зии, что иногда требует снижения дозы последних.

Аналоги соматостатина

Супрессивный эффект соматостатина на секрецию СТГ у больных акромегалией был установлен в середине 1970-х гг. Природный сома-тостатин быстро разрушают пептидазы, и его время полувыведения составляет всего несколько минут. Это послужило стимулом к созданию аналогов соматостатина.
Первый аналог октреотид, синтезированный в 1979 г., начали использовать для лечения акромегалии с середины 1980-х гг. (рис. 3.8). По своей ингибирующей активности он превосходит природный соматостатин в 45 раз. Неудобство в применении октреотида (необходимо вводить подкожно 3 раза в сутки) послужило толчком к созданию препаратов с более продолжительным действием. В 1994 г. создана пролонгиро-



ванная форма октреотида - циклический октапептид Сандостатин ЛАР*. Благодаря заключению активного вещества в специальные биополимерные микросферы происходит постепенное высвобождение препарата сначала с поверхности, а затем из глубины микросфер, что обеспечивает его стабильную концентрацию в крови и угнетение секреции СТГ. В 1993 г. был создан качественно новый препарат с лабораторным кодом BIM 23014 ланреотид (Соматулин*, Ipsen Biotech). Ланреотид представляет собой циклический октапептид, в химической структуре которого присутствие группы 3-(2-naftyl)-D-Ala вне кольца привело к более высокой избирательности по отношению к соматостатиновым рецепторам по сравнению с нативным соматостатином и медленному ферментному расщеплению (рис. 3.9).

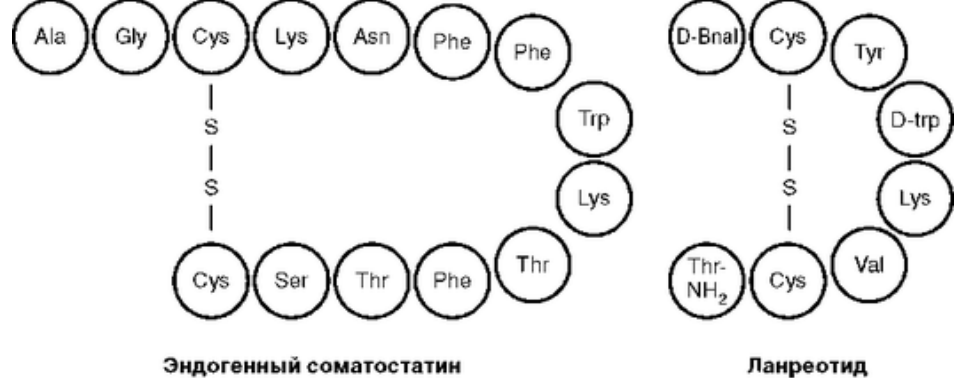


Рис. 3.9. Схематическое строение молекулы соматостатина и ланреотида. Содержащийся внутри кольца D-триптофан приводит к стабилизации молекулы. В начале 2000-х гг. была создана особая форма препарата - лан-реотид (Соматулин Аутожель*) в виде готового водного раствора в специальном шприце для глубоких подкожных инъекций. Новый препарат упрощает процедуру инъекций, сокращает их количество.

В 2012 г. был впервые одобрен к применению новый мультилиганд-ный аналог соматостатина - пасиреотид (Сигнифор*).

Классификация

По продолжительности действия различают аналоги соматостатина:

- **короткого** действия (Сандостатин*, Октреотид*, Соматулин*, Сигнифор*);
- **продолжительного** действия (Сандостатин ЛАР*, Октреотид-депо*, Октреотид-лонг*, Соматулин Аутожель*).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Эффекты соматостатина и его аналогов опосредованы специфическими мембранными рецепторами. Известно пять подтипов сомато-статиновых рецепторов. В большинстве СТГ-продуцирующих аденом гипофиза выявляют пятый подтип (sst5), а также второй (sst2) и третий (sst3) подтипы. Значительно реже обнаруживают первый (sst1) и четвертый (sst4) подтипы. В кортикотропиномах преобладает sst5.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Наибольшим сродством октреотид и ланреотид обладают к sst2 и sst5, причем к sst2 примерно в 10 раз больше, чем к sst5. Новый мультитигандный аналог соматостатина пасиреотид обладает высоким сродством к четырем из пяти типов соматостатиновых рецепторов (sst1, sst2, sst3 и sst5) (рис. 3.10).

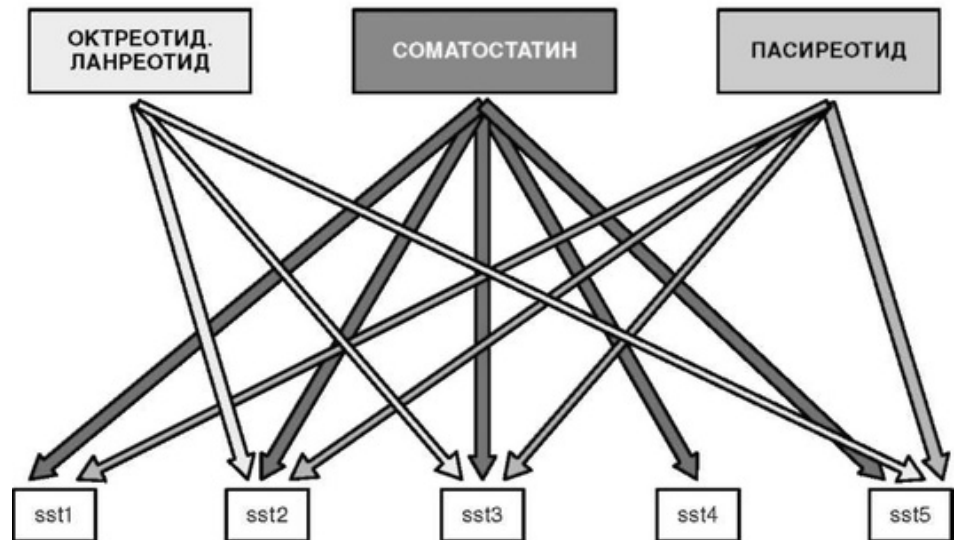


Рис. 3.10. Сродство аналогов соматостатина к соматостатиновым рецепторам. Взаимодействуя со специфическими рецепторами соматостатина в различных тканях (в том числе в ЦНС и ЖКТ), аналоги соматостатина подавляют секрецию гормона роста, ТТГ, а также серотонина и пептидов, продуцируемых в гастроэнтеропанкреатической эндокринной системе. Кроме того, они угнетают базальную и стимулированную желудочную секрецию, включая ингибирование секреции соляной кислоты и пепсина, а также снижают моторику ЖКТ (вследствие угнетения высвобождения мотилина и непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру через активацию аденилатциклазы). Аналоги соматостатина оказывают вазоконстрикторное действие на артерии брюшной полости, снижая мезентериальный кровоток, а также уменьшают возврат крови в портальную систему и давление в воротной вене.

Фармакокинетика

При подкожном введении октреотид за очень короткое время практически полностью попадает в системный кровоток. Максимальную концентрацию октреотида в крови отмечают через 30 мин. Приблизительно 65% октреотида связано с

белками крови. Период полувыведения после подкожной инъекции - 100 мин. Большая часть активного вещества выходит с калом, 32% - в неизмененном виде с мочой.

Высвобождение активного вещества из микросфер ланреотида происходит в две фазы: быстрого выброса пептида (с поверхности) и медленного выхода. Непосредственно после инъекции препарата наблюдают поступление активного вещества с поверхности микросфер, что обуславливает быстрый подъем концентрации ланреотида в крови через 2 ч после внутримышечного введения. Затем происходит медленное снижение уровня ланреотида в течение примерно 48 ч. Далее наблюдают постепенное высвобождение вещества из микросфер по мере их биологического распада, что приводит к новому подъему концентрации ланрео-тида в крови и способствует сохранению его концентрации на уровне не менее 1 мкг/л на 9-14-е сутки после инъекции. Абсолютная биодоступность ланреотида составляет 29,4-62,8%. В последующем происходит постепенное, очень медленное снижение концентрации препарата со стабилизацией уровня в течение 7-9 дней с периодом полувыведения 5,2±2,5 сут. Благодаря такой фармакокинетики ланреотид нужно вводить всего 2-4 раза в месяц (по 30 мг каждые 7, 10 или 14 дней).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

После однократной внутримышечной инъекции октреотида пролонгированного действия (Сандостатина ЛАР*) в течение первого часа происходит высвобождение вещества с поверхности микросфер, дающее пиковое поступление свободного октреотида в системный кровоток. Затем в течение 24 ч высвобождение октреотида снижается, и в течение последующих 7 сут уровень октреотида в крови постепенно нарастает. После достижения терапевтической концентрации содержание октреотида в крови выходит на плато и держится на относительно стабильном уровне в течение 3-4 нед, что позволяет вводить препарат 1 раз в 28 дней.

Новая форма ланреотида (Соматулин Аутожель*) состоит из суспензии ланреотида и воды без дополнительных ингредиентов, с минимумом аллергических реакций. Равномерный фармакокине-тический профиль высвобождения не дает первоначальных пиков концентрации. Период полувыведения - примерно 4 нед. Активность ланреотида начинается с 1-го дня введения с незначительным начальным пиком концентрации. Терапевтический порог выдерживается в течение минимум 28 дней. Вводят ланреотид глубоко подкожно из уже готового, заполненного шприца 1 раз в 28-56 дней.

Показания

Заболевания и состояния, при которых применяются аналоги сома-тостатина:

- акромегалия;
- болезнь Иценко-Кушинга;
- АКТГ-эктопированный синдром;
- тиреотропиномы.
- НЭО ЖКТ;
- острый панкреатит;
- остановка кровотечений в абдоминальной хирургии.

Аналоги соматостатина - препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии **акромегалии** (табл. 3.21). Они эффективны в отношении снижения уровней ИФР-1 и СТГ до нормальных значений приблизительно у 30% пациентов при использовании в качестве монотерапии и у 50% при комбинации с другими методами лечения. Октреотид (Сандостатин ЛАР*) и ланреотид (Соматулин Аутожель*) обладают сопоставимым профилем эффективности и безопасности.

Способствуют уменьшению объема аденомы у 25-70% пациентов на 13-57% исходного объема опухоли с большей эффективностью в случае применения в качестве первичной терапии (de novo).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Большинство пациентов уже после первой инъекции препарата отмечают заметное уменьшение головных болей, отечности кожи и мягких тканей, повышенного потоотделения и парестезий. Лечение аналогами соматостатина помогает скорректировать нарушения работы сердечно-сосудистой системы: уменьшает выраженность симптомов акромегалической кардиомиопатии, снижает АД, уменьшает левожелудочковую гипертрофию, улучшает функциональные гемоди-намические параметры, снижает частоту ночных апноэ.

Таблица 3.21. Дозы и способы введения препаратов

Препарат	Способ введения	Начальная доза	Максимальная доза
Октреотид	Подкожно	100 мкг 3 раза в сутки	500 мкг 3 раза в сутки
Октреотид (Сандостатин ЛАР*)	Внутримышечно	20 мг 1 раз в 4 нед	40 мг 1 раз в 4 нед

Оконгание табл. 3.21

Препарат	Способ введения	Начальная доза	Максимальная доза
Ланреотид	Внутримышечно	30 мг 1 раз в 2 нед	30 мг 1 раз в нед
Ланреотид (Соматулин Аутожель*)	Глубоко подкожно	60 мг 1 раз в 4 нед	120 мг 1 раз в 4 нед

Показания к терапии аналогами соматостатина при акромегалии:

- в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания после хирургического вмешательства;
- при наличии противопоказаний к нейрохирургическому лечению или отказу от него;
- в предоперационном периоде для коррекции осложнений акромегалии и снижения анестезиологического риска;
- в период ожидания эффекта лучевой терапии.

Схема титрации препаратов

Независимо от цели назначения начальная доза октреотида пролонгированного действия составляет 20 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней. Контроль уровня СТГ и ИФР-1 проводится не ранее чем через 3 мес, оптимально - через 6 мес от начала терапии. В зависимости от достигнутых показателей СТГ и ИФР-1 решают вопрос о необходимости титрации дозы препарата (табл. 3.22).

Таблица 3.22. Схема титрации дозы пролонгированного октреотида

• Уровень гормона роста < 1,0 нг/мл.	• Уровень гормона роста < 2,5 нг/мл.	• Уровень гормона роста более 2,5 мкг/л и/или повышенный уровень ИФР-1.
• Нормальный/низкий по отношению к нижней границе нормы уровень ИФР-1.	• Нормальный уровень ИФР-1.	• Заболевание не поддается контролю. Повышение дозы октрео-тида ЛАР* до 30 мг/мес. Если не удается достичь оптимального контроля при применении октреотида ЛАР* в дозе 30 мг/мес, может быть проведена оптимизация дозы до 40 мг/мес
• Контроль за заболеванием.	• Контроль за заболеванием.	
• Контроль за	Поддерживать	

заболеванием. Решить вопрос о снижении дозы октреотида ЛАР* до 10 мг/мес	дозу октрео-тида ЛАР* на уровне 20 мг/мес	
--	---	--

* Октреотид ЛАР - октреотид пролонгированного действия.
Каждая инъекция ланреотида производится глубоко подкожно из готового к использованию шприца: для дозировки 90 мг - 1 раз в 28 дней, для дозировки 120 мг - 1 раз в 28, 42 или 56 дней.
Первые три инъекции ланреотида (Соматулин Аутожель*) назначают в дозе 90 или 120 мг 1 раз в 28 дней, после чего в зависимости от достигнутого уровня СТГ, ИФР-1 и динамики клинических симптомов препарат назначают в дозе 120 мг 1 раз в 28, 42 или 56 дней. При этом 120 мг ланреотида (Соматулин Аутожель*) 1 раз в 56 дней эквивалентно 10 мг Октреотида ЛАР* 1 раз в 28 дней; 120 мг ланреотида (Соматулин Аутожель*) 1 раз в 42 дня - 20 мг Октреотида ЛАР* 1 раз в 28 дней и 120 мг ланреотида (Соматулин Аутожель*) 1 раз в 28 дней - 30 или 40 мг Октреотида ЛАР* 1 раз в 28 дней. Этим же принципом соответствия интервалов введения ланреотида (Соматулин Аутожель*) 120 г и дозировок Октреотида ЛАР* следует руководствоваться при переводе пациентов с одного аналога соматостатина на другой.
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
У пациентов с непереносимостью или при недостаточной эффективности одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препарата из класса аналогов соматостатина.

Проба с октреотидом короткого действия
Цель - определение переносимости и степени чувствительности к препарату для оценки целесообразности применения терапии длительно действующими аналогами соматостатина.
Техника выполнения: в течение 3 дней проводится введение октре-отида в дозе 100 мкг 3 раза в сутки подкожно с определением уровня ИФР-1 исходно и после окончания пробы.
Снижение уровня ИФР-1:
• менее 30% исходного показателя - низкая чувствительность;
• на 30-60% - средняя чувствительность;
• более 60% - высокая чувствительность.
В то же время проведение пробы не считается строго обязательным, поскольку у части пациентов с отрицательным результатом теста длительное лечение аналогами соматостатина позволяет достичь ремиссии.
Факторами, обуславливающими низкую чувствительность к терапии аналогами соматостатина, являются:
• молодой возраст;
• большой размер опухоли;
• низкая степень экспрессии sst2 и низкое соотношение sst2 и sst5;
• наличие AIP-мутации.

При **опухолях, продуцирующих соматолиберин**, использование аналогов соматостатина эффективно снижает уровни СТГ и ИФР-1, а также устраняет симптомы акромегалии.
Аналоги соматостатина являются препаратами выбора для медикаментозного лечения **ТТГ-секретирующих аденом гипофиза**, так как позволяют достичь ремиссии у 90% пациентов.
При **випомах** (опухолях, продуцирующих вазоинтестинальный пептид) благодаря использованию аналогов соматостатина у большинства пациентов отмечают уменьшение тяжелой секреторной диареи, что способствует нормализации водно-электролитного баланса.
* Октреотид ЛАР - октреотид пролонгированного действия.
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
У некоторых больных наблюдают замедление или остановку прогрессии опухоли и даже уменьшение ее размеров, особенно метастазов в печени. При **глюкагономах** в большинстве случаев происходит уменьшение некротизирующей мигрирующей сыпи, течение СД не улучшается. При **синдроме Золингера-Эллисона (гастриноме)** отмечают снижение продукции соляной кислоты в желудке, что может уменьшить диарею. Применение аналогов соматостатина при **инсули-номах** способствует восстановлению и поддержанию нормогликемии. При **карциноидных опухолях** октреотид также помогает купировать симптомы заболевания (приливы, диарею и др.).
Октреотид можно применять у пациентов с СД для купирования **диареи, обусловленной автономной диабетической нейропатией**.
У пациентов с **болезнью Иценко-Кушинга** в случае отсутствия ремиссии после хирургического, лучевого методов лечения и пациентов с **АКТГ-экспонированным синдромом** при невозможности удалить источник гиперпродукции АКТГ эффективно применение пасиреотида. Начальная доза пасиреотида обычно составляет 600 мкг 2 раза в сутки подкожно. При неэффективности дозу увеличивают до 900 мкг 2 раза в сутки.

Противопоказания
Противопоказанием к использованию аналогов соматостатина считают повышенную чувствительность к компонентам препарата.
В связи с отсутствием клинического опыта применения данных ЛС при беременности и лактации прием препаратов этими группами пациентов возможен только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или младенца.
В настоящее время по риску применения во время беременности октреотид относят к классу В, поэтому его использование допустимо при наличии соответствующих показаний.

Побочные эффекты
Лечение аналогами соматостатина ограничено частым развитием побочных эффектов. Примерно у трети пациентов возникают нарушения со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, анорексия, спастические боли в животе, ощущение вздутия живота, избыточное газообразование, жидкий стул, диарея и стеаторея. Значительно реже наблюдают явления, напоминающие острую кишечную непроходимость, острый гепатит без холестаза, а также гипербилирубинемия в сочетании с увеличением активности щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы и в меньшей степени трансаминаз. Обычно эти нарушения возникают в первые недели лечения, после чего они могут спонтанно исчезнуть.
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Кроме того, октреотид снижает сократимость желчного пузыря после еды и замедляет его опорожнение. В связи с этим в течение первых 18 мес лечения примерно у 25% пациентов возникают бессимптомные камни желчного пузыря или

билиарный сладж.
Соответственно до лечения и каждые 6 мес на фоне приема препарата необходимо проведение УЗИ желчного пузыря. Возможно развитие гипергликемии (особенно при терапии пасире-отидом), обычно после приема пищи, что обусловлено подавлением секреции инсулина, реже и при длительном применении возникает персистирующая гипергликемия. В связи с этим при СД необходим тщательный контроль за уровнем глюкозы в плазме крови, при инсу-линотерапии - корректировка доз.
Иногда возникают различные местные реакции: в месте инъекции возможно появление боли, зуда или жжения, красноты и припухлости.

Взаимодействия

При одновременном применении октреотида с инсулином, перо-ральными гипогликемическими средствами, β-адреноблокаторами, блокаторами медленных кальциевых каналов, средствами, влияющими на водно-электролитный баланс, может возникнуть необходимость в корректировке их доз. В частности, одновременный прием октреотида с β-адреноблокаторами вызывает существенное уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС). Кроме того, октреотид замедляет всасывание циклоспори́на и циметидина.

3.4. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е.Г. Пржиялковская, Н.Н. Молитвословова
Глюкокортикоиды чрезвычайно широко применяются в современной медицине. Сегодня это самые мощные противовоспалительные средства, ежедневно спасающие жизнь тысячам людей. Врачам-эндокринологам приходится обычно назначать эти препараты в другой ситуации - в качестве заместительной кортикостероидной терапии при НН. Очевидно, что использование ЛС для решения этой задачи принципиально отличается от их применения в качестве противовоспалительных средств и заслуживает отдельного подробного обсуждения.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Первые попытки создать ЛС для лечения гипокортицизма предпринимались еще во второй половине XIX в. Пациентам с болезнью Аддисона (недостаточностью надпочечников) назначали сырой или высушенный надпочечник животных, водный, спиртовой и глицериновый экстракты целых надпочечников, однако клиническая эффективность этих ЛС была невысока.

В конце 1920-х гг. с успехом начали использовать экстракт коры надпочечников (кортин). Дополнительно больным рекомендовали принимать 10 г поваренной соли либо 1 л так называемого эликсира Аддисона (10 г поваренной соли и 5 г лимоннокислого натрия в 1 л воды с фруктовым соком).
В 1937 г. из экстракта коры надпочечников был выделен основной глюкокортикоид надпочечников человека - кортизол (средство получило название «гидрокортизон»). Сначала его применяли только для лечения болезни Аддисона, но в конце 1940-х гг. будущий лауреат Нобелевской премии Хенч предложил использовать глюкокортикоиды для лечения ревматоидного артрита. С этого момента в ревматологии открылась новая эра, и сразу же возникла необходимость в ЛС с максимально выраженными глюкокортикоидными и минимально выраженными минералокортикоидными свойствами. В 1955 г. путем введения двойной связи между 1-м и 2-м атомами стеранового скелета был синтезирован преднизолон, а вскоре и все остальные современные глюкокортикоиды.

В 1937 г., помимо кортизола, был получен и дезоксикортон - средство, обладающее высокой минералокортикоидной активностью. Дезоксикортон практически полностью метаболизируется в печени при первом прохождении, поэтому были предложены масляные растворы дезоксикортон для внутримышечного и подкожного введения. К сожалению, применение ЛС нередко сопровождалось передозировками, постинъекционными абсцессами. В связи с этим была разработана сублингвальная форма дезоксикортон.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
В 1953 г. был синтезирован 9α-фторкортизол (ЛС получило название «флудрокортизон»), который, с одной стороны, эффективен при приеме внутрь, а с другой - обладает мощным минералокортикоид-ным действием, сопоставимым с альдостероном, тогда как биологическая активность дезоксикортон по сравнению с альдостероном в 30 раз меньше. Именно поэтому к настоящему моменту флудрокорти-зон полностью вытеснил дезоксикортон, который больше не применяется в качестве заместительной терапии первичной НН.

Классификация

По преобладающей биологической активности кортикостероиды разделяют:

- на глюкокортикоиды [например, гидрокортизон (Гидрокортизона ацетат*), преднизолон, дексаметазон];
- минералокортикоиды (флудрокортизон).

По способу получения глюкокортикоиды разделяют:

- на аналоги естественных гормонов (кортизола):
 - ◇ гидрокортизон;
 - ◇ кортизон;
- синтетические производные гидрокортизона:
 - ◇ нефторированные:
 - преднизолон;
 - преднизон;
 - метилпреднизолон;
 - ◇ фторированные:
 - дексаметазон;
 - триамцинолон.

По продолжительности действия выделяют кортикостероиды:

- короткого действия (гидрокортизон, кортизон);
- средней продолжительности действия (преднизолон, метилпред-низолон, флудрокортизон);
- длительного действия (дексаметазон).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Глюкокортикоиды оказывают действие после связывания с внутриклеточными ядерными стероидными рецепторами, при этом они регулируют экспрессию генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Внутри клетки глюкокортикоидные рецепторы образуют димер, взаимодействующий с участками дезоксирибону-клеиновой кислоты, получившими название глюкокортикоид-отве-чающих элементов. Последние расположены в промоторном участке стероид-отвечающего гена. Глюкокортикоиды обладают как прямым, так и опосредованным действием.

Глюкокортикоидные рецепторы взаимодействуют с различными факторами транскрипции, или ядерными факторами. Ядерные факторы, такие как активированный белок фактора транскрипции (AP-1) и NF-κB, являются естественными регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, их рецепторов, молекул адгезии, протеинов.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Глюкокортикоиды обеспечивают адаптацию организма к стрессовым воздействиям из внешней среды. Происходит это за счет многостороннего влияния на обмен веществ.

Глюкокортикоиды - контринсулярные гормоны, поэтому способствуют развитию гипергликемии. Во-первых, они стимулируют печеночный глюконеогенез, а во-вторых, усиливают катаболизм белков, тем самым стимулируя высвобождение аминокислот - субстратов глюконеогенеза из периферических тканей. Кроме того, глюкокортикоиды помогают другим гормонам стимулировать ключевые метаболические процессы, в том числе глюконеогенез, с максимальным эффектом (пермиссивное действие глюкокортикоидов).

Глюкокортикоиды усиливают липолитическое действие катехо-ламинов и гормона роста, а также снижают потребление глюкозы жировой тканью. В избыточном количестве глюкокортикоиды стимулируют липолиз в одних частях тела (конечности) и липогенез в других (лицо, туловище) и приводят к возрастанию уровня свободных жирных кислот в плазме крови.

На обмен белков глюкокортикоиды оказывают анаболическое действие в печени и катаболическое - в мышцах, жировой и лимфоидной тканях, коже, костях. Они тормозят рост и деление фибробластов, образование коллагена, за счет чего нарушают репаративную фазу воспаления.

Как уже отмечалось, глюкокортикоиды обладают выраженным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием, на чем и основано их применение при многих заболеваниях.

В системе «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» действует классический принцип отрицательной обратной связи, в соответствии с которым глюкокортикоиды подавляют образование кортикотропин-рилизинг-гормона и АКТГ.

Глюкокортикоиды обладают различной АКТГ-подавляющей активностью.

В отличие от глюкокортикоидных рецепторов, распространенных по всему организму, альдостероновые рецепторы сосредоточены преимущественно в области дистальных извитых канальцев нефрона. Глюкокортикоиды обладают высоким аффинитетом не только к собственным, но и к альдостероновым рецепторам. Однако фермент 11β-гидроксистероиддегидрогеназа, присутствующий в почках, превращает кортизол в биологически малоактивный кортизон. Из всех глюко-кортикоидов только альдостерон и флудрокортизон не подвергаются инактивации, что обуславливает их высокую минералокортикоидную активность (табл. 3.23).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Основной функцией минералокортикоидов считают задержку в организме натрия и поддержание физиологической осмолярности внутренней среды. Главный орган-мишень для минералокортикоидов - почка, где они усиливают активную реабсорбцию натрия в дистальных извитых канальцах и собирательных трубочках путем стимуляции экспрессии гена Na⁺, K⁺-аденозинтрифосфатазы. Кроме того, минералокортикоиды способствуют выделению почками ионов калия, водорода и аммония.

Таблица 3.23. Сравнительная активность глюкокортикоидов

ЛС	Стандартная таблетированная форма, эквивалентная по глюкокортикоидной активности, мг	Глюко-корти-коидная	Минерало-кортико-идная	АКТГ-подавляющая
Гидрокортизон	20	1	1	+
Кортизон	25	0,8	1	+
Преднизолон	5	4	0,5	+
Метилпредни-золон	4	5	0,1	+
Дексаметазон	0,5	30	0,05	+++
Флудрокор-тизон	0,1	15	150	-

Фармакокинетика

Современные глюкокортикоиды хорошо всасываются из ЖКТ. Пища мало влияет на абсорбцию ЛС. Внутривенные, внутримышечные и другие пути введения врачи-эндокринологи практически не используют, за исключением терапии острой НН, когда гидрокортизон необходимо вводить парентерально.

Глюкокортикоиды, как и большинство гормонов, активно связываются с белками плазмы. Большая часть кортизола (80%) связана со специфическим глюкокортикоидсвязывающим глобулином - транс-кортином. Альбумин - это второй по важности транспортный белок. Он обладает низкой аффинностью, но значительно большей емкостью за счет высокой концентрации в плазме крови. С альбумином связывается небольшая часть кортизола и до 70% синтетических глюкокорти-коидов. Сродство разных глюкокортикоидов к транспортным белкам обуславливает относительную активность и длительность действия ДС (например, дексаметазон в меньшем количестве связан с белками плазмы, что отчасти объясняет его большую биологическую активность, чем у кортизола).

Несмотря на короткие периоды полувыведения, биологический эффект глюкокортикоидов сохраняется длительное время (табл. 3.24).

Таблица 3.24. Некоторые фармакокинетические параметры глюкокортикоидов

ЛС	Период полувыведения из плазмы, ч	Период полувыведения из тканей, ч
Гидрокортизон	0,5-1,5	8-12
Кортизон	0,7-2,0	8-12
Преднизолон	2-4	18-36
Метилпреднизолон	2-4	18-36
Флудрокортизон	3,5	18-36
Дексаметазон	5	36-54

Глюкокортикоиды - это гидрофобные соединения, поэтому они сначала фильтруются почками, а затем почти полностью реабсорби-руются обратно.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Метаболизм глюкокортикоидов происходит в печени. Например, кортизол проходит последовательное восстановление до дигидрокор-тизола, затем до тетрагидрокортизола, а небольшая его часть, окисляясь, превращается в кортизон. Затем тетрагидрометаболиты подвергаются конъюгации в положении C₃ с глюкуронидом или сульфатом. Другие глюкокортикоиды метаболизируются подобным образом. Около 70% конъюгированных стероидов выводится с мочой, 20% - с калом, а оставшаяся часть - через кожу и с другими биологическими жидкостями.

Показания
Заместительная кортикостероидная терапия первичной НН

включает комбинированное назначение ЛС преимущественно с глю-кокортикоидной активностью и ЛС с высокой минералокортикоид-ной активностью. Монотерапия глюкокортикоидами в этой ситуации недостаточно эффективна. В качестве минералокортикоида в настоящее время используют только одно ЛС - флудрокортизон. Его назначают 1 раз в сутки в дозе 0,05-0,10 мг (максимально 0,2 мг), так как в физиологических условиях суточные колебания секреции альдостерона отсутствуют. Глюкокортикоидными эффектами флудрокортизона на практике можно пренебречь, поскольку они проявляются лишь при дозе более 0,5 мг/сут. Необходимо помнить, что при беременности необходимая доза флудрокортизона может возрастать. Это связано с тем, что во время беременности значительно повышается уровень прогестерона - антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Иногда дозу флудрокортизона приходится увеличивать в летнее время (особенно в условиях жаркого климата) из-за больших потерь с потом натрия и воды. В клинической практике для компенсации НН применяются Гидрокортизона ацетат*, Кортизона ацетат* и их синтетические производные. Наиболее часто используют ЛС короткого действия (двух-или трехразовый режим) и ЛС средней продолжительности действия (двухразовый режим), реже назначают ЛС длительного действия (1 раз в сутки, на ночь).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Гидрокортизон по своей структуре полностью идентичен естественному кортизолу. Именно поэтому гидрокортизон в таблетированном виде для приема внутрь (Кортеф*) является препаратом выбора в лечении НН. Заместительную дозу гидрокортизона определяют из расчета физиологической секреции в норме 6,8 мг/м² у детей и 5,7 мг/м² у взрослых. Таким образом, у взрослых обычная доза гидрокортизона составляет 20-30 мг/сут. Кортизон биологически инертен и только после попадания в печень превращается в кортизол, в связи с чем предпочтение отдают гидрокортизону. Терапевтический диапазон гидрокортизона и кортизона измеряют десятками миллиграммов, что позволяет точнее подбирать дозу каждому пациенту. К сожалению, малая продолжительность действия гидрокортизона и кортизона вызывает значительные колебания уровня ЛС в крови, приводя к развитию неприятных для больного симптомов НН (например, к утренней слабости). Большая продолжительность действия - преимущество синтетических ЛС, таких как преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, поэтому их следует использовать, если пациент предъявляет типичные жалобы на фоне терапии гидрокортизоном или кортизоном, а также предпочитает принимать препарат один раз в сутки. В связи с более выраженной АКТГ-подавляющей активностью (особенно у дексаметазона) синтетические глюкокортикоиды эффективнее устраняют гиперпигментацию кожи. По той же причине эти ЛС следует предпочесть при вторичных кортикотропиномах гипофиза (вследствие синдрома Нельсона). Отрицательным свойством перечисленных ЛС считают их относительно узкий терапевтический диапазон.

ЛС выбора у детей и подростков считают именно гидрокортизон, поскольку на фоне терапии синтетическими ЛС в ряде исследований была выявлена задержка роста у детей.
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Заместительная терапия вторичной НН основана на монотерапии глюкокортикоидами, так как секреция минералокортикоидов не зависит от секреции АКТГ.

Для лечения вторичной НН предпочтительнее использовать аналоги природных глюкокортикоидов. Назначение синтетических препаратов нежелательно, так как спектр биологических свойств этих препаратов существенно отличается от физиологического и не обеспечивает все необходимые потребности организма. Эти препараты с успехом применяются в других лечебных целях. При легкой форме заболевания, то есть у больных с частичным дефицитом АКТГ и/или без клинической симптоматики НН при повседневных эмоциональных и физических нагрузках, бывает достаточным применение глюкокортикоидов только в стрессовых ситуациях и/или при повышенных нагрузках. Если есть слабость и снижение аппетита в обычных ситуациях, рекомендуют прием небольших доз глюкокортикоидов в постоянном режиме:

- гидрокортизон (Кортеф*) по 2,5-5,0 мг или кортизон (Кортизона ацетат*) по 6,25-12,5 мг в один прием (после завтрака).
- При среднетяжелом и тяжелом течении вторичной НН необходим двух-трехкратный прием глюкокортикоидов за сутки, 2/3 суточной дозы необходимо принимать в первой половине дня. Примерные схемы применения глюкокортикоидов в таких случаях:
- гидрокортизон (Кортеф*) по 10-15 мг после завтрака, по 5-10 мг во второй половине дня (в 16:00-17:00, после полдника);
- гидрокортизон (Кортеф*) по 10 мг после завтрака, по 5-10 мг после обеда, по 2,5-5,0 мг после ужина;
- кортизон по 12,5 мг после завтрака, кортизон по 6,25-12,5 мг во второй половине дня (в 16:00-17:00, после полдника);
- кортизон по 25 мг после завтрака, кортизон по 6,25-12,5 мг после обеда, кортизон по 6,25 мг после ужина.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
При вторичном гипокортицизме для обеспечения физиологических потребностей организма в большинстве случаев является достаточной суточная доза гидрокортизона (Кортефа*) 20 мг (0,30 мг/кг массы тела) или кортизона (Кортизона ацетата*) 25 мг (0,35 мг/кг массы тела). Если в перерывах между приемом препарата с коротким сроком действия [гидрокортизона (Кортефа*), кортизона (Кортизона ацетата*)] пациент чувствует себя плохо (беспокоят слабость, немотивированная утомляемость, тошнота), то оправданно назначение полусинтетического глюкокортикоида более длительного действия - преднизолона или комбинации преднизолона и Гидрокортизона аце-тата*/Кортизона ацетата*. Например:

- преднизолон по 2,5-5,0 мг утром после завтрака;

• преднизолон по 2,5 мг утром после завтрака, гидрокортизон (Кортеф^{*}) по 5 мг во второй половине дня. В стрессовых ситуациях (при тяжелых эмоциональных перегрузках, присоединении интеркуррентных заболеваний, травмах, проведении оперативных вмешательств) требуется увеличение дозы пероральных глюкокортикоидов в 2-3 раза, или обычный прием таблетированных глюкокортикоидов дополняют внутримышечным введением гидрокортизона натрия сукцината^{*9} по 50 мг 1-2 раза в сутки. При отсутствии аппетита или появлении рвоты обязательно нужно проводить внутримышечные инъекции гидрокортизона по 50-100 мг до 4 раз в сутки в зависимости от состояния, при отсутствии улучшения в течение 1-2 дней рекомендована госпитализация. При развитии декомпенсации НН пациентам с тяжелой формой заболевания требуется интенсивное лечение в условиях специализированного стационара. Возврат к обычной схеме приема препаратов происходит быстро, как только ликвидирован стресс. Перед проведением планового оперативного вмешательства, даже при отсутствии признаков декомпенсации заболевания, больные должны получать глюкокортикоиды парентерально. При малом оперативном вмешательстве и возможности принимать пищу достаточно к обычной схеме приема препаратов добавить гидрокортизон в дозе 50 мг внутримышечно вечером накануне операции и 50 мг внутримышечно утром в день операции, при необходимости можно продолжить инъекции гидрокортизона в дозе 25-50 мг внутримышечно 1-2 дня после операции. При оперативном вмешательстве, исключающем прием пищи, гидрокортизон в дозе 50 мг вводят внутримышечно каждые 6 ч 4 раза в сутки, начиная с вечера накануне оперативного вмешательства и в течение 2-3 дней в послеоперационном периоде. При значительных оперативных вмешательствах необходимо внутривенное введение кортикостероидов во время операции, при необходимости можно продолжить в первые дни послеоперационного периода [гидрокортизон (Солу-Кортеф^{*}) по 100 мг внутривенно каждые 6-8 ч]. Затем постепенно дозу кортикостероидов снижают, и пациент переходит на обычную пероральную терапию.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
ЛС выбора для лечения **острой НН** считают гидрокортизон, вводимый внутривенно. В дозе более 100 мг/сут он обеспечивает как глюко-, так и минералокортикоидное действие. При **ВДКН** глюкокортикоиды назначают, чтобы решить две основные задачи: восполнить дефицит эндогенных гормонов, образовавшийся в результате дефекта фермента стероидогенеза, и подавить избыточную секрецию АКТГ, вызывающую гиперсекрецию андрогенов. Детям младшего возраста рекомендуют назначать гидрокортизон, а преднизолон и дексаметазон использовать лишь у подростков с почти закрытыми зонами роста. При дефиците 21-гидроксилазы для подавления гиперсекреции АКТГ используют глюкокортикоиды. При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы требуется дополнительное назначение минералокортикоидов (флудрокортизона). При неклассической форме дефицита 21-гидроксилазы глюкокортикоиды показаны лишь при выраженных признаках гиперандрогении (гирсутизм, олигомено-реэ). Терапия минералокортикоидными ЛС этим больным не требуется. Также нет необходимости повышать дозу глюкокортикоидов в urgentных ситуациях. Во время беременности женщины как с классической, так и неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы должны получать глю-кортикоиды, не проникающие через плацентарный барьер (гидрокортизон, преднизолон). Лечение других вариантов ВДКН проводят по тем же принципам, что и лечение дефицита 21-гидроксилазы. Заместительная терапия минералокортикоидными ЛС необходима при липоидной гиперплазии надпочечников и дефиците 3β-ГСД.

В отличие от вышеописанных заболеваний, при лечении **подостро-го тиреоидита** глюкокортикоиды используют в качестве противовоспалительного ЛС. Обычно назначают преднизолон в дозе 30-40 мг до полного исчезновения болевого синдрома, нормализации температуры тела и снижения скорости оседания эритроцитов (СОЭ) с последующим постепенным снижением дозы.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Противопоказания

Противопоказаний к назначению **заместительной терапии** глю-кортикоидами не существует, так как отсутствие в организме достаточного количества глюкокортикоидов может привести к летальному исходу. В связи с индивидуальной непереносимостью могут быть противопоказаны отдельные ЛС.

Побочные эффекты

Как правило, при использовании заместительных доз ЛС побочные эффекты почти не встречаются. Нежелательные реакции развиваются либо при передозировке, либо при чрезмерном снижении дозы. Отсутствие подходящих объективных критериев адекватности заместительной глюкокортикоидной терапии и суточные колебания секреции глюкокортикоидов в физиологических условиях создают большие трудности в лечении и обуславливают развитие побочных эффектов. Например, короткий период полувыведения гидрокортизона нередко становится причиной утренней слабости. Утренняя слабость - характерная жалоба пациентов, принимающих кортизон и даже пред-низолон в рамках заместительной терапии. С другой стороны, длительно действующий дексаметазон у части пациентов вызывает бессонницу, повышенный аппетит в течение дня, набор массы тела, задержку роста (у детей). Для передозировки флудрокортизоном характерно развитие гипо-калиемии и отеков. При недостатке флудрокортизона отмечают посту-ральную гипотензию и мышечную слабость.

Взаимодействия

Глюкокортикоиды взаимодействуют со многими ДС. Антациды уменьшают всасывание глюкокортикоидов при приеме внутрь. Барбитураты, рифампицин, фенитоин (Дифенин^{*}), карбамазепин, дифенгидрамин увеличивают скорость биотрансформации глюкокор-тикоидов за счет повышения активности соответствующих ферментных систем печени, а изониазид и эритромицин, наоборот, замедляют биотрансформацию. Эстрогены стимулируют продукцию транскортина в печени, в связи с чем снижают клиренс глюкокортикоидов. Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Диуретики и амфотерицин В при одновременном приеме с глю-кортикоидами повышают опасность развития гипокалиемии.

3.5. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Е.А. Пигарова

В данной главе обсуждаются ДС, которые применяют в лечении центрального несахарного диабета (НД).

Десмопрессин

История лечения центрального НД начинается с начала XX в., когда впервые для этой цели был применен экстракт задней доли гипофиза, содержащий вазопрессин. Препарат обладал низкой эффективностью и продолжительностью действия, частыми побочными явлениями при интраназальном применении. В 1954 г. гормон был синтезирован, но его препараты обладали теми же недостатками, что и эндогенный вазопрессин. При этом масляный раствор вазопрессина (питрессин), максимальная длительность действия которого составляла 5-6 дней, на то время считался наиболее эффективным из препаратов, но причиной ограничения его применения были болезненность внутримышечных инъекций, развитие абсцессов и кальцификаций в месте введения, частые эпизоды передозировки препарата. В 1974 г. синтезирован десмопрессин, специфический агонист вазопрессиновых V₂-рецепторов, лишенный сосудосуживающей активности и обладающий более выраженным и продолжительным антидиуретическим действием.

Более 30 лет в качестве заместительной терапии центрального НД применялся интраназальный препарат десмопрессина в каплях (Адиуретин*). В настоящее время в РФ имеются три формы дес-мопрессина: таблетки для приема внутрь, таблетки подъязычные и интраназальный спрей.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Десмопрессин представляет собой структурный аналог аргинин-вазопрессина, гипофизарного нонапептидного гормона человека. Различие состоит в дезаминировании цистеина в положении 1 и замещении L-аргинина D-аргинином в положении 8. Такие структурные изменения привели к значительному продлению периода действия и практически полному отсутствию сосудосуживающего эффекта. Десмопрессин является селективным агонистом V₂-рецепторов, которые располагаются преимущественно на базальной поверхности собирательных трубочек. Их активация ведет к увеличению проницаемости эпителия и повышению реабсорбции воды, что приводит к уменьшению объема выделяемой мочи, повышению осмоляльности мочи с одновременным снижением осмоляльности плазмы крови, снижению частоты мочеиспусканий и уменьшению ночного диуреза.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

При приеме внутрь начало действия препарата отмечается через 1-2 ч, а максимальный антидиуретический эффект наступает через 4-7 ч. Антидиуретическое действие при приеме внутрь в дозе 0,10,2 мг - до 8 ч, в дозе 0,4 мг - до 12 ч. При применении препарата в виде интраназальных и подъязычных форм начало действия отмечается быстрее, через 15-45 мин. Описано увеличение длительности действия препарата у некоторых пациентов при интраназальном применении до 25 ч.

Фармакокинетика

Биодоступность десмопрессина при приеме внутрь варьирует от 0,08 до 0,16%. Одновременный прием с пищей может снижать абсорбцию на 40% (табл. 3.25). Биодоступность препарата в сублингваль-ной форме в дозе 200, 400 и 800 мкг составляет порядка 0,25%. Десмопрессин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в почках. Выводится почками. Период полувыведения при приеме внутрь - 2,8 ч.

Таблица 3.25. Сравнительная характеристика препаратов десмопрессина

	Таблетки для приема внутрь	Таблетки подъязычные	Спрей
Форма выпуска	Таблетки	Таблетки подъязычные	Спрей назальный дозированный
Дозировка	0,1 и 0,2 мг 30 таблеток	60, 120 и 240 мкг 30 таблеток	10 мкг/доза 60 доз во флаконе
Начало действия	1-2 ч	15-45 мин	15-30 мин

Оконгание табл. 3.25

	Таблетки для приема внутрь	Таблетки подъязычные	Спрей
Длительность действия	8-12 ч	8-12 ч	8-24 ч
Ограничения в применении	Низкая биодоступность при приеме с пищей, патологии ЖКТ		Заболевания, сопровождающиеся отеком слизистой оболочки носа

Показания

- Центральный НД (диагностика и лечение).
- Первичный ночной энурез у детей старше 6 лет.
- Ночная полиурия у взрослых в качестве симптоматической терапии.

Чувствительность конкретного пациента к десмопрессину не может быть заранее предсказана до инициации терапии, поэтому подбор дозы препарата должен осуществляться индивидуально в зависимости от эффекта.

При центральном НД назначают терапию десмопрессином в начальной дозе:

- для таблеток подъязычных - по 60 мкг 2-3 раза в сутки под язык;
- для таблеток для приема внутрь - по 0,1 мг 2-3 раза в сутки внутрь за 30-40 мин до еды (или через 2 ч после еды);
- для интраназального спрея - по 10 мкг (1 доза) 2 раза в сутки интраназально.

В дальнейшем доза корректируется для достижения минимальной для конкретной формы препарата, чтобы минимизировать проявления НД в виде жажды, полиурии и никтурии.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Средние суточные дозы препарата для лечения центрального НД варьируют от 60 до 960 мкг для таблеток подъязычных, от 0,1 до 1,6 мг для таблеток для приема внутрь и от 10 до 40 мкг для интрана-зального спрея, что обусловлено индивидуальной чувствительностью к препарату и особенностями кишечного или назального всасывания.

При использовании препарата антидиуретическая активность наступает уже через 15-60 мин, становится клинически значимой в течение 1 ч и длится от 8 до 24 ч.

В случае необходимости смены одной формы десмопрессина другой можно воспользоваться следующим ориентировочным пересчетом дозы: клиническая эффективность 120 мкг десмопрессина в таблетках подъязычных равна 0,2 мг десмопрессина в таблетках внутрь или 10 мкг (одна доза) интраназального спрея. На практике таблетирован-ные формы препарата более удобны для терапии при небольшой (до 0,4 мг/сут) потребности пациента в препарате, так как таблетки выпускаются в различных дозировках и при необходимости легко делятся на части. Интраназальная форма

бывает практически незаменима у пациентов с высокой потребностью в препарате (более 40 мкг/сут), которые составляют примерно 10% всех пациентов с центральным НД, при патологии ЖКТ, низкой комплаентности пациентов к приему таблетированного препарата натошак.

Основная цель лечения десмопрессинном - подбор минимально эффективной дозы препарата для купирования избыточной жажды и полиурии. Не следует рассматривать целью лечения обязательное повышение относительной плотности мочи, особенно в каждой из проб анализа мочи по Зимницкому, поскольку не у всех пациентов с центральным НД на фоне клинической компенсации заболевания при этих анализах достигаются нормальные показатели концентрационной функции почек (физиологическая вариабельность концентрации мочи в течение дня, пожилой возраст, сопутствующая патология почек и др.).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

При лечении десмопрессинном необходимо инструктировать пациентов: пить только при жажде, избегать приема избыточных объемов жидкости (например, не пить более 300 мл напитков за раз, не есть целый арбуз/дыню в одиночестве).

Залог успеха лечения центрального НД заключается в адекватной чувствительности центра жажды, нарушения которой могут сопутствовать и осложнять течение центрального НД. При изменении функционального состояния центра жажды в сторону снижения порога чувствительности, гипердипсии, пациенты предрасположены к развитию такого осложнения терапии десмопрессинном, как водная интоксикация, являющаяся потенциальным жизнеугрожающим состоянием. Таким пациентам рекомендуется периодически пропускать приемы препарата для выделения задержанного избытка жидкости или фиксированный прием жидкости.

Состояние адипсии при центральном НД может проявляться чередованием эпизодов гипо- и гипернатриемии. Ведение таких пациентов осуществляется при фиксированном ежедневном объеме потребления жидкости или с рекомендациями приема жидкости по объему выделенной мочи + 200-300 мл жидкости дополнительно. Пациентам с нарушением ощущения жажды требуется особый динамический контроль за состоянием с ежемесячным (а в некоторых случаях и чаще) определением осмоляльности и уровня натрия в крови.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к десмопрессину или другим компонентам препарата.
- Привычная или психогенная полидипсия (с объемом мочеобразования 40 мл/кг в сутки).
- Сердечная недостаточность и другие состояния, требующие назначения мочегонных препаратов.
- Гипонатриемия.
- Почечная недостаточность средней тяжести и тяжелая (С_л креатинина ниже 50 мл/мин).
- Синдром неадекватной продукции антидиуретического гормона (АДГ).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- Детский возраст (до 6 лет).

С осторожностью: почечная недостаточность (С_л креатинина более 50 мл/мин), фиброз мочевого пузыря, нарушения водно-электролитного баланса, потенциальный риск повышения внутричерепного давления, беременность, пожилой возраст (65 лет и старше).

Применение при беременности и кормлении грудью

Следует соблюдать осторожность при назначении препаратов десмо-прессина беременным, предпочтительнее ориентироваться при терапии на жаждоощущение, но не на частоту мочеиспусканий, которые могут быть в норме повышены в I и III триместре. Побочного действия на течение беременности, здоровье беременной, плода и новорожденного при приеме препаратов десмопрессина не отмечалось. Доза, в которой десмопрессин может попадать в организм новорожденного с грудным молоком женщины, принимающей высокие дозы (около 300 мкг) дес-мопрессина, неспособна повлиять на мочевыделение у ребенка.

Побочные эффекты

Побочные эффекты в подавляющем большинстве случаев наблюдаются, когда лечение проводится без ограничения приема жидкости. При этом возникают задержка жидкости и/или гипонатриемия, которые могут не иметь четких клинических проявлений, таких как головная боль, головокружение, тошнота, рвота, сухость во рту, периферические отеки, увеличение массы тела, в тяжелых случаях - судороги.

Взаимодействия

Препараты, способные вызвать синдром неадекватной секреции АДГ (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, хлорпромазин и карбамазепин), могут усиливать антидиуретический эффект десмопрессина и повышать риск задержки жидкости и гипонатриемии.

Нестероидные противовоспалительные препараты также повышают риск возникновения побочных эффектов за счет задержки жидкости на уровне почек.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Одновременный прием с лоперамидом может привести к троекратному повышению концентрации десмопрессина в плазме и увеличить риск возникновения побочных эффектов (задержка жидкости, гипо-натриемия). Существует вероятность, что другие препараты, понижающие тонус и моторику гладкой мускулатуры кишечника, могут обладать аналогичным действием.

Передозировка

Симптомы: передозировка приводит к увеличению длительности действия препарата и повышению риска возникновения задержки жидкости и гипонатриемии. В случае передозировки необходимо обратиться за консультацией к врачу.

Лечение: терапия гипонатриемии проводится индивидуально, обязательным является прекращение приема препарата и контроль за приемом жидкости (при отсутствии жажды - не принимать, при наличии сухости во рту и жажды - принимать). При неврологических симптомах передозировки возможна инфузия гипертонического раствора натрия хлорида, фуросемида.

3.6. ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНА РОСТА

Т.Ю. Ширяева

Гормон роста (соматропин)

Фармакологическая группа

Гормоны гипоталамуса, гипофиза, гонадотропины и их антагонисты.

Характеристика Соматропина

Стерильный белый или почти белый лиофилизированный порошок. Синтезирован с помощью рекомбинантной дезоксирибонуклеиновой кислоты, полипептидный гормон, последовательность аминокислот которого идентична последовательности гормона роста человека, секретируемого гипофизом.
Фармакологическое действие: анаболическое, соматотропное, стимулирующее рост.

Фармакокинетика

Абсорбция соматропина после подкожного введения составляет 70-90%, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 6-8 ч. Проникает в хорошо перфузируемые органы, особенно в печень и почки. Объем распределения соматропина - 0,49-2,11 л/кг. Период полувыведения после подкожного введения составляет 3-5 ч. Кумуляции не наблюдается.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Показания

Нарушение процесса роста у детей при недостаточности эндогенного гормона роста, задержка роста у детей к 4 годам и старше при наличии внутриутробной задержки роста в анамнезе, синдромы Нунан и Шерешевского-Тернера, синдром Прадера-Вилли, при ХПН (снижение функций почек более чем на 50%) в препубертатном периоде.
У взрослых при подтвержденном или приобретенном выраженном дефиците гормона роста в качестве заместительной терапии, остеопорозе, синдромах иммунодефицита, сопровождающихся потерей массы тела.

Противопоказания

Гиперчувствительность, злокачественные новообразования, закрытие эпифизов, беременность, кормление грудью.

Побочные действия

Таблица 3.26. Рекомендуемые дозы препаратов гормона роста для использования в педиатрии

Показания	мг/кг массы тела	Дн МЕ/кг массы тела	ежная доза мг/м ² площади поверхности тела	МЕ/м ² площади поверхности тела
Недостаточная секреция гормона роста	0,025-0,035	0,07-0,10	0,7-1,0	2,1-3,0
Синдром Шерешевского-Тернера	0,045-0,050	0,14	1,4	4,3
ХПН	0,045-0,050	0,14	1,4	4,3
Синдром Пра-дера-Вилли	0,035	0,10	1,0	3,0
Внутриутробная задержка роста	0,033-0,067	0,10-0,20	1,0-2,0	3,0-6,0

Головная боль, повышение внутричерепного давления, сопровождающееся сильными и частыми головными болями, тошнотой, рвотой, нарушением зрения; угнетение функции ЩЖ с развитием симптомов гипотиреоза, гипергликемия, лейкопения, эпифизеолиз головки бедренной кости, отечный синдром; местные реакции - изменение объема жировой ткани, боль и зуд в месте инъекции.

Передозировка

Симптомы длительной передозировки: гигантизм и акромегалия, признаки гиперсекреции гормона роста; одноразовой - гипоили гипергликемия.

Пути введения

Подкожно, внутримышечно.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при назначении больным СД или пациентам, имеющим семейную предрасположенность к данному заболеванию (возможно увеличение потребности в инсулине). Необходимо контролировать уровень глюкозы в крови и моче. У пациентов с недостаточностью гормона роста вследствие новообразований головного мозга следует проводить более частые обследования для исключения прогрессирования и рецидива опухолевого роста.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Рекомендуемая доза для взрослых с дефицитом гормона роста

Доза подбирается индивидуально в соответствии с возрастом и полом. Рекомендуется начать с дозы от 0,15 до 0,30 мг (0,45-0,90 МЕ) в сутки. Женщинам может потребоваться более высокая доза, чем мужчинам. Поскольку с возрастом нормальная физиологическая выработка гормона роста снижается, доза может быть уменьшена.

Торговое наименование, форма выпуска и дозы препаратов гормона роста, зарегистрированных в РФ

- Растан*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,33 мг.
- Растан*, раствор для подкожного введения 15 мг (5 мг/мл).
- Хуматроп*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 6 и 12 мг.
- Нордитропин НордиЛет*, раствор для подкожного введения 5, 10 и 15 мг.
- Нордитропин Симплекс*, раствор для подкожного введения 5, 10 и 15 мг.
- Нордитропин ФлексПро*, для подкожного введения 5, 10 и 15 мг.
- Сайзен*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 8 мг.
- Генотропин*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 5,3 и 12 мг.
- Омнитроп*, раствор для подкожного введения 5, 10 мг.
- Динатроп*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,33; 3,33; 5,3 и 6,67 мг.
- Джинтропин*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,33 и 3,33 мг.

Растан* лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,33 мг

Леофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

В одном флаконе: активное вещество: соматропин человеческий 4 МЕ (1,33 мг); лиофильно высушенная масса белого или белого с желтоватым оттенком цвета; вспомогательные вещества: манни-тол, глицин, натрия дигидрофосфат дигидрат, натрия гидроксид. Растворитель: 0,3% раствор метакрезолa в воде для инъекций (1 мл). Прозрачная бесцветная или слабоокрашенная жидкость со специфическим запахом.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

В упаковке: один флакон препарата (5 мл) в комплекте с одним флаконом растворителя (5 мл) вместе с инструкцией по применению.

Для разведения и подкожного введения гормона роста Растан используются одноразовые инсулиновые шприцы. Шаг дозы (минимальная доза) в шприце составляет 0,0133 мг ГР.

Условия хранения. Препарат следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С; не замораживать. Раствор препарата следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С в течение 2 нед.

Срок годности - 2 года.

Показания к применению - см. выше.

Растан*, раствор для подкожного введения 15 мг (5 мг/мл)

Раствор для подкожного введения, бесцветный или слегка окрашенный, прозрачный или опалесцирующий. Каждый картридж содержит: активное вещество: соматропин 5 мг/мл; вспомогательные вещества: натрия хлорид, натрия цитрата дигидрат, фенол, полисорбат 20, лимонную кислоту, воду для инъекций.

Для инъекций Растана* в картриджах используется шприц-ручка «БиоматикПен». Шаг дозы (минимальная доза) составляет 0,05 мг ГР.

Условия хранения. Препарат следует хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С; не замораживать. Используемый картридж следует хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 28 дней.

Срок годности - 2 года.

Хуматроп*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 6 и 12 мг

Ллиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора в виде порошка или пористой массы от почти белого до белого цвета.

Картридж содержит:

- для дозировки 6 мг: активное вещество: соматропин 6 мг; вспомогательные вещества: глицин 6 мг; маннитол 18 мг; натрия фосфат двухосновный 1,36 мг; 10% раствор кислоты фосфорной и 10% раствор натрия гидроксида используют в процессе производства для установления pH в пределах 6,8-7,8;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- для дозировки 12 мг: активное вещество: соматропин 12 мг; вспомогательные вещества: глицин 12 мг; маннитол 36 мг; натрия фосфат двухосновный 2,72 мг; 10% раствор кислоты фосфорной и 10% раствор натрия гидроксида используют в процессе производства для установления pH в диапазоне 6,8-7,8.

Картриджи поставляются в комбинированной упаковке, в которую вложен шприц с растворителем, содержащим метакрезол 3 мг/мл, глицерол, воду для инъекций, 10% раствор кислоты фосфорной и 10% раствор натрия гидроксида. Картридж с соматропином может поступать в двух комплектациях.

1. Комплект № 1 - картридж с соматропином, шприц с растворителем и соединительный блок.
2. Комплект № 2 - картридж с соматропином и модифицированный шприц с растворителем (без соединительного блока).

Картридж с соматропином следует разводить с помощью прилагаемого шприца с растворителем и соединительного блока (при наличии в комплекте). Полученный раствор должен быть прозрачным и не содержать взвешенных частиц. Для введения препарата используют шприц-ручку «Хуматро-Пен». Шаг дозы в шприц-ручке «Хуматро-Пен» для картриджа 6 мг составляет 0,1 мг ГР; для картриджа 12 мг - 0,2 мг ГР.

Условия хранения. До разведения хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С; не замораживать. Приготовленный раствор хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С не более 28 дней; не замораживать. Приготовленный раствор препарата может храниться при комнатной температуре не более 30 мин. Растворитель в шприце. Хранить в холодильнике при температуре 2-8 °С.

Срок годности до разведения - 3 года, приготовленного раствора - 28 дней, растворителя в шприце - 3 года.

Показания к применению - см. выше.

Нордитропин НордиЛет*, раствор для подкожного введения 5, 10 и 15 мг

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Раствор для подкожного введения прозрачный, бесцветный.

Шприц-ручка «Нордитропин НордиЛет » (1,5 мл) - одноразовая, предварительно заполненная раствором препарата, который биоэквивалентен жидкому гормону роста Нордитропин Симплекс , для многократных инъекций, содержит 10 мг соматропина, в 1 мл ГР - 6,67 мг соматропина. Вспомогательные вещества: маннитол, гистидин, полоксамер 188, фенол, вода для инъекций. Шаг дозы в шприц-ручке составляет 0,01-0,19 мг (один щелчок) ГР.

Условия хранения. Препарат следует хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в картонной упаковке; не замораживать. После первого применения Нордитропин НордиЛет* можно хранить в течение 4 нед при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике) или в течение 3 нед при температуре не выше 25 °С.

Срок годности - 2 года.

Показания к применению - см. выше.

Нордитропин Симплекс*, раствор для подкожного введения 5, 10 и 15 мг

Нордитропин Симплекс* представляет собой стерильный бесцветный раствор, стабильный в течение 2 лет при температуре 2-8 °С и до 4 нед (5 мг/10 мг) при температуре 25 °С. Нордитропин Симплекс доступен в стеклянных картриджах по 0,5 мг/1,5 мл, 10 мг/1,5 мл, 15 мг/1,5 мл, кодированных цветом согласно дозе.

Картриджи 5, 10 и 15 мг предназначены для использования со шприц-ручками «НордиПен 5», «НордиПен 10» и «НордиПен 15» соответственно. Нордитропин Симплекс* вводят с помощью мульти-дозной шприц-ручки «НордиПен 5/10/15» со шкалой дозы в миллиграммах. Шприц-ручки «НордиПен» характеризуются шагом 0,05 мг («НордиПен 5») и 0,1 мг («НордиПен 10/15»), высокой максимальной дозой и широким дозовым спектром от 0,05 до 4,0 мг.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Нордитропин ФлексПро* для подкожного введения 5, 10, 15 и 30 мг

Раствор для подкожного введения прозрачный, бесцветный.

Нордитропин ФлексПро* - одноразовая, предварительно заполненная раствором препарата, шприц-ручка для многократных инъекций. Шприц-ручка 5 мг/1,5 мл. Шаг дозы - 0,025 мг ГР. Шприц-ручка 10 мг/1,5 мл. Шаг дозы - 0,05 мг ГР. Шприц-ручка 15 мг/1,5 мл. Шаг дозы - 0,1 мг ГР. Шприц-ручка 30 мг/3,0 мл. Шаг дозы - 0,1 мг ГР.

Условия хранения. Препарат следует хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в картонной упаковке; не замораживать. После первого применения Нордитропин ФлексПро* можно хранить в течение 4 нед при температуре от 2 до 8 °С (в холодильнике) или в течение 3 нед при температуре не выше 25 °С. Срок годности - 2 года.

Показания к применению – см. выше.

Сайзен*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 8 мг
Ллиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения в виде порошка или пористой массы белого или почти белого цвета.
В одном флаконе (3 мл) содержатся: активное вещество: соматро-пин 8 мг (в 1 мл готового раствора 5,83 мг); вспомогательные вещества: сахароза, фосфорная кислота, натрия гидроксид.
Растворитель: 0,3% раствор метакрезола в воде для инъекций (1,37 мл).
Один флакон с лиофилизатом и один картридж с растворителем помещены в устройство «Клик.изи», состоящее из прозрачного пластикового цилиндра, имеющего гравировку Click.easy, и стерильной переходной канюли; 1 мг соответствует 3 МЕ.

Для введения восстановленного раствора Сайзен* 8 мг «Клик.изи» используются:

- **автоматическая шприц-ручка «Уан.клик?»** (One.click). Шаг дозы в шприц-ручке для картриджа 8 мг - 0,12 мг;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- **автоматический безыгольный шприц системы Cool.click**. Диапазон доз зависит от типа выбранного картриджа и концентрации Сайзен*: картридж, тип В (концентрации 8,8 мг/мл): от 0,15 до 2,2 мг с шагом дозы 0,15 мг; картридж, тип D (концентрации 5 мг/мл): от 0,08 до 2,5 мг с шагом дозы 0,08 мг;
- **автоматический шприц системы «Изипод»** (Easypod). Диапазон доз зависит от типа выбранного картриджа и концентрации Сайзен*: картридж, тип А (концентрации 8 мг/мл): от 0,5 до 6,4 мг с шагом дозы 0,01 мг; картридж, тип В (концентрации 5,83 мг/мл): от 0,15 до 4,46 мг с шагом дозы 0,01 мг; картридж, тип С (концентрации 1,5 мг/мл): от 0,15 до 1,2 мг с шагом дозы 0,01 мг.

Систему «Изипод» (Easypod) используют главным образом у детей от 7 лет и у взрослых.

Условия хранения. При температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке; не замораживать.
Воспроизведенный раствор хранить при температуре 2-8 °С не более 28 сут; не замораживать.
Срок годности - 3 года.

Генотропин*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 5,3 и 12 мг
Ллиофилизат в виде порошка или пористой массы белого цвета для приготовления раствора для подкожного введения 5,3 и 12 мг.
Картридж для многоразового инъектора «Генотропин* Пен 5,3» состоит из двух секций.
1. В одной из секций двухсекционного картриджа содержится лио-филизат: активное вещество: рекомбинантный соматропин 6,1 мг (18,4 МЕ); вспомогательные вещества: маннитол 1,8 мг, глицин 2,3 мг, натрия дигидрофосфат безводный (в виде моногидрата) 0,33 мг, натрия гидрофосфат безводный (в виде додекагидрата) 0,32 мг.
2. Во второй секции картриджа содержится растворитель: м-крезол 3.4 мг, маннитол 45 мг, вода для инъекций - до 1,14 мл.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Состав раствора Генотропин* 5,3 мг (16 МЕ), полученного после смешивания содержимого обеих секций картриджа, на 1 мл: активное вещество: рекомбинантный соматропин 5,3 мг (16 МЕ); вспомогательные вещества: маннитол 41 мг, глицин 2 мг, натрия дигидрофосфат безводный (в виде моногидрата) 0,29 мг, натрия гидрофосфат безводный (в виде додекагидрата) 0,28 мг, м-крезол 3 мг, вода для инъекций - до 1 мл.

Картридж для многоразового инъектора «Генотропин Пен 12» состоит из двух секций.

1. В одной из секций двухсекционного картриджа содержится лио-филизат: активное вещество: рекомбинантный соматропин 13,8 мг (41,4 МЕ); вспомогательные вещества: маннитол 14 мг, глицин 2,3 мг, натрия дигидрофосфат безводный (в виде моногидрата) 0,47 мг, натрия гидрофосфат безводный (в виде додекагидрата) 0,46 мг.

2. Во второй секции картриджа содержится растворитель: м-крезол 3.4 мг, маннитол 32 мг, вода для инъекций - до 1,13 мл.

Состав раствора Генотропин* 12 мг (36 МЕ), полученного после смешивания содержимого обеих секций картриджа, на 1 мл: активное вещество: рекомбинантный соматропин 12 мг (36 МЕ); вспомогательные вещества: маннитол 40 мг, глицин 2 мг, натрия дигидрофосфат безводный (в виде моногидрата) 0,41 мг, натрия гидрофосфат безводный (в виде додекагидрата) 0,4 мг, м-крезол 3 мг, вода для инъекций - до 1 мл.

Для введения Генотропина* используются многоразовые инъекторы «Генотропин-Пен 5,3» и «Генотропин-Пен 12».

После того как картридж вставлен в многоразовый инъектор, разведение препарата происходит автоматически. Шаг дозы составляет 0,1 мг ГР для обоих инъекторов.

Условия хранения. В темном месте при температуре 2-8 °С. Готовый раствор может храниться в холодильнике (при температуре 2-8 °С) в течение 4 нед. Срок годности - 3 года.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Показания к применению – см. выше.

Омнитроп*, раствор для подкожного введения 5, 10 мг
Раствор для подкожного введения 3,3 мг/мл, 6,7 мг/мл (1,5 мл картридж) содержит: активное вещество: соматропин 5 мг (15 МЕ); вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата гептагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, полокса́м, бензиловый спирт (консервант), фенол (консервант), маннитол, глицин, фосфорную кислоту, натрия гидроксид, воду для инъекций.
Для введения препарата используется инъектор «Омнитроп Пен». Шаг дозы для «Омнитроп-Пен 10» составляет 0,1 мг ГР, для «Омнитроп-Пен 5» - 0,05 мг.

Условия хранения. При температуре 2-8 °С; не замораживать. Срок годности: раствора для подкожного введения 3,3 мг/мл - 2 года, раствора для подкожного введения 6,7 мг/мл - 1,5 года.

Показания к применению – см. выше.

Динатроп*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,33; 3,33; 5,33 и 6,67 мг
Ллиофилизат, масса или порошок белого или белого с желтоватым оттенком.
Во флаконе: активное вещество: соматропин 4 МЕ (1,33 мг), 10 МЕ (3,33 мг), 16 МЕ (5,33 мг) или 20 МЕ (6,67 мг); вспомогательные вещества: маннитол, глицин, натрия дигидрофосфат, натрия гидроксид. Растворитель: 1 мл в ампуле

нейтрального стекла с цветной отметкой (точка).
Для разведения и подкожного введения используются одноразовые инсулиновые шприцы. Шаг дозы в шприце составляет 0,0133; 0,0333; 0,0533 и 0,0667 мг ГР соответственно.
Условия хранения. При температуре 2-8 °С; не замораживать. Приготовленный раствор хранить при температуре 2-8 °С в течение 2 нед.
Срок годности - 3 года.
Показания к применению - см. выше.
Джинтропин*, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 1,33 мг (4 МЕ) и 3,33 мг (10 МЕ)
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Леофилизат, масса или порошок белого или белого с желтоватым оттенком.
Во флаконе: активное вещество: соматотропин 1,33 мг (4 МЕ) и 3,33 мг (10 МЕ); вспомогательные вещества: глицин, сахараза, мети-онин, натрия гидрофосфат, полисорбат 80, натрия дигидрофосфата моногидрат. Растворитель: по 1 мл в ампуле - вода для инъекций.
Для разведения и подкожного введения используются одноразовые инсулиновые шприцы. Шаг дозы в шприце составляет 0,0133 и 0,0333 мг ГР соответственно.
Условия хранения. В защищенном от света месте при температуре 2-8 °С; не замораживать. Приготовленный раствор хранить при температуре от 2 до 8 °С в течение 2 нед.
Срок годности - 3 года.

Показания к применению - см. выше.
Препараты пролонгированного гормона роста
Снижение комплаентности пациентов с ДГР в процессе длительной заместительной терапии направило фармацевтические компании на разработку пролонгированных препаратов рекомбинантного гормона роста с кратностью введения 1 раз в неделю или 1 раз в 2 нед. В настоящее время большинство препаратов находятся во второй и третьей фазе клинических испытаний. Для производства препаратов с пролонгированным действием используются различные биотехнологии, такие как микросферы полимерных систем с высвобождением гормона роста, пегилирование (присоединение молекул полиэтиленгликоля к гормону роста ковалентными связями), пролекарство (химически модифицированная форма ДС, которая в биосреде в результате метаболических процессов превращается в само ДС), фьюжн (конъюгация) с другими белками, гидрогель и PLGA-имплантаты (Poly-D, L-lactic-co-Glycolic Acid).
Результаты клинических исследований демонстрируют хорошие показатели относительно скорости роста и безопасности пролонгированных препаратов гормона роста.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Препараты инсулиноподобного фактора роста-1
ИФР-1 (соматомедин С) - белок из семейства ИФР, по структуре и функциям схожий с инсулином. Он участвует в эндокринной, ауто-кринной и паракринной регуляции процессов роста, развития и диф-ференцировки клеток и тканей организма. ИФР-1 состоит из одной полипептидной цепи длиной 70 аминокислотных остатков с тремя внутримолекулярными дисульфидными мостиками. Молекулярная масса ИФР-1 - 7,6 кДа. ИФР-1 вырабатывается гепатоцитами печени в ответ на стимуляцию их соматотропиновых рецепторов. В периферических тканях именно ИФР-1 опосредует практически все физиологические эффекты СТГ. ИФР-1 обеспечивает обратную связь с гипоталамусом и гипофизом: при низком уровне ИФР-1 в крови секреция соматотропин-рилизинг-гормона и соматотропина возрастает, при высоком - снижается. ИФР-1 регулирует секрецию соматостатина: высокий уровень ИФР-1 приводит к возрастанию секреции. Этот механизм является еще одним способом регуляции уровня СТГ в крови. Действие может быть нарушено недостаточным питанием, нечувствительностью рецептора гормона роста, нарушениями постре-цепторного сигналинга, дефектами гена IGF-1. Уровень ИФР-1 в крови также зависит от действия на печень половых стероидов, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов, инсулина. Инсулин, андрогены, эстрогены повышают секрецию ИФР-1 печенью, глюкокортикоиды - снижают. Уровень ИФР-1 в крови зависит от возраста: наиболее низкий - в детстве и старости, самый высокий - в пубертатном периоде.

Мекасермин* (инкрелекс*⁹) - синтетический аналог ИФР-1, рекомендуемый для лечения нарушений роста. ИФР-1 производится в промышленных масштабах с использованием дрожжей или E. coli.
Инкрелекс* - водный раствор для подкожного введения, в 1 мл содержится 10 мг ИФР-1. Вследствие очень короткого периода полураспада ИФР-1 надо вводить не менее 2 раз в сутки. Рекомендуемая доза - от 0,4 до 0,8 мг на 1 кг массы тела за инъекцию. Доза может быть увеличена до 0,12 мг на 1 кг массы тела. При более высоких дозах имеется риск возникновения гипогликемии. ИФР-1 необходимо применять незадолго до еды или через 20 мин после еды.
Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия
Инкрелекс*⁹ содержит 9 мг/мл бензилового спирта в качестве консерванта.
Условия хранения. Хранить в холодильнике (2-8 °С); не замораживать.

После первого использования инкрелекса*⁹ флакон может храниться до 30 дней при температуре от 2 до 8 °С.
Показания к применению. Тяжелый первичный дефицит ИФР-1 (мутации рецептора гормона роста, нарушения пострецепторного сиг-налинга, дефекты гена IGF-1).

3.7. ПРЕПАРАТЫ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

И.И. Бармина, Р.В. Роживанов
Андрогены
Андрогены - мужские половые гормоны стероидной природы, которые относятся к С19-стероидам. Основной андроген в мужском организме - тестостерон. Он синтезируется в яичках клетками Лейдига под действием ЛГ гипофиза, а также в небольшом количестве образуется в надпочечниках и яичниках. В органах-мишенях под влиянием 5α-редуктазы тестостерон превращается в дигидротестостерон, обладающий большей андрогенной активностью. Главные надпо-чечниковые андрогены - дегидроэпиандростерон и андростендион. По своей андрогенной активности они уступают тестостерону в 20 и 10 раз соответственно. Перед секрецией 99% дегидроэпиандростерон сульфатируется до дегидроэпиандростерона-сульфата.
Из лекарственных препаратов, содержащих андрогены, в РФ на сегодняшний день зарегистрированы только препараты тестостерона. В настоящий момент рекомендовано применение препаратов натурального тестостерона, метилированные аналоги не рекомендуются в связи с высокой гепатотоксичностью.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Действие тестостерона основано на взаимодействии с андрогено-выми рецепторами, которые относятся к суперсемейству ядерных рецепторов. Основные эффекты тестостерона в мужском организме:

- формирование и развитие вторичных мужских половых признаков;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- обеспечение половой и репродуктивной функции;
- анаболический эффект;
- стимуляция синтеза органоспецифических белков в почках, печени, сальных и потовых железах;
- поддержание плотности костной ткани;
- стимуляция выработки эритропоэтина в почках.

Все экзогенно вводимые андрогены подавляют секрецию гонадо-тропинов и, следовательно, синтез андрогенов в половых железах.

Фармакокинетика

Используемые на сегодняшний день в РФ препараты тестостерона и их характеристики представлены в табл. 3.27.

Таблица 3.27. Используемые препараты тестостерона

Форма	Применение	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканоат	Внутрь по 2-6 капсул через каждые 6 ч	Всасывается через лимфатическую систему	Вариабельность уровня тестостерона. Необходимость приема нескольких доз в течение дня с жирной пищей
Смесь эфиров тестостерона	Внутримышечно каждые 2-4 нед	Средняя про-должитель-ность действия	Вариабельность уровня тестостерона
Тестостерона ундеканоат	Внутримышечно каждые 10-14 нед	Равновесная концентрация тестостерона после 3-5 инъекций	Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны супрафи-зиологические пики тестостерона в течение 1-2 нед после инъекции
Трансдер-мальный тестостерон в виде геля	Гель для ежедневного применения	Равновесная концентрация тестостерона без колебаний. Можно быстро отменить	Раздражение кожи в месте применения. Потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнерш или детей, находящихся в тесном контакте

Показания

Препараты тестостерона применяют для стимуляции развития вторичных половых признаков у мальчиков с гипогонадизмом. Лечение начинают при достижении возраста 13-14 лет. Для инициации пубертата у подростков и восстановления сперматогенеза у взрослых пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом рекомендуется чередовать препараты тестостерона с гонадотропинами. Для лечения гипогонадизма у взрослых мужчин при отсутствии необходимости репродуктивной реабилитации применяются препараты тестостерона. При возрастном гипогонадизме на начальном этапе лечения следует отдать предпочтение препаратам короткого действия над препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска. Решение о необходимости назначения заместительной терапии принимается на основании клинических симптомов гипогонадизма и низкого уровня тестостерона крови.

Противопоказания

В табл. 3.28 перечислены противопоказания к терапии препаратами тестостерона.

Таблица 3.28. Противопоказания к терапии препаратами тестостерона

Рак предстательной железы
Рак грудной железы у мужчин
Тяжелая форма ночного апноэ (для инъекционных эфиров тестостерона)
Необходимость репродуктивной реабилитации
Гематокрит более 54%
Тяжелые симптомы инфравезикальной обструкции (более 20 баллов по шкале IPSS), обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы
Тяжелая ХСН класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Побочные эффекты

Вследствие относительного повышения концентрации тестостерона в крови при начале андрогенной терапии либо при передозировке возможно развитие акне, гинекомастии. Повышение гематокрита происходит у предрасположенных к этому пациентов (например, с хроническими заболеваниями легких, при курении). Задержка натрия и воды под действием тестостерона может ухудшать состояние у пациентов с уже существующей сердечной недостаточностью. В первые 2-6 мес лечения препаратами тестостерона часто наблюдается увеличение уровня простатического специфического антигена и объема предстательной железы. Во время лечения применять дополнительные методы исследования предстательной железы (биопсию) следует при

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

выявлении объемных образований в простате или при повышении уровня простатического специфического антигена более 4 нг/мл.

Взаимодействия

При одновременном приеме с ЛС, индуцирующими микросомаль-ные ферменты печени (барбитураты, рифампицин, карбамазепин, фенилбутазон, фенитоин), возможно снижение активности андроген-ных препаратов.

Эстрогены

Классификация

Эстрогены классифицируют по происхождению:

- натуральные эстрогены (аналоги натуральной молекулы - эстра-диол, эстриол; эфиры эстрадиола; конъюгированные эстрогены - смесь эстрона сульфата, эквилина и эквилинина);
- синтетические эстрогены (этинилэстрадиол, местранол).

Механизм действия

Эстрогены - гормоны, которые относятся по своей структуре в C18-стероидам. Предшественниками эстрогенов являются тестостерон и андростендион. Эстрадиол метаболизируется в печени до эстрона, а конечным этапом метаболизма обоих

гормонов является эстриол. По степени активности: эстрадиол > эстрон > эстриол. Основным местом синтеза эстрогенов у женщин репродуктивного возраста являются клетки гранулезы фолликулов. У женщин в постменопаузе основным источником эстрогенов становятся строма жировой ткани и другие периферические ткани, где выделяемый корой надпочечников дегидроэпиандростерон превращается в эстрон. После наступления менопаузы эстрон становится основным эстрогеном плазмы. У мужчин эстрогены синтезируются в яичках и преимущественно в периферических тканях путем ароматизации андрогенов. В крови эстрадиол связывается с альбумином (60%), а также β-глобулином (38%) и только в 2-3% остается активным. Как и все стероидные гормоны, эстрогены диффундируют через плазматическую мембрану клеток и связываются со специфическими ядерными рецепторами. Также было показано наличие мембранных рецепторов эстрогенов, ответственных за быстрые эффекты за счет высвобождения оксида азота клетками эндотелия сосудов.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Фармакологические эффекты

У девочек эстрогены отвечают за изменения, происходящие в пубертатном периоде: рост и развитие влагалища, матки, молочных желез, подмышечное и лобковое оволосение, пигментацию в области половых органов. У женщин эстрогены в фолликулярной фазе цикла подготавливают эндометрий к имплантации, стимулируя пролиферацию желез, рост стромы и сосудов эндометрия, повышают количество прогестероно-вых рецепторов на поверхности его клеток, стимулируют пролиферацию клеток эпителия влагалища и мочеиспускательного канала. У мужчин эстрогены влияют на сперматогенез и контролируют поведенческие реакции. Следует отметить также эффекты эстрогенов на обменные процессы:

- регулируют функцию остеобластов и увеличивают синтез коллагена I типа, остеокальцина, остеоопонтин, остеоонектина, щелочной фосфатазы и других продуктов синтеза дифференцированных остеобластов, снижают количество и активность остеокластов. Таким образом, эстрогены стимулируют синтез и сдерживают резорбцию костной ткани;
- оказывают влияние на липидный обмен путем увеличения уровня липопротеинов высокой плотности (ДПВП) и снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ДПНП) и общего холестерина, снижения активности печеночной липопротеинлипазы и синтеза апопротеина А-1, усиления обмена липопротеинов очень низкой плотности;
- повышают синтез в печени белков плазмы, вследствие чего в плазме крови возрастает уровень транскортина, тироксинсвязывающе-го глобулина и глобулина, связывающего половые гормоны;
- повышают синтез печенью фибриногена, VII, VIII, X и XI факторов свертывания;
- вызывают задержку жидкости и электролитов;
- обладают кратковременным сосудорасширяющим действием, дают эффект антагониста кальция;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- стимулируют синтез эндотелия и ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

В табл. 3.29 представлены различия между эстрогенами, обуславливающие их выбор в той или иной ситуации.

Таблица 3.29. Фармакологические эффекты препаратов эстрогенов

Эффекты	Этинилэстрадиол	Конъюгированные эстрогены	Эстрадиол	Эстриол
Пролиферация эпителия влагалища	+++	+++	+++	+++
Пролиферация эндометрия	+++	+	++	+
Снижение синтеза гонадотро-пинов	+++	+	+/++	±

Оконгание табл. 3.29

Эффекты	Этинилэстрадиол	Конъюгированные эстрогены	Эстрадиол	Эстриол
Повышение связывающих белков крови	+++	+	+	
Повышение свертывающих факторов	+++	+	+	
Климактерические жалобы	+++	++	++	+
Влияние на костную ткань	+	+	+	-

Фармакокинетика

Разработаны препараты эстрогенов для приема внутрь, а также парентерального использования (внутримышечного, трансдермального и интравагинального). Натуральные эстрогены внутрь применяют редко вследствие низкой биодоступности и быстрого разрушения в печени при первом прохождении. Именно поэтому использование эстрадиола внутрь ограничено в основном заместительной гормональной терапией в постменопаузе, когда необходимы относительно низкие дозы эстрогенов. Несколько большей биодоступностью обладают микронизи-рованные препараты эстрадиола, конъюгированных эстрогенов и эфиров эстрогенов.

Для внутримышечного применения доступны водные и масляные растворы эфиров эстрадиола и эстрона. Медленное всасывание масляных растворов обеспечивает их длительное действие и позволяет вводить препарат 1 раз в несколько недель.

Синтетические эстрогены также применяют внутрь. Их отличает лучшее всасывание из кишечника и медленный кишечный и печеночный метаболизм.

Инактивация эстрогенов происходит в печени. Конечные продукты метаболизма эстрогенов выводятся из организма преимущественно с мочой, в меньшей степени желчью. Эстрогены подвергаются также энтерогепатической рециркуляции.

Показания

Препараты эстрогенов используют преимущественно для гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии. Большинство современных КОК содержат в своем составе этинил-эстрадиол, имеющий высокую эффективность в подавлении овуляции и относительно высокую биодоступность по сравнению с натуральными эстрогенами. В настоящее время разработан и достаточно широко используется препарат для оральной контрацепции на основе эстрадиола валерата.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Заместительную гормональную терапию эстрогенами назначают при недостаточной выработке в организме эндогенных эстрогенов: у женщин в пери- и постменопаузе, при посткастрационном синдроме, гипергонадотропном и гипогонадотропном гипогонадизме, в том числе для инициации пубертатного периода у девочек с гипогонадизмом.

При назначении заместительной гормональной терапии в постменопаузе для снижения риска гиперплазии и рака эндометрия используют комбинацию эстрогенов с прогестагенами. Женщинам после гистерэктомии показано назначение препаратов, содержащих чистые эстрогены.

Показаниями к назначению заместительной гормональной терапии у женщин в постменопаузе являются вазомоторные, вегетативные и эмоционально-психические расстройства, выраженные симптомы атрофии влагалища. Длительность терапии ограничивают периодом 5 лет после наступления менопаузы, а при снижении выраженности вышеперечисленных симптомов лечение можно отменить раньше.

Препараты эстрогенов значительно снижают выраженность остео-пороза и частоту переломов у женщин в постменопаузе.

Инициацию пубертатного периода у девочек с гипогонадизмом проводят препаратами эстрогенов в возрасте 13-14 лет. Как правило, через год после начала монотерапии эстрогенами переходят к циклической заместительной гормональной терапии.

При конституциональной высокорослости эстрогены назначают в пубертатном периоде вплоть до закрытия зон роста.

Противопоказания

Противопоказания к использованию эстрогенсодержащих комбинированных оральных контрацептивов (КОК) по рекомендациям ВОЗ: тромбоэмболические заболевания, тромбоз глубоких вен, сосудистые заболевания, АГ, ИБС, инсульт в анамнезе, осложненный СД, злокачественные опухоли репродуктивной системы и молочных желез, вагинальные кровотечения неясной этиологии, тяжелые нарушения функции печени, цирроз, острый вирусный гепатит, головные боли с выраженной локальной неврологической симптоматикой, активное курение (более 10-12 сигарет в день) в возрасте старше 35 лет, так как при этом резко возрастает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Также противопоказаниями к назначению эстрогенсодержащих препаратов являются гиперчувствительность, серповидно-клеточная анемия, герпес, отосклероз, ретинопатия или ангиопатия, холестатическая желтуха или постоянный зуд, заболевания желчного пузыря в анамнезе (особенно холелитиаз), воспалительные заболевания женских половых органов (сальпингоофорит, эндометрит).

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

С осторожностью назначают препараты эстрогенов пациенткам с нарушениями функций печени, почек, сердечно-сосудистыми заболеваниями, мигренью, бронхиальной астмой, эпилепсией, порфирией, гиперкальциемией, пациенткам с повышенным риском тромбообразования (ожирение, варикозная болезнь, травма, иммобилизация).

Побочные эффекты

Из побочных эффектов эстрогенов имеют место:

- тошнота, рвота, анорексия;
- усиление приступов мигрени, изменение настроения;
- нагрубание и болезненность молочных желез;
- вследствие задержки натрия и воды возможно появление отеков и увеличение массы тела;
- развитие желчнокаменной болезни в связи с повышением насыщенности желчи холестерином;
- увеличение риска развития тромбозов и тромбоэмболий. Прием эстрогенсодержащих препаратов рекомендуют отменить, по крайней мере, за 1 мес до планового хирургического вмешательства, в период длительной иммобилизации;
- увеличение риска возникновения рака эндометрия, молочных желез и других эстрогензависимых органов половой системы, что в определенной степени связано с ускорением пролиферативных процессов.

Гестагены

Классификация

Основной гестагенный гормон человека - прогестерон, относящийся к С21-стероидам. Его синтез происходит в яичниках, яичках и частично в коре надпочечников из прегненолона.

Гестагены подразделяют на натуральные (прогестерон) и синтетические. Существуют различные классификации прогестинов по химической структуре. По одной из них среди синтетических гестагенов различают следующие три группы: производные прогестерона, производные 19-нортестостерона, или 19-норпрогестагены, производные спиронолактона:

- производные прогестерона (медроксипрогестерон, мегестрол, дидрогестерон, ципротерон);

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- производные 19-нортестостерона, или 19-норпрогестагены, к которым относят производные эстрана (норэтистерон и тибо-лон), производные гонана (левоноргестрел, дезогестрел, гесто-ден, норгестимат, производные 19-нортестостерона без этиниль-ного остатка в положении С₁₇ (диенгест);
- производные спиронолактона (дрогспиренон).

Механизм действия и фармакологические эффекты

Гестагены, как и другие стероидные гормоны, связываются со специфическими внутриклеточными рецепторами. Возможно также связывание гестагенов с минералокортикоидными, глюкокортикоидными, андрогенными рецепторами, что определяет особенности их действия. Рецепторы гестагенов экспрессируются в эндометрии, миометрии, клетках гранулезы и желтого тела, а также в ткани молочной железы, в головном мозге, эндотелии сосудов, тимусе, легких, островках поджелудочной железы, остеобластах. Выявлено и наличие мембранных рецепторов.

Основные фармакологические эффекты прогестерона:

- способствует секреторной трансформации эндометрия и предотвращает его избыточную пролиферацию;
- увеличивает вязкость цервикальной слизи;
- снижает активность гладкой мускулатуры матки и маточных труб;
- стимулирует рост молочных желез и подготовку их к секреции;
- регулирует ось «гипоталамус-гипофиз-яичники»: стимулирует выделение ЛГ в малых дозах и угнетает в больших, способствует высвобождению из гипофиза ФСГ;
- влияет на обменные процессы в организме женщины (преобладают катаболические эффекты);
- оказывает антиэстрогенное действие, усиливает превращение эстрадиола в эстрон и эстриол;
- оказывает антиминералокортикоидное действие.

Фармакологическая активность синтетических гестагенов представлена в табл. 3.30.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Таблица 3.30. Фармакологическая активность гестагенов

Гестаген	Геста-генная	Эстро-генная	Антиэс-трогенная	Андро-генная	Антиан-дрогенная	Глюкокор-тикоидная
Прогестерон	1	-	+	-	-	-
Дидрогестерон	4	-	+	-	-	-
Медروкси- прогестерона ацетат	4		+	±	±	+
Ципротерон	4	-	+	-	+++	+
Норэтистерон	4	+	++	++	-	-
Левоноргестрел	6	-	+++	+++	-	-
Дезогестрел	8	-	++	+	-	-
Гестоден	9	-	++	+	-	-
Норгестимат + этинилэстра- диол	6		++	+		
Диеногест + этинилэстра- диол	4 4		+		++	
Дроспиренон						

Примечания: «-» - отсутствие активности; «±» - слабая активность; «+» - умеренная активность; «+++» - сильная активность; «++++» - очень сильная активность.

Протективное воздействие на эндометрий заключается в снижении митотической активности в клетках эндометрия, а также в повышении активности 17ОН стероиддегидрогеназы, преобразующей эстрадиол в менее активный эстрон. Антиандрогенная активность обусловлена несколькими механизмами:

- блокированием выработки гонадотропинов гипофизом;
- прямым блокированием андрогенных рецепторов;
- ингибированием активности 5α-редуктазы.

Прогестерон и его аналоги (медроксипрогестерон) повышают концентрацию ЛПНП, практически не влияя на концентрацию ЛПВП. Обладающие андрогенной активностью прогестины сильнее изменяют липидный профиль крови. Натуральный прогестерон повышает базальную концентрацию инсулина и его секрецию в ответ на прием углеводов, но толерантность к глюкозе обычно не меняет. В то же время длительный прием более активных препаратов, например норгестрела, может снижать толерантность к глюкозе.

Фармакокинетика

В клинической практике используются препараты как для приема внутрь, так и для парентерального применения (внутримышечного, интравагинального, трансдермального).

При приеме гестагенов внутрь в ЖКТ происходит частичное мета-болизирование гестагенов под влиянием редуктазы и дегидрогеназы, далее гестагены метаболизируются в печени. Экскретируются метаболиты с мочой и в небольшой доле с калом. Как и для эстрогенов, для гестагенов описана энтерогепатическая рециркуляция.

Натуральный прогестерон в значительной степени подвержен ферментативному расщеплению под воздействием кишечных ферментов, а также отличается плохой всасываемостью из ЖКТ. Именно поэтому были разработаны микроинионизированные формы прогестерона.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

В крови прогестерон связывается с альбумином (около 80%), а также глюкокортикоидсвязывающим глобулином (около 18%), в свободной форме циркулирует около 2-3% гормона. Прогестины преимущественно переносятся альбумином и БСПС. За счет связывания с БСПС ряд прогестинов может вытеснять тестостерон, что частично обуславливает их андрогенную активность.

Показания

Гестагены применяют для контрацепции, преимущественно в составе КОК, для заместительной гормональной терапии, в комплексном лечении дисфункциональных маточных кровотечений и патологии эндометрия, эндометриоза, для коррекции проявлений гиперандроге-нии, а также в качестве противоопухолевых средств.

При назначении эстрогенов и гестагенов по типу обратной отрицательной связи угнетается продукция ФСГ и ЛГ передней доли гипофиза. Соответственно, замедляется рост фолликулов яичников и предупреждается овуляция. Кроме того, под влиянием гестагенов повышается вязкость слизи в канале шейки матки, замедляется продвижение яйцеклетки по маточным трубам, нарушается имплантация. Различают следующие контрацептивные препараты:

- 1 - эстроген-гестагенные препараты;
- 2 - гестагенные препараты;
- 3 - посткоитальные контрацептивные средства.

Пролонгированным действием обладают инъекционные препараты медроксипрогестерона ацетата (150 мг вводят внутримышечно, контрацептивный эффект сохраняется в течение 3 мес), подкожные имплантаты левоноргестрела (продолжительность действия - до 5 лет). Также разработана внутриматочная гормонвысвобождающая система, объединяющая свойства внутриматочной и гормональной (левоноргестрел) контрацепции.

При заместительной гормональной терапии в постменопаузе геста-гены добавляют к натуральным эстрогенам женщинам с интактной маткой для достижения протективного действия на эндометрий. Гестагены при заместительной гормональной терапии назначают в циклическом (в течение последних 10-12 дней цикла) или непрерывном (в течение всех 28 дней) режиме. Выбор препарата для заместительной гормональной терапии осуществляют с учетом типа гестагена, длительности постменопаузы и желания женщины иметь или не иметь менструальноподобную реакцию.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

С прогестагенным и антипролиферативным эффектом гестагенов связано их использование для лечения симптомов эндометриоза и профилактики его рецидивов. С этой же целью назначают гестагены в комплексе лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Гестагены с антиандрогенными свойствами назначают в составе КОК пациенткам, страдающим андрогензависимыми состояниями (акне, гирсутизмом, себореей, андрогенной алопецией).

Противопоказания

Гестагены противопоказаны при заболеваниях печени, при остром тромбозе, тромбозе или тромбоземии, при беременности (однако прогестерон можно применять у беременных при недостаточности желтого тела, угрозе прерывания беременности, с токолитической целью), при маточных кровотечениях неясного генеза, при повышенной чувствительности к гестагенам, при гормонально зависимых опухолях (злокачественных опухолях молочной железы, органов малого таза). Однако некоторые гестагены (медроксипрогестерона ацетат, мегестрол) используют в качестве паллиативной терапии при раке у определенного контингента больных. При ряде заболеваний (таких как бронхиальная астма, тяжелая АГ и сердечная недостаточность, эпилепсия, мигрень) перед назначением гестагенов следует тщательно оценить соотношение пользы и риска. Не рекомендуют назначать гестагены при тяжелых формах СД, особенно при развитии микро- и макроангиопатий.

Побочные эффекты

Основная проблема при использовании гестагенов, в том числе в виде мини-пили, это прорывные маточные кровотечения и мажущие кровянистые выделения. Гестагены могут нарушать толерантность к глюкозе у женщин, уже имеющих нарушения углеводного обмена и/или наследственную предрасположенность к ним. Реже при использовании гестагенов наблюдают галакторею, кожную сыпь, депрессии. Развитие депрессий связывают с изменением метаболизма триптофана под влиянием гестагенов. Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия При почечной недостаточности гестагены могут дополнительно увеличить задержку жидкости. При назначении высоких доз медроксипрогестерона ацетата возможно развитие симптомов гиперкортицизма (лунообразное лицо, увеличение массы тела). Использование имплантатов левоноргестрела может привести к возникновению головной боли (у 24% женщин), изменению настроения (у 16%), увеличению яичников и развитию кист (у 10%).

3.8. ПРЕПАРАТЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВЫЙ ОБМЕН И КОСТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

ЛС, которые обсуждаются в этой главе, главным образом применяются для лечения патологии костной ткани, ОЩЖ и нарушений со стороны продукции и метаболизма D-гормона. Препараты, влияющие на костный обмен [бисфосфонаты, антитела к рецептору-активатору ядерного фактора NF-κB (RANKL - Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand), терипаратид в комбинации с препаратами кальция и витамина D], применяются для патогенетического лечения остеопороза. Препараты кальция и витамина D повсеместно используются при алиментарном дефиците этих веществ. Кроме того, препараты витамина D, кальция, фосфора и фосфатбиндеры используют при различных нарушениях фосфорно-кальциевого обмена: при гипопаратиреозе, остеомалации и других формах гипокальциемии, гипофосфатемии, почечной недостаточности. Для лечения вторичного и в некоторых случаях ПГПТ применяются агонисты кальциевых рецепторов.

Препараты витамина D

Термин «витамин D» объединяет две природные формы витамина D: D₂ эргокальциферол и D₃ колекальциферол, активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфакальцидол) и селективный активатор рецептора витамина D - парикальцитол. Структурные аналоги витамина D₂ (дигидротрахистерол) в настоящее время не используются.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Механизм действия и фармакологические эффекты

Нативные препараты витамина D (эргокальциферол и колекальциферол) претерпевают два превращения (гидроксирование в положении 25 в печени и в положении 1 главным образом в почках) до образования D-гормона. Эти препараты накапливаются в организме в биологически неактивной форме и превращаются в 1,25(OH)₂D₃-гормон по мере необходимости, поэтому их можно принимать в интермит-тирующем режиме. Активные метаболиты витамина D и их аналоги уже гидроксированы в положении 1 (альфакальцидол) или в положении 25 и 1 (кальцитриол), поэтому обладают значительно большей биологической активностью. Кальцитриол [1α, 25(OH)₂D₃, или D-гормон] связывается с рецепторами к D-гормону.

Активация витамин D-рецепторов в органах-мишенях обуславливает следующие эффекты:

- усиление всасывания кальция из кишечника;
- нормализацию процессов костного ремоделирования - косте-образования и высвобождения кальция из костей в ходе костного разрушения;
- подавление секреции ПТГ;
- улучшение нервно-мышечной проводимости и сократимости двигательных мышц, а также координации движений.

Нативные витамины D₂ и D₃ всасываются из верхнего отдела тонкой кишки, поступая в составе хиломикронов в его лимфатическую систему, печень и далее в кровеносное русло. Их максимальная концентрация в сыворотке крови отмечается в среднем через 12 ч и возвращается к исходному уровню через 72 ч.

Кальцитриол быстро всасывается из тонкого отдела кишечника. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови наблюдается через 2-6 ч и существенно снижается через 4-8 ч. Период полувыведения составляет 3-6 ч. При повторном приеме равновесные концентрации достигаются в пределах 7 сут. В отличие от природного витамина D₃, кальцитриол не требует превращения в активную форму и уже через 2-6 ч вызывает повышение кишечной абсорбции кальция.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Альфакальцидол, как и кальцитриол, быстро всасывается из ЖКТ. Время достижения максимальной концентрации в сыворотке крови - 8-18 ч. В печени при участии фермента 25-гидроксилазы происходит быстрая биотрансформация альфакальцидола в активный метаболит витамина D₃ - кальцитриол, меньшая же часть препарата тем же ферментом метаболизируется непосредственно в костях.

Высоким сродством к рецептору витамина D обладает **парикаль-цитол**. Изменения в строении молекулы парикальцитола приводят к тому, что он селективно связывается только с определенными рецепторами к витамину D, причем с разной степенью аффинности.

Другим преимуществом селективной активации рецепторов к витамину D является широкое терапевтическое окно (то

есть большой интервал безопасных доз) парикальцитола. Для одинакового повышения уровня Са в сыворотке требуется доза парикальцитола, в 10 раз большая, чем доза кальцитриола. Парикальцитол в меньшей степени повышает уровень фосфора по сравнению с кальцитриолом.

Показания

Нативные препараты витамина D
Нативные препараты витамина D длительное время используют для лечения дефицита витамина D, профилактики и в комбинированном лечении различных форм остеопороза, а также остеомалации. Недостаточное поступление и усвоение пищевого кальция и дефицит витамина D способствуют развитию ВГПТ, повышению продукции ПТГ, что ведет к ускорению потери костной массы.

Для профилактики дефицита витамина D рекомендуется потреблять не менее 800 МЕ/сут, максимально безопасной ежедневной дозой считается 10 тыс. МЕ. В ряде случаев в комбинации с витамином D назначают препараты кальция в дозе 500-1000 мг/сут.

Рекомендуемый уровень витамина D в сыворотке крови - 30 нг/мл. При установленном дефиците витамина D (уровне витамина D менее 20 нг/мл) рекомендуются лечебные дозы колекальциферола 400 тыс. МЕ по определенной схеме: например, по 50 тыс. МЕ 1 раз в неделю в течение 8 нед. При содержании витамина D 21-30 нг/мл обычно достаточно 200 тыс. МЕ, то есть 50 тыс. МЕ 1 раз в неделю в течение 4 нед. Затем пациентам назначают поддерживающую терапию. В РФ используют две жидкие формы колекальциферола: Аквадетрим* 500 МЕ в одной капле и Вигантол* 500 МЕ в одной капле.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Активные метаболиты витамина D

Альфакальцидол лучше использовать у пациентов с заболеваниями почек, в том числе у лиц пожилого возраста со сниженной функцией почек (СКФ менее 60 мл/мин). При значимой патологии печени (циррозе) оптимально применение кальцитриола. Кальцитриол активизирует абсорбцию кальция в течение первых нескольких часов, однако из-за короткого периода полувыведения его назначают 2-3 раза в сутки. Альфакальцидол начинает действовать медленнее, однако его действие продолжительнее, что позволяет применять препарат 1-2 раза в сутки. Использование активных метаболитов витамина D (кальцитриола и альфакальцидола) ограничено риском гиперкальциемии и гиперкальциурии. В связи с этим назначение данных препаратов резервировано только для определенных категорий пациентов, в первую очередь для лечения гипокальциемий различной этиологии.

Минимальные дозы активных метаболитов (0,25-0,5 мкг) назначают пациентам с терминальной почечной недостаточностью, дозу корректируют в зависимости от уровня кальция, фосфора, СахР производства в сыворотке крови. У пациентов с мальабсорбцией или получающих препараты, изменяющие активность витамина D, стартовая доза альфакальцидола 1 мкг 1 раз в сутки или кальцитриола 0,5 мкг в два приема с контролем за содержанием кальция, фосфора, креатинина, а также контролем кальциурии, с коррекцией дозы препаратов.

При остеомалации, гипопаратиреозе, резистентности к витамину D и других формах гипокальциемии возможно значительное увеличение дозы активных метаболитов (до 2-4 мкг) в сочетании с препаратами кальция.

Селективные активаторы витамина D-рецепторов

Парикальцитол (Земплар*) был разработан для лечения ВГПТ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Парикальцитол выпускается в виде капсул по 1, 2 и 4 мкг и раствора 2, 5 и 10 мкг в 1 мл для внутривенного введения в ходе диализа.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

По данным сравнительного исследования, парикальцитол снижает ПТГ быстрее, чем кальцитриол, при этом гиперкальциемия развивается реже, большее число больных демонстрировали стабильный уровень ПТГ. В дальнейшем было показано, что парикальцитол может обеспечить длительный стабильный контроль за секрецией ПТГ у больных со средним и тяжелым ВГПТ, резистентным к лечению кальцитриолом. Рекомендуется при резистентности к кальцитриолу у больных со среднетяжелым и тяжелым ВГПТ на фоне ХПН переходить на терапию парикальцитолом в дозе 3-4 мкг/диализ при ПТГ более 800 пг/мл и в дозе 1,5-3,0 мкг/диализ при ПТГ 600-800 пг/мл. Парикальцитол выгодно отличается от кальцитриола и альфакальци-дола по уровню индуцируемой кальциурии.

Противопоказания

Противопоказаниями к терапии препаратами витамина D считают индивидуальную гиперчувствительность к ним, а также гиперкальциемию, гиперфосфатемию (за исключением случаев гипопаратиреоза) и гипермагниемию.

Побочные эффекты

В связи с широтой терапевтического действия препараты нативных витаминов D₂ и D₃ относят к числу хорошо переносимых и безопасных ЛС с широким терапевтическим диапазоном, что дает возможность применять эти препараты в больших дозах (не рекомендуется 300 или 500 тыс. МЕ за один прием).

При применении активных метаболитов витамина D и их аналогов примерно у 0,5-2,0% пациентов возможно развитие ряда побочных эффектов, чаще гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что вызвано усилением кишечной абсорбции кальция и фосфора. Оба эти эффекта проявляются недомоганием, слабостью, сонливостью, головными болями, тошнотой, сухостью во рту, запором или диареей, дискомфортом в эпигастральной области, болями в мышцах и суставах, кожным зудом, сердцебиениями.

Взаимодействия

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

В связи с повышенным риском развития гиперкальциемии на фоне препаратов витамина D у больных, получающих сердечные гликози-ды, увеличивается риск сердечных аритмий. В таких случаях необходим контроль за уровнем кальция в крови.

Противосудорожные ЛС (барбитураты, феноитин), а также другие ЛС, повышающие активность печеночных ферментов, способны ослаблять действие препаратов витамина D, поэтому может возникать необходимость увеличения их дозировки. Риск развития гиперкаль-циемии повышается у пациентов, получающих одновременно с активными метаболитами витамина D препараты кальция или тиазидные диуретики, что требует индивидуального подбора дозировки ЛС.

Препараты кальция

ЛС, содержащие соли кальция, в течение многих десятилетий широко используются в медицине. Различают три группы ЛС, содержащих соли кальция. Это монокомпонентные препараты различных солей кальция, двухкомпонентные формы, включающие наряду с солями кальция разные дозировки витамина D (либо витамина С), а также препараты с

минеральными и витаминными добавками, многие из которых содержат кальций. Как правило, последнюю группу ЛС не используют для коррекции гипокальциемических состояний из-за низкого содержания кальция.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Кальций играет ключевую роль в ряде функций организма человека:

- делении и дифференцировке клеток;
- высвобождении медиатора из окончаний эфферентных нервов в синаптическую щель и проведении нервных импульсов;
- цикле «сокращение-расслабление» гладкой и поперечно-полосатой мускулатуры;
- деятельности нейросекреторных органов;
- процессе свертывания крови;
- трансмембранных ионных реакциях с участием селективных кальциевых каналов;

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- регуляции проницаемости клеточных мембран и активности многих ферментов и других белковых, а также небелковых биологически активных веществ.

Участие кальция в столь разнообразных процессах объясняется его универсальной функцией в качестве вторичного посредника, осуществляющего передачу и реализацию биологического сигнала в клетках разных типов.

Кальций всасывается и в тонкой, и в толстой кишке с помощью двух механизмов: активной абсорбции (90%) и пассивной диффузии (10%). Всасывание зависит от pH желудочного сока. Блокаторы H₂-рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, могут оказывать

негативное влияние на всасывание кальция. Процесс всасывания зависит также от соотношения в пище кальция и фосфора, кальция и жиров. При большом содержании фосфора и жиров образуются нерастворимые соединения кальция, которые плохо всасываются. У лиц пожилого возраста с пониженной желудочной секрецией всасывание кальция карбоната снижается, а лактата кальция - не меняется. Основным биорегулятором всасывания кальция считают витамин D (D-гормон), повышающий всасывание кальция из ЖКТ.

Депонируется кальций в костной ткани. Физиологической активностью обладает ионизированный кальций. Сдвиг pH плазмы в щелочную сторону уменьшает количество ионизированной формы, а сдвиг в кислую - увеличивает.

Депонирование и мобилизация кальция из депо регулируются гормонами щитовидной (кальцитонин) и паращитовидных (ПТГ) желез.

Одна часть кальция выводится почками с мочой, другая экскретируется в кишечник с желчью и панкреатическим секретом.

Показания

Препараты кальция используют для профилактики и лечения гипо-кальциемических состояний, а также в комплексной терапии остеопороза. Для этих целей применяют моно- (кальций) и двухкомпонентные (кальций + витамин D₃) ЛС с высоким содержанием кальция.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Среди широко применяемых солей кальция наименьшее количество кальция в 1 г соли содержится в кальция глюконате, наибольшее - в кальция карбонате.

При остро развившейся гипокальциемии, когда уровень общего кальция ниже 1,9 ммоль/л (7,6 мг%), требуются неотложные мероприятия с применением внутривенного введения препаратов кальция: внутривенное медленное (в течение 5 мин) введение 30-50 мл 10% раствора кальция глюконата.

В качестве поддерживающей терапии у пациентов с гипокальциемией любой этиологии, а также при алиментарной недостаточности кальция для профилактики остеопороза и в комбинации с препаратами для лечения остеопороза используют соли кальция для приема внутрь. Как правило, препараты кальция комбинируют с витамином D.

Противопоказания

Общие противопоказания к лечению препаратами кальция - гиперкальциемия. Препараты кальция, как правило, противопоказаны при гиперкальциурии, тяжелой почечной недостаточности, нефроуро-литиазе, нефрокальцинозе, индивидуальной непереносимости компонентов препарата. С высокой степенью осторожности препараты кальция применяют при склонности к тромбозам, распространенном атеросклерозе, фибрилляции желудочков, применении сердечных гликозидов, а также при аритмии, ИБС, выраженной гипертензии, в старческом возрасте. Больным со склонностью к образованию мочевого камней рекомендуют увеличить потребление жидкости.

Побочные эффекты

При приеме внутрь препаратов кальция возможны боли в подложечной области, изжога, нарушения стула. Подкожное или внутримышечное введение может вызвать некроз тканей и абсцесс. При слишком быстром внутривенном введении возможно появление металлического привкуса во рту, чувства жара, гиперемии лица, брадикардии, гипотонии и даже фибрилляции желудочков.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Чаше побочные эффекты, характерные для внутривенного и внутримышечного введения, возникают при использовании кальция хлорида и кальция глюконата.

Взаимодействия

В связи с небольшим, но все-таки существующим риском развития гиперкальциемии у больных, принимающих препараты сердечных гликозидов, может увеличиваться возможность появления сердечных аритмий. В таких случаях необходим контроль за уровнем кальция в крови. Тиазидные диуретики уменьшают экскрецию кальция с мочой, поэтому следует учитывать риск развития гиперкальциемии при одновременном назначении их с препаратами кальция.

Препараты кальция нельзя принимать одновременно с карбонатами, салицилатами, сульфатами, так как эти соединения образуют нерастворимые или труднорастворимые соли кальция.

Блокаторы H₂-рецепторов, тормозящие желудочную секрецию, могут оказывать негативное влияние на всасывание кальция.

Препараты кальция могут снижать эффект верапамила и атенолола.

Антипаратиреотические средства (кальцимитетики)

Для лечения различных форм гиперпаратиреоза и сопутствующей гиперкальциемии был создан агонист кальцийчувствительных рецепторов клеток ОЩЖ - цинакалцет. Кроме того, для пациентов, получающих терапию

программным гемодиализом, разработан кальцими-метик для внутривенного введения - этелкальцетид. Этот препарат применяется только во время гемодиализа и по ряду параметров даже превосходит цинакалцет, но в связи с существующим на сегодняшний день ограничением в узкой группе пациентов в настоящем руководстве препарат подробно не разбирается.

Фармакокинетика

Цинакалцет обладает кальцимиметическим действием, непосредственно снижающим уровень ПТГ, повышая чувствительность рецепторов к внеклеточному кальцию. Снижение ПТГ сопровождается снижением содержания кальция в сыворотке крови.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Снижение уровня ПТГ коррелирует с концентрацией цинакалцета. Вскоре после приема цинакалцета уровень ПТГ начинает понижаться,

при этом максимальное снижение происходит примерно через 2-6 ч после приема дозы препарата.

Абсолютная биодоступность цинакалцета при приеме натощак составляет около 20-25%. Прием вместе с пищей увеличивает биодоступность цинакалцета на 50-80%.

Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг 1 раз в сутки. Затем дозу повышают титрованием под контролем содержания ПТГ и кальция в крови. Максимальная доза, в зависимости от показаний и эффективности лечения, может составлять 180-360 мг/сут.

Показания и доказательная база эффективности

Показания к назначению цинакалцета

ВГПТ у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе. Цинакалцет можно также назначать в составе комбинированной терапии, включающей препараты, связывающие фосфаты, и/или витамин D.

Гиперкальциемия, вызванная следующими заболеваниями:

◊ карциномой паращитовидных желез;

◊ ПГПт, если паратиреоидэктомия клинически неприемлема или противопоказана.

Эффективность цинакалцета у пациентов со вторичным гиперпаратиреозом на фоне хронической почечной недостаточности

В ходе клинических исследований лечение цинакалцетом привело к статистически и клинически значимому улучшению всех метаболических исходов у пациентов с ВГПТ, получающих гемодиализ. Влияние лечения цинакалцетом на концентрацию интактного ПТГ можно ожидать уже через первые 2 нед применения препарата. При применении перитонеального диализа лечение цинакалцетом было также эффективно для снижения уровня интактного ПТГ (менее 250 пг/мл) у 38% пациентов.

После объединенного анализа результатов трех основных исследований цинакалцет уменьшил значения сывороточного СахР на 17% во время фазы оценки эффективности по сравнению с преимущественным отсутствием изменений в группе плацебо. Важно отметить, что наибольшая эффективность была показана у пациентов с тяжелым ВГПТ (более 800 пг/мл), которым была рекомендована паратирео-идэктомия, у пациентов, которым были противопоказаны стеролы витамина D в связи с повышенным уровнем кальция и/или фосфора, и у пациентов, не получающих витамин D.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Эффективность при карциноме паращитовидных желез и первичном гиперпаратиреозе

В ходе основного исследования 46 пациентов (29 пациентов с диагнозом «карцинома паращитовидных желез» и 17 - с ПГПТ, у которых паратиреоидэктомия не дала результатов или противопоказана)

получали цинакалцет до 3 лет (в среднем 328 дней для пациентов с карциномой паращитовидной железы и 347 - для пациентов с ПГПТ).

У пациентов с карциномой паращитовидных желез средняя концентрация кальция снижалась с 14,1 до 12,4 мг/дл, в то время как у пациентов с ПГПТ концентрация кальция в сыворотке крови снижалась с 12,7 до 10,4 мг/дл. У 62% пациентов с карциномой паращитовидных желез и 88% - с ПГПТ достигнуто снижение концентрации кальция в сыворотке более чем на 1 мг/дл.

Противопоказания и ограничения при применении цинакалцета

Противопоказания: детский и подростковый возраст до 18 лет, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Цинакалцет не следует применять при концентрации кальция в сыворотке крови (с поправкой на альбумин) ниже минимального предела нормального диапазона. Поскольку цинакалцет понижает концентрацию кальция в сыворотке крови, необходимо проводить тщательный мониторинг пациентов в отношении развития гипокаль-циемии.

В случае гипокальциемии для повышения уровня кальция в сыворотке крови можно использовать кальцийсодержащие препараты, витамин D и/или провести коррекцию концентрации кальция в растворе при диализе.

С осторожностью и под тщательным контролем функции печени следует применять цинакалцет у пациентов с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени (по шкале Чайлда-Пью), так как в таких случаях концентрация цинакалцета в плазме крови может быть в 2-4 раза выше.

При хроническом подавлении концентрации ПТГ ниже уровня, составляющего приблизительно 1,5% верхней границы нормы по результатам анализа интактного ПТГ, может развиваться адинамическая болезнь кости, что требует прекращения терапии цинакалцетом.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Нежелательные явления

Очень часто тошнота, рвота; часто анорексия, головокружение, миалгия, снижение уровня тестостерона, сыпь, астения, гипокаль-циемия; иногда диспепсия, диарея, парестезии, судороги, реакции гиперчувствительности; у пациентов с сердечной недостаточностью регистрировались отдельные идиосинкразические случаи снижения АД и/или ухудшения течения сердечной недостаточности.

Взаимодействия

Цинакалцет частично метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременный прием кетоконазола (сильный ингибитор CYP3A4) в дозе 200 мг 2 раза в сутки приводит к повышению концентрации цинакалцета в плазме примерно в 2 раза. При необходимости одно-

временного приема мощных ингибиторов (например, кетоконазо-ла, итраконазола, телитромицина, вориконазола, ритонавира) или индукторов CYP3A4 (например, рифампицина) может потребоваться коррекция дозы цинакалцета. Цинакалцет является мощным ингибитором CYP2D6. Сочетанное применение цинакалцета и препаратов с узким терапевтическим диапазоном и/или вариабельной фармакокинетикой, метаболизиру-ющихся изоферментом CYP2D6

(например, флекаинид*, пропафе-нон, метопролол, дезипрамин, нортриптилин, кломипрамин), может потребовать коррекции дозы этих препаратов.

Препараты фосфора и фосфатбиндеры

В норме человек получает фосфор с пищей. Больше всего фосфора содержится в сухих дрожжах - 1290 мг на 100 г продукта, на втором месте молочные продукты, затем морепродукты. Лучше всего фосфор (90%) усваивается из молочных продуктов и хуже (20%) - из растительных. Обмен фосфора осуществляется при взаимодействии активной формы витамина D (D-гормона), фактора роста фибробластов 23 и опосредованно ПТГ. D-гормон повышает всасывание фосфора из кишечника, ПТГ повышает высвобождение фосфора из костной ткани при ее резорбции, а фактор роста фибробластов 23, напротив, усиливает выведение фосфора с мочой и переводит D-гормон в неактивную форму, тем самым уменьшая всасывание фосфора из кишечника.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Низкое содержание фосфора встречается достаточно редко: при генетически обусловленных фосфопенических формах остеомалации, а также в случае эктопической секреции опухолью фактора роста фибробластов 23.

Для компенсаций нарушений фосфорного обмена при гипофос-фатемии в ряде случаев используются препараты фосфора [внутривенно натрия фосфат или калия фосфат при уровне фосфора менее 0,8 ммоль/л в дозе от 0,08 ммоль/кг (2,5 мг/кг) до 0,16 ммоль/кг (5 мг/кг) в течение 6 ч или в таблетках по 1000-2000 мг (3264 ммоль/л) фосфора в сутки], активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол в высоких дозах).

Взаимодействия

При приеме препаратов фосфора следует помнить, что увеличение его количества со съеденной пищей ощутимо затрудняет всасывание магния. Если в суточном рационе кальция будет больше, чем фосфора, то биодоступность фосфора уменьшается. Всасывание фосфора улучшается, если употреблять его одновременно с витаминами A, D, F.

Фосфатбиндеры

При серьезных нарушениях функций почек может наблюдаться гиперфосфатемия.

Пациентам на гемодиализе показано соблюдение гипофосфатной диеты, что не всегда удается. Кроме того, при соблюдении гипофос-фатной диеты в связи с ограничением потребления белка наблюдаются недостаточное потребление калорий, гипоальбуминемия, что связано с увеличением заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. В связи с этим становится актуальным применение фосфатбиндеров.

Фосфатбиндеры (препараты, связывающие фосфор и понижающие его содержание в крови) бывают нескольких видов:

- содержащие алюминий;
- на основе кальция (карбонат, глюконат или ацетат);
- не содержащие кальций (севеламер).

Препараты, содержащие алюминий

Эффективными фосфатбиндерами являются препараты, содержащие алюминий, однако существует опасность развития алюминиевой интоксикации с микроцитарной анемией, остеомалацией и поражением ЦНС. В связи с этим вопрос о назначении данных препаратов остается спорным. В настоящее время их назначают короткими курсами (1-2 мес 2 раза в год) для коррекции уровня фосфора.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Препараты на основе кальция

Фосфатбиндеры на основе кальция эффективно снижают уровень фосфора и ПТГ, но при этом увеличивается риск гиперкальциемии и кальцифилаксии, так как 20-30% принятого кальция поступает в кровоток. Самыми популярными из фосфатбиндеров, содержащих соли кальция, являются кальция карбонат и кальция ацетат. Однако терапия кальция карбонатом в больших дозах (5,5-6,0 г/сут) связана с гиперкальциемией у 20% пациентов. При сравнении ацетата кальция с кальция карбонатом гиперкальциемия встречается реже. В связи с потенциальным риском сердечно-сосудистой кальцификации рекомендуется применение 1-2 г элементного кальция в сутки.

Препараты, не содержащие кальций и алюминий

Фосфатбиндеры, не содержащие кальций, эффективно понижают уровень фосфора в сыворотке, на определенное время могут остановить увеличение уровня ПТГ, но прямо не влияют на уровень ПТГ. Севеламер хорошо переносится пациентами, значительно замедляет прогрессию сосудистой кальцификации. Для усиления подавления уровня ПТГ препарат может эффективно использоваться в комбинации с препаратами кальция и витамина D. При приеме севеламера увеличивается риск развития метаболического ацидоза в связи с уменьшением уровня бикарбоната в сыворотке.

Препараты для лечения остеопороза

Препараты для лечения остеопороза вмешиваются в костное ремо-делирование и опосредованно могут влиять на фосфорно-кальциевый

обмен. В настоящее время для лечения остеопороза в РФ применяются следующие ЛС: азотсодержащие бисфосфонаты [алендрон-овая, ризедроновая и золедроновая кислоты], деносумаб, терипаратид; ранее широко применявшийся стронция ранелат в настоящее время не используется из-за повышения риска инфарктов миокарда и тромбозов.

В зависимости от преимущественного влияния на процессы костного ремоделирования выделяют препараты с анаболическим действием на кость (преимущественно стимулируют костеобразование) - тери-паратид или антирезорбтивным эффектом (преимущественно подавляют костное разрушение) - деносумаб, бисфосфонаты.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Препараты паратиреоидного гормона

Основной точкой приложения для реализации эффекта терипара-тида является остеобласт. На фоне лечения терипаратидом костный обмен повышается с преобладанием костеобразования, то есть сначала повышаются маркеры костеобразования (на 150-200% N-концевой пропептид коллагена 1-го типа) и только потом (с формированием терапевтического окна для анаболического эффекта) - маркеры костного разрушения (на 58% для N-телопептида в моче).

По результатам рандомизированных контролируемых исследований, риск возникновения новых переломов тел позвонков у пациентов, получавших терипаратид, был снижен на 65% по сравнению с плацебо при оценке методом полуколичественной рентгеномор-фометрии и на 84% - при количественной рентгеноморфометрии. Риск внепозвоночных переломов был снижен на 53% по сравнению с плацебо. Лечение терипаратидом позволило уменьшить риск тяжелых переломов позвонков на 90%. Риск переломов позвонков статистически значимо снижался независимо от наличия предшествующих переломов и степени их тяжести. Эффективность терапии не зависела от возраста, снижения МПК и количества предшествующих переломов.

Анаболическое действие терипаратида отражалось в дозозави-симом увеличении преимущественно маркеров

костеобразования, а также в меньшей степени маркеров костной резорбции. По результатам исследования было выявлено повышение МПК позвонков на 10-14%, повышение МПК шейки бедра на 3-5% за 18 мес терапии. Положительная динамика МПК (минимум + 3%) наблюдалась у 91% женщин, получавших терипаратид. Эффективность препарата в отношении снижения риска переломов не зависела от исходного уровня маркеров костного обмена. **Терипаратид** выпускается в стеклянном картридже, который укреплен в одноразовую ручку, рассчитанную для введения 28 доз. Подкожные инъекции в дозе 20 мкг пациент проводит самостоятельно 1 раз в сутки ежедневно. Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Особенностью лечения терипаратидом является проведение одного курса лечения в течение жизни длительностью до 24 мес максимально.

На основании полученных в исследованиях данных предполагается перед назначением препарата определить уровень общего кальция в сыворотке, общей щелочной фосфатазы в сыворотке, 25-гидроксивитамина D, ПТГ, клиренс креатинина.

Безопасность применения терипаратида

Наиболее частыми побочными эффектами (менее чем у 10% пациентов) были головокружение (ортостатическая гипотензия, которая обычно не требовала прерывания лечения, случалась при введении первых доз терипаратида, особенно при выполнении инъекции в положении пациента лежа) и судороги в ногах. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% пациентов группы контроля после инъекции, 11% - у пациентов на терапии терипаратида-дом. Транзиторная гиперкальциемия встречалась обычно в первые 6 мес лечения терипаратидом. Аллергические реакции встречались редко.

Применение терипаратида у пациентов с умеренным снижением СКФ (3049 мл/мин) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, но это не сочеталось с увеличением риска развития подагры, артралгией или камнеобразованием в почках.

Противопоказания

Гиперкальциемия, болезнь Педжета, необъяснимое повышение щелочной фосфатазы, остеогенная саркома, незакрытые зоны роста, облучение скелета в анамнезе, беременность или кормление грудью, рак кости или метастазы рака в кости, аллергическая реакция на тери-паратид или компоненты растворителя.

Взаимодействия

Клинически значимого взаимодействия с гидрохлоротиазидом, фуросемидом, дигоксином, атенололом, а также препаратами с замедленным высвобождением - дилтиаземом, нифедипином, фелодипином, нисолдипином* не отмечалось.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Антитела к лиганду рецептора активатора ядерного фактора kB

Деносумаб - человеческое моноклональное антитело к RANKL. Препарат обладает высоким сродством к RANKL и высокой специфичностью, то есть не связывается с родственными молекулами.

Деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток, не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Эффективность деносумаба для предупреждения низкотравматичных переломов у женщин в постменопаузе доказана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 7868 женщин 60-90 лет (средний возраст - 72 года) с постменопаузальным остеопорозом. Пациентки получали лечение деносумабом в дозе 60 мг подкожно или плацебо в течение 36 мес, все женщины дополнительно получали кальций и витамин D.

За 3 года лечения деносумабом наблюдалось снижение риска морфометрических переломов позвонков на 68%, переломов бедра - на 40% и на 20% снизился риск внепозвоночных переломов.

К настоящему времени эффективность лечения деносумабом доказана при десятилетнем лечении, МПК и прочность кости повышаются, а риск переломов снижается в костях как с преимущественным содержанием трабекулярной, так и кортикальной костной ткани. Благодаря системному распределению деносумаб оказывает лучшие эффекты для прибавки МПК в кортикальной кости по сравнению с бисфосфонатами.

Деносумаб выпускается в оригинальной упаковке-шприце в предварительно заполненных шприцах по 1 мл - 60 мг для подкожных инъекций 1 раз в 6 мес.

Безопасность применения деносумаба

В ходе применения деносумаба для лечения постменопаузального остеопороза были выявлены следующие нежелательные явления:

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

- иногда экзема (включая дерматиты аллергические, атопические, контактные), целлюлит, дивертикулит, отогенные инфекции;
- редко остеонекроз челюсти, гипокальциемия (в основном у пациентов с почечной недостаточностью);
- очень редко атипичный перелом бедренной кости.

Деносумаб не рекомендован к применению у детей, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата, у пациентов пожилого возраста и у пациентов с почечной недостаточностью не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Противопоказания

Гипокальциемия, детский и подростковый возраст до 18 лет, наследственная непереносимость фруктозы, беременность, период лактации, повышенная чувствительность к деносумабу или любому из компонентов препарата.

Взаимодействия

Деносумаб не оказывает влияния на фармакокинетические показатели препаратов, метаболизирующихся системой CYP3A4. Другие взаимодействия не описаны.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты способны активно связываться с кристаллами гидроксиапатита костной ткани, но при этом последнее поколение препаратов - аминокислотные бисфосфонаты не нарушают минерализации кости.

Механизм действия и фармакологические эффекты

Механизм действия бисфосфонатов основан на том, что они тормозят резорбтивную активность остеокластов.

Аминобисфосфонаты ингибируют фарнезилпирофосфатазу и другие этапы метаболизма мевалоната, что приводит к снижению резорбтивной активности остеокласта, нарушению его цитоскелета и стимулирует апоптоз остеокласта. Присутствие атома азота в боковой цепи молекулы бисфосфоната существенно повышает антирезорбтивные способности этих ЛС.

Бисфосфонаты плохо всасываются из ЖКТ, абсорбция при приеме пищи уменьшается, поэтому таблетированные бисфосфонаты следует принимать натощак минимум за 30 мин до еды, запивая питьевой водой (один стакан). Достаточно часто используют внутривенные бисфосфонаты, которые не оказывают влияния на верхние отделы ЖКТ. Выведение бисфосфонатов осуществляется в две фазы: первая - быстрая (обычно несколько часов) и вторая - медленная (несколько лет). Вторая фаза выведения связана с медленным высвобождением бисфосфонатов из костей. Бисфосфонаты не метаболизируются, поэтому выводятся с мочой практически в неизмененном виде.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Крупные плацебо-контролируемые исследования показали, что все современные бисфосфонаты эффективны для предупреждения переломов тел позвонков, переломов бедра и других внепозвоночных переломов, повышения МПК и снижения маркеров костного разрушения у женщин в постменопаузе.

Средняя продолжительность лечения - 3-5 лет, есть данные о 10-летнем непрерывном применении алендроновой кислоты.

Бисфосфонаты длительно остаются в костной ткани, их период полувыведения может достигать 10 лет, поэтому возможно интермит-тирующее применение этих препаратов с перерывами после 3, 5 лет лечения.

Помимо постменопаузального остеопороза, бисфосфонаты с успехом применяют при ювенильном, глюкокортикоидном и иммобилиза-ционном остеопорозе, а также при остеопорозе у мужчин.

Бисфосфонаты считают ЛС выбора для лечения болезни Педжета костей (деформирующего остеита), а также гиперкальциемии опухолевого генеза. Как правило, при болезни Педжета применяют алендроновую и золедроновую кислоты. При гиперкальциемии опухолевого генеза обычно рекомендуют ибандоновую и золедроновую кислоты в больших дозах. Бисфосфонаты могут использоваться и при гиперкальциемии иной этиологии (например, при гиперпаратиреозе).

Побочные эффекты

Бисфосфонаты в большинстве случаев хорошо переносятся, побочные эффекты редко заставляют отказаться от терапии. Основной проблемой при приеме внутрь считают нарушения со стороны ЖКТ: прежде всего, боли в эпигастральной области (за счет эзофагита, обострения гастрита или язвенной болезни), реже запор, диарею, метеоризм и дисфагию.

При внутривенном введении бисфосфонатов возможны повышение температуры тела, иногда гриппоподобный синдром (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах). В большинстве случаев специфического лечения при подобном состоянии не требуется, поскольку симптомы исчезают в течение первых суток.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Могут возникать различные дерматологические реакции (сыпь, эритема). Очень редко развиваются побочные эффекты со стороны органа зрения (боль, нарушения зрения, конъюнктивиты, увеиты, склериты).

В постмаркетинговых исследованиях обсуждается связь применения бисфосфонатов с развитием остеонекроза челюсти и атипичных переломов. Однако эти нежелательные явления очень редки.

Противопоказания

Бисфосфонаты противопоказаны пациентам с гипокальциемией, выраженными нарушениями функций почек (СКФ менее 35 мл/мин), повышенной чувствительностью к бисфосфонатам, в период беременности и лактации. Для таблетированных форм бисфосфонатов противопоказанием являются активные эрозивно-язвенные процессы в верхних отделах ЖКТ.

Взаимодействия

После приема таблетированных форм бисфосфонатов рекомендуют в течение 30 мин воздерживаться от приема других ЛС, особенно содержащих многовалентные катионы (препаратов кальция, антаци-дов и др.), чтобы избежать нарушения абсорбции бисфосфонатов.

Прием ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных средств на фоне терапии бисфосфонатами может сопровождаться увеличением риска развития побочных эффектов со стороны ЖКТ.

Блокаторы H₂-рецепторов за счет увеличения pH желудочного сока могут повышать биодоступность пероральных бисфосфонатов.

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении бисфос-фонатов с аминогликозидами, поскольку ЛС обеих групп понижают уровень кальция в сыворотке на длительное время.

Препарат стронция

Стронция ранелат - соль стронция - выпускается в саше по 2 г стронция для ежедневного приема. Оказывает действие, подобное высоким дозам кальция, встраивается в кристаллическую решетку гидроксиапатита, что делает кость тяжелее и плотнее. В рандомизированных клинических исследованиях доказана эффективность стронция ранелата для снижения риска переломов позвонков за

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

3 года на 41% и риска внепозвоночных переломов на 16%. При вторичном анализе данных в субпопуляции пациентов старше 74 лет с выраженным остеопорозом в шейке бедра (Т-критерий ниже или равен -3) препарат снижал риск переломов бедра на 36% (p=0,046).

По данным метаанализов рандомизированных клинических исследований (n=7400) и постмаркетинговых наблюдений выявлено, что риски от применения стронция ранелата для лечения остеопороза могут превосходить потенциальную пользу у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы и склонностью к тромбозам: так, препарат повышает риск инфаркта миокарда на 62%, тромбозов - на 50%. Ранее применение стронция ранелата было ограничено. Стронция ранелат может быть рекомендован только пациентам с тяжелым остеопорозом, которым ни один другой препарат не подходит, при условии, что на момент назначения стронция ранелата у пациентов нет сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе заболеваний периферических артерий, рисков тромбоза и тромбоэмболии, плохо контролируемой гипертензии. Лечение следует проводить при постоянном мониторинге состояния кожи и сердечно-сосудистых рисков. В настоящее время компания-разработчик оригинального препарата сняла его с производства.

Дозы всех препаратов для лечения остеопороза и показания к их применению сведены в табл. 3.31.

Таблица 3.31. Препараты для лечения остеопороза

Препарат	Доза и способ введения	Показание			
		постмено-паузальный остеопороз	остеопороз у мужчин	глюкокортикоидный остеопороз	профилактика остеопороза
Алендроновая кислота	Таблетка 70 мг 1 раз в неделю	+	+	+	+(35 мг 1 раз в неделю)
Ибандроновая кислота	Таблетка 150 мг 1 раз в мес. Раствор для внутривенной инфузии 3 мл 1 раз в 3 мес внутривенно	+	—	—	—
Ризедроновая кислота	35 мг 1 раз в неделю	+	+	—	—

Окончание табл. 3.31

Препарат	Доза и способ введения	Показание			
		постмено-паузальный остеопороз	остеопороз у мужчин	глюкокортикоидный остеопороз	профилактика остеопороза
Золедроновая кислота (Золедронат-Тева [®])	Раствор 5 мг в 100 мл 1 раз в год внутривенно	+	+	+	+(одна инфузия в 2 года)
Деносумаб	Раствор 60 мг в 1 мл подкожно 1 раз в 6 мес	+	+	—	—
Терипаратид	20 мкг подкожно ежедневно (шприц-ручка 250 мкг в 1 мл)	+	+	+	—

3.9. ПРЕПАРАТЫ, СНИЖАЮЩИЕ МАССУ ТЕЛА

О.Ю. Гурова, Н.В. Мазурина

Показанием к назначению фармакотерапии в целях снижения массы тела является: ИМТ > 30 кг/м² или ИМТ 27,0-29,9 кг/м² (в сочетании с наличием коморбидных состояний). Медикаментозные средства для лечения ожирения следует назначать только в сочетании с модификацией образа жизни. Препараты для снижения массы тела, зарегистрированные в РФ, представлены в табл. 3.32.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Таблица 3.32. Препараты для снижения массы тела

Препарат	Механизм действия	Доза	Основные нежелательные явления	Основные противопоказания
Орлистат	Ингибитор желудочно-кишечных липаз	120 мг 3 раза в сутки	Частый жидкий стул, маслянистые выделения из прямой кишки, императивные позывы к дефекации, недержание кала	Хроническая мальабсорбция, холестаз

Окончание табл. 3.32

Препарат	Механизм действия	Доза	Основные нежелательные явления	Основные противопоказания
Сибутрамин	Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина	10-15 мг 1 раз в сутки	Головные боли, бессонница, головокружение, состояние беспокойства, парестезии, изменения вкуса, тахикардия, повышение АД, гиперемия кожи с ощущением тепла	Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, ХСН, пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, неконтролируемая АГ, психические заболевания)
Лираглутид	Агонист ГПП-1	Начальная доза - 0,6 мг подкожно с	Тошнота, рвота, запоры, гипогликемии, диарея, головная боль, слабость, головокружение, боли в	Анамнез, отягощенный по медуллярному РЩЖ, МЭН-2, депрессия, суицидальное поведение

	увеличением 1 раз в неделю до 3 мг	животе, повышение уровня липазы	
--	------------------------------------	---------------------------------	--

Эффективность лечения оценивается через 3 мес. Если потеря массы тела у пациентов с ожирением и СД 2-го типа составила более 3% и у пациентов с ожирением без СД 2-го типа более 5% исходной массы тела - лечение необходимо продолжить.

Назначение фармакотерапии позволяет увеличить долю пациентов, достигающих клинически значимого результата. По данным мета-анализа плацебо-контролируемых исследований, прием орлистата увеличивает абсолютное число пациентов, снизивших массу тела на 5 и 10% исходной, на 21 и 12%, лечение сибутрамином - на 32 и 18% соответственно. У пациентов, получающих лираглутид, наиболее эффективной в отношении снижения массы тела является доза 3 мг, за год 63% пациентов добились снижения массы тела более чем на 5%, 26% пациентов - более чем на 10%.

Орлистат оказывает ингибирующее действие на желудочно-кишечные липазы, которые участвуют в гидролизе триглицеридов и необходимы для всасывания жиров из ЖКТ. В результате приема препарата около 30% триглицеридов не всасываются из тонкой кишки. При этом орлистат не оказывает негативного влияния на другие ферменты (амилазу, трипсин, химотрипсин и фосфолипазы). После отмены фармакологическое действие препарата быстро прекращается, а активность липазы восстанавливается. Уменьшая всасывание жиров пищи, орлистат снижает поступление энергии, что, соответственно, приводит к потере массы тела. Препарат применяют по одной капсуле с основными приемами пищи не более 3 раз в сутки. Длительность приема - не менее 3 мес. Безопасно принимать орлистат в непрерывном режиме в течение 4 лет. Препарат разрешен для лечения ожирения у детей с 12 лет.

Противопоказания к приему орлистата: синдром хронической мальабсорбции, холестаза, повышенная чувствительность к препарату или любым другим компонентам, содержащимся в капсуле. Побочные действия ограничиваются симптомами со стороны ЖКТ: маслянистые выделения из заднего прохода, жирный стул, учащение дефекации, позывы к дефекации, метеоризм. Обычно эти побочные действия слабо выражены, возникают на ранних этапах лечения и корректируются ограничением жиров в рационе.

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

Фармакологическое действие сибутрамина состоит в селективном торможении обратного захвата серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах головного мозга. Вследствие такого двойного механизма действия препарат оказывает влияние на обе стороны энергетического баланса, то есть усиливая и пролонгируя чувство насыщения, уменьшает поступление энергии за счет снижения количества потребляемой пищи и увеличивает ее расход вследствие усиления термогенеза. Сибутрамин отличается по механизму действия от других препаратов центрального действия тем, что не влияет на допаминергическую систему и потому не вызывает лекарственной зависимости. Основные побочные эффекты препарата: сухость во рту, запоры, отсутствие аппетита, бессонница, повышение АД, учащение сердцебиения - слабо выражены и носят преходящий характер. Сибутрамин не назначают при беременности и лактации, при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, психических заболеваниях, АГ, ИБС и нарушениях ритма сердца, сердечной недостаточности, ФХЦ, глаукоме, а также одновременно с ингибиторами моноаминоксидазы и психотропными препаратами. Начальную дозу сибутрамина (10 мг) применяют однократно утром. Если за 4 нед потеря массы тела составляет менее 2 кг, то при хорошей переносимости препарата доза может быть увеличена до 15 мг. Прием препарата прекращают, если за 3 мес лечения масса тела уменьшилась менее чем на 5%, если на фоне приема препарата АД увеличилось более чем на 10 мм рт.ст. и если пульс участился на 10 в минуту. Длительность приема препарата - не более 12 мес. Лечение сибутрамином помогает больным в формировании правильных привычек питания.

Лираглутид является аналогом человеческого ГПП-1. Рецептор ГПП-1 является мишенью для эндогенного гормона инкретинового ряда - нативного ГПП-1, стимулирующего в β -клетках поджелудочной железы глюкозозависимую секрецию инсулина. Лираглутид снижает массу тела за счет механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода. Нативный ГПП-1 оказывает стимулирующее влияние на центры насыщения и подавляющее влияние на центры аппетита в гипоталамусе через аркуатные ядра. Определенное влияние имеют и

Раздел II. Методы лечения Глава 3. Фармакотерапия

сигналы из заднего мозга, которые формируются под влиянием снижения скорости эвакуации пищи.

Лираглутид вводят 1 раз в сутки подкожно. Снижение массы тела наблюдалось у всех пациентов, получавших терапию лираглутидом, независимо от того, испытывали они или нет неблагоприятные побочные реакции в виде тошноты.

Помимо снижения массы тела, лираглутид приводит к снижению АД, в первую очередь систолического, на 4,2 мм рт.ст. В 70% случаев через год лечения у пациентов с диагностированным до начала терапии преддиабетом нормализуются показатели углеводного обмена. Со стороны липидного профиля наблюдаются позитивные изменения: повышение уровня ЛПВП, снижение уровней ЛПНП, липопротеинов очень низкой плотности, триглицеридов, общего холестерина. Лираглутид имеет продолжительное действие (сутки) и улучшает контроль гликемии у больных СД 2-го типа за счет уменьшения уровня глюкозы в крови натощак и после еды.

Глава 4. Немедикаментозное лечение

4.1. ДИЕТОТЕРАПИЯ

Ф.Х. Дзгоева

Диетотерапия - основной метод немедикаментозного лечения многих эндокринопатий. Современные представления о диетотерапии подразумевают соблюдение принципов рационального питания с учетом нутритивного статуса пациента.

Пища - главный источник макронутриентов (белков, жиров, углеводов), витаминов, минеральных веществ и микроэлементов для организма.

Диета с ограничением жиров и быстроусвояемых углеводов для снижения массы тела

При избыточной массе тела для создания дефицита энергетического баланса необходимо назначение гипокалорийной диеты. На этапе похудения рекомендуется гипокалорийное питание, но перед началом расчета рекомендуемой калорийности для создания энергодефицита необходимо оценить реальную энергоёмкость пищи пациента до начала лечения.

Женщины:

18 – 30 лет $(0,0621 \times \text{Вес (в кг)} + 2,0357) \times 240$

30 – 60 лет $(0,0342 \times \text{Вес (в кг)} + 3,5377) \times 240$

≥ 60 лет $(0,0377 \times \text{Вес (в кг)} + 2,7545) \times 240$

Коэффициент

физической

активности

Мужчины:

18 – 30 лет $(0,0630 \times \text{Вес (в кг)} + 2,8957) \times 240$

30 – 60 лет $(0,0484 \times \text{Вес (в кг)} + 3,6534) \times 240$

≥ 60 лет $(0,0491 \times \text{Вес (в кг)} + 2,4587) \times 240$

Коэффициент

физической

активности

Гипокалорийный рацион питания рассчитывают путем вычитания 500-600 ккал от эукалорийной нормы. В случае высокой исходной

энергоёмкости питания [более 1,5 нормы (количества калорий, необходимого для поддержания стабильной массы тела)] рекомендуют постепенное уменьшение количества калорий (по 300-600 ккал в неделю) до рекомендуемого показателя к концу 4-й недели.

Минимальная суточная калорийность рациона для мужчин составляет 1500 ккал, для женщин – 1200 ккал. Основу питания должны составлять продукты, содержащие трудноусвояемые и неусвояемые углеводы. Современная стратегия рационального питания для пациентов европеоидной расы подразумевает соблюдение основных принципов средиземноморского стиля питания (рис. 4.1, см. цв. вклейку). Снижать энергоёмкость пищи необходимо за счет активного употребления низкокалорийных продуктов (зелени, овощей, за исключением картофеля и бобовых) при ограничении потребления несладких фруктов, круп, макаронных изделий, картофеля, бобовых. Следует избегать высококалорийных продуктов, содержащих явные и скрытые жиры и быстроусвояемые углеводы. В качестве источника жиров пищи предпочтительнее использовать растительные масла.

Глава 4. Немедикаментозное лечение
Пациентам рекомендуется дробный прием пищи - не менее 4 раз в день. Особое внимание необходимо уделять распределению калоража в течение дня: основной объем пищи должен приходиться на первую половину дня, а на ужин рекомендуется оставлять лишь 15-20% рассчитанного количества.

- Правила планирования питания**
- После расчета калорийности суточного рациона необходимо распределить его по макронутриентам. В зависимости от индивидуальных целей на долю углеводов приходится 45-60% калорийности с максимальной долей медленноусвояемых углеводов, жирам отводится 25-35% и белкам - 15-20% калорийности.
 - В случае необходимости снизить гликемический индекс пищи следует добавлять масла с высоким содержанием мононенасыщенных жирных кислот.
 - Пища, богатая пищевыми волокнами, медленнее всасывается, менее калорийна и дает длительное чувство насыщения. Завтрак, содержащий продукты зернового происхождения, дольше сдерживает аппетит. Рекомендуется потреблять 25-30 г пищевых волокон в день.
 - Для сдерживания аппетита и правильного соотношения полиненасыщенных жирных кислот в рационе рекомендуется до основного приема пищи съедать несколько грецких орехов или миндаля.
 - Кратный прием пищи малыми порциями предупреждает переедание. Наиболее важен многокомпонентный завтрак.
 - Соблюдение рационального питания подразумевает адекватный прием жидкости. Самый простой способ расчета-минимум 1 мл воды на 1 ккал рациона.
 - При повышении показателей триглицеридов рекомендуется резко ограничить потребление простых сахаров, жира и алкоголя. Количество калорий, отведенных на жиры, следует восполнять за счет мононенасыщенных жирных кислот.
 - Потребление холестерина с пищей рекомендуют ограничить до физиологической нормы (250-300 мг/сут), так как для больных с избыточной массой тела характерно сочетание двух факторов и более риска развития ИБС.

Глава 4. Немедикаментозное лечение
Из рациона питания следует исключить сладкие газированные напитки, все соки, кроме томатного, ввиду их калорийности и способности к быстрому всасыванию.
Важный компонент лечения - обучение пациентов навыкам контроля над количеством и качеством потребляемых продуктов питания. Пациент должен уметь самостоятельно планировать рацион питания, а врач - регулярно его контролировать.

- Обучение методам диетологического самостоятельного контроля**
- Наиболее тяжелой задачей в диетотерапии ожирения было и остается создание мотивации к пожизненному соблюдению предложенного стиля питания. Для этой цели используются различные методы лечения и обучения, начиная с первичных индивидуальных консультаций и заканчивая групповым обучением, участием в различных программах похудения и т.п.
 - Результаты исследований по эффективности обучения пациентов методам самостоятельного контроля показали большую результативность программ группового обучения в сравнении только с индивидуальными методами. Безусловно, есть пациенты, в силу ряда причин не подходящие для обучения в группах, в таком случае врач тратит гораздо больше времени на их лечение.
 - Для коррекции пищевого поведения важно научить пациента отделять физиологическое чувство голода от эмоционального или экстернального стимуляторов приема пищи.
 - Подробное описание состава съеденной пищи и причин приема еды еще до начала лечения поможет врачу наглядно сфокусировать внимание пациента на его диетологических ошибках, откорректировать их в процессе лечения.
 - На начальных этапах похудения возможно использование несладкой жевательной резинки и некалорийных жидкостей в качестве отвлекающего приема.
 - Во время каждого диетологического визита врачу необходимо проводить постепенное подконтрольное изменение личных при-

Глава 4. Немедикаментозное лечение
страстей пациента в еде в сторону низкокалорийных здоровых продуктов.
Бесконтрольные автоматические приемы пищи необходимо предупреждать питьем воды малыми глотками и ожидать не

менее 20 мин. Если немотивированное чувство голода не купируется, возможен прием низкокалорийных продуктов с очень медленным их пережевыванием. Идеальный диетологический контроль в указанных случаях - отсутствие продуктов для автоматических перекусов.

- Пациент, обученный диетологическим подходам самостоятельного контроля, с участием врача должен уметь самостоятельно создавать индивидуальное меню. В задачу врача входит коррекция питания с учетом соматического и клинического состояния пациента.
- При совместном создании меню для пациента следует учитывать его материальные возможности, культурные особенности, социальный статус.
- Понимание пациентом личных «диетологических врагов» и, наоборот, пищевых союзников помогает врачу корректировать персональные риски больного. Список продуктов, прием которых следует исключить, пациент должен постепенно сокращать, исключая из рациона по 1-2 продукта каждые 2-3 нед.
- Для эффективного длительного соблюдения рекомендаций важную роль играет поддержка со стороны семьи, поэтому имеет смысл приглашать на диетологические консультации тех членов семьи, которые помогают больному в приготовлении пищи.
- Контроль над порциями особенно необходим в начале лечения и в периоде рецидивов заболевания. Части пациентов легче подсчитывать энергоемкость пищи с помощью понятия «порция», другой части - с помощью взвешивания и подсчета калорийности. Существует категория пациентов, категорически отказывающаяся постоянно считать потребленную энергию. В этом случае надо дать им список энергоемких продуктов с наказом, чтобы их потребление постепенно было сведено к минимуму.

Глава 4. Немедикаментозное лечение

- Целесообразно развенчать миф о существующих диетах для облегчения дальнейшего контроля не только над питанием пациента, но и для предупреждения негативных последствий этих диет.
- Физическая активность - одна из главных составляющих похудения. Рекомендуются постепенное нарастание ежедневной физической нагрузки от 30 до 60 мин из расчета затрат 1000 ккал в неделю; выбирать вид нагрузки следует с учетом соматического статуса пациента.
- Следует наладить режим адекватного сна. Недосыпание стимулирует чувство голода и провоцирует пациента на немотивированные приемы пищи.

Диета с ограничением белков

При нарушении азотовыделительной функции почек в организме накапливаются азотистые шлаки. В комплексе терапевтических мероприятий диета с низким количеством белка - наиболее важная составляющая лечения. В зависимости от выраженности почечной недостаточности потребление белка ограничивают от 20 до 40-60 г/сут. В качестве источника белка предпочтительнее использовать продукты животного происхождения, так как треть массы всех аминокислот составляют незаменимые аминокислоты (табл. 4.1). При снижении клубочковой фильтрации до 40 мл/мин ограничение потребления белков пищи составляет 60 г/сут; если же фильтрация снижается до 30 мл/мин, то необходимо уменьшить потребление белка до 40 г. Соблюдение этих ограничений обуславливает лечебный эффект. Три четверти нормы белка (30 г) должны составлять продукты животного происхождения и только одна четвертая (10 г) - растительные белки. При снижении СКФ до 15 мл/мин следует уменьшить потребление белка (преимущественно животного происхождения) до 20 г.

Таблица 4.1. Основные источники белка в пище человека

Продукты	Масса белка в 100 г продукта, г
Мясо кролика	21
Баранина	20
Телятина нежирная	20
Говядина	18
Свинина мясная	14
Свинина жирная	12
Яйцо	12
Колбаса вареная	12
Сосиски	11,5
Судак, щука	18
Рыба осетровая, карп, треска, хек, ледяная рыба	16,4
Сыр «Чеддер», «Российский», «Голландский»	23-26
Творог	14-18
Бобовые	21
Крупы	11
Макароны	10
Хлеб пшеничный	7,6
Хлеб ржаной	6,6
Орехи грецкие, фундук	16

Необходимая калорийность рациона обеспечивается за счет углеводов и жиров. Все блюда готовят без соли. Прием пищи дробный.

Глава 4. Немедикаментозное лечение

Запрещают употребление острых и соленых блюд, мясных, рыбных супов, грибных отваров, консервов, колбас, копченостей, шоколада. Исключают вещества и напитки, влияющие на почки: алкоголь, крепкий кофе, чай, какао, азотистые экстрактивные вещества, сушеные фрукты, абрикосы. Рекомендуются продукты питания: безбелковый хлеб белый пшеничный, отрубной; вегетарианские супы с кореньями; нежирные сорта рыбы, птицы и мяса в отварном или запеченном виде; овощи и фрукты в натуральном виде или отварные, запеченные. При терминальных стадиях почечной недостаточности следует ограничить поступление ионов калия (употребление в пищу черной смородины, персиков, ананасов, ревеня, изюма, инжира, дыни, чернослива, сельдерея, грибов, цикория).

Особенно рекомендуют потребление тыквы и арбуза, в ограниченном количестве - молочных продуктов. Необходимо ограничить потребление мучных блюд, бобовых и крупяных из-за высокого содержания в них растительного белка.

4.2. ФИЗИЧЕСКИЕ УПРАЖНЕНИЯ

А.А. Гусова

Физические упражнения - это один из видов физической активности, для которой характерны повторяемость, запланированность и наличие структуры.

Таблица 4.2. Влияние регулярной физической активности на организм

Клинические последствия	Установленные эффекты
Уменьшение риска рака толстой кишки, молочной железы, СД. Снижение сердечно-сосудистого риска вне зависимости от наличия/отсутствия СД. Снижение риска падений и переломов шейки бедра и позвонков. Снижение/поддержание массы тела, уменьшение одышки и стабилизация АД. Уменьшение риска депрессии, улучшение сна (глубины и скорости засыпания). Может уменьшать клинические проявления бронхиальной астмы, артрита, дорсалгии	Улучшение чувствительности клеток к инсулину. Потребление глюкозы мышцами без участия инсулина (при длительной работе). Влияние на липидный обмен (способствует повышению ЛПВП и снижению ЛПНП). Улучшение циркуляции крови, способствует развитию коллатерального кровотока. Способствует повышению МПК

Общие рекомендации по физической активности

- Минимальный целевой уровень физической нагрузки - 150 мин в неделю аэробной активности умеренной интенсивности, распределенных в течение недели. Каждый эпизод аэробной нагрузки ≥10 мин. Для физически хорошо подготовленных лиц (выполняющих норматив по бегу - 4 км за 25 мин) - 75 мин в неделю интенсивной аэробной активности или эквивалентная комбинация умеренной и интенсивной нагрузок.
 - Необходимо сочетание силовых и аэробных нагрузок.
 - Не менее 2 раз в неделю - силовые нагрузки умеренной и высокой интенсивности на основные группы мышц.
- Глава 4. Немедикаментозное лечение
- Любая физическая активность лучше гиподинамии для всех категорий населения, включая беременных, детей и лиц с инвалидностью.
 - Дополнительный положительный эффект оказывает любое повышение физической активности (интенсивности, частоты и/или продолжительности занятий). Высокий целевой уровень - 300 мин (5 ч) умеренной активности, или 150 мин интенсивной аэробной нагрузки в неделю, или эквивалентное сочетание.
 - Решение об интенсивности и типе нагрузок должно быть принято с учетом соматических заболеваний.
 - У лиц пожилого возраста и при наличии инвалидности следует начинать с нагрузок низкой интенсивности. Необходимо постепенно повышать уровень активности, по возможности до достижения уровня базовых рекомендаций. Для уменьшения риска падений показаны упражнения на координацию.
 - Лицам пожилого возраста с СД, автономной нейропатией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, болезнями легких следует избегать нагрузок на открытом воздухе в жаркие дни и/или при высокой влажности.
 - Положительное влияние физической активности значительно перевешивает возможные риски.

Условия улучшения физической работоспособности и восстановления после тренировки

- Возмещение дефицита жидкости и электролитов до, во время и после тренировки (при 45-60-минутной тренировке - около 2 л).
- Достаточная продолжительность сна (обычно не менее 8 ч).
- Сбалансированное питание.
- Хорошая детоксикационная функция печени и почек.

Граница аэробных нагрузок определяется в ходе специальных нагрузочных тестов с одновременным исследованием лактата крови и/или состава выдыхаемого воздуха газоанализатором. Определяются анаэробный (или лактатный) порог и соответствующий уровень ЧСС, выше которого скорость образования молочной кислоты выше ско-

Глава 4. Немедикаментозное лечение

рости ее утилизации, что приводит к быстрому накоплению лактата и развитию утомления. Этот уровень соответствует высокой интенсивности физических нагрузок (около 85% максимальной ЧСС). Диапазон аэробной активности находится ниже этого уровня. Так, высокоинтенсивной аэробной нагрузке соответствует 75-80% максимальной ЧСС.

Таблица 4.3. Определение интенсивности физической нагрузки (по частоте сердечных сокращений и клинической картине)

	Доля максимального потребления кислорода, %	Доля максимальной ЧСС, %	Клинические признаки
Очень низкая	<20	<35	
Низкая	20-39	35-54	Без особых усилий можно сказать несколько слов во время нагрузки
Умеренная	40-59	55-69	Вы немного вспотели и дышите тяжелее обычного
Высокая	60-84	70-89	Вы вспотели и дышите тяжело. Можно произнести только пару слов, не останавливаясь и не переводя дыхание
Очень высокая	>85	>90	

Ориентировочно максимальную ЧСС в минуту можно рассчитать по формуле: $ЧСС_{\text{макс}} = 220 - \text{возраст}$. ЧСС при выполнении физических упражнений в воде, как правило, в среднем на 13% ниже, чем на суше, при одинаковом уровне потребления кислорода. Целевой уровень ЧСС рассчитывается для занятий на суше.

Противопоказания для занятий спортом

- Декомпенсированные и острые соматические заболевания, глаукома.
- Психические заболевания, затрудняющие контакт.
- Декомпенсированный СД, высокий риск прогрессирования сосудистых осложнений, диабетической остеоартропатии (относительные противопоказания).
- Морбидное ожирение (относительное противопоказание).

Физическая активность при сахарном диабете 1-го и 2-го типа

Таблица 4.4. Рекомендуемые тренировочные нагрузки при сахарном диабете

Тип нагрузки	Аэробная	Силовая	Гибкость и координация
Интенсивность	Умеренная и высокая	Умеренная (по 15 повторений упражнения до отказа)и интенсивная (6–8 повторений до отказа)	Растяжка до ощущения натяжения, легкого дискомфорта. Упражнения на координацию легкой и умеренной интенсивности
Продолжительность	От 150 мин/ нед умеренной и интенсивной, или 75 мин/ нед высокоинтенсивной нагрузки, или эквивалентное сочетание	Минимум 8-10 упражнений (по 1-3 сета из 10-15 повторов)	Статическая или динамическая растяжка по 10-30 с, по 2-4 повторения. Упражнения на координацию любой продолжительности
Частота	3-7 дней в неделю, не более 2 дней подряд без нагрузки	Два непоследовательных дня в неделю	От 2-3 дней в неделю упражнения на координацию, столько же - на гибкость
Вариант увеличения нагрузки	По возможности - увеличение интенсивности	Увеличение числа сетов упражнений и повышение частоты тренировок	Повышение длительности и/или частоты тренировок

Гипогликемии, обусловленные нагрузкой, могут развиваться как при СД 1-го типа, так и (реже) при СД 2-го типа на терапии инсулином или секрететагогами. Помимо изменения доз инсулина и дополнительного приема углеводов, снизить риск гипогликемии могут короткий спринт (10 с, максимальная интенсивность) до или после умеренной нагрузки, включение высокоинтенсивных отрезков в тренировку умеренной интенсивности или силовые упражнения непосредственно перед аэробной нагрузкой.

Снизить риск ночных гипогликемий (обычно через 6-15 ч после тренировки, до 48 ч) может уменьшение дозы базального инсулина, а также дополнительный прием углеводов с низким гликемическим индексом (снижает риск гипогликемии до 8 ч).

Глава 4. Немедикаментозное лечение

Сахарный диабет 2-го типа

Таблица 4.5. Влияние разных видов физической активности на уровень глюкозы в крови

Вид нагрузки	Аэробные	Смешанные	Анаэробные
Уровень глюкозы в крови	Тренд к снижению	Стабильная гликемия	Тренд к повышению
Примеры нагрузок	Бег на длинные дистанции, велоспорт	Спортивные игры	Единоборства, тяжелая атлетика

Отсроченные гипогликемии возможны в течение 12 ч и более при любых нагрузках. Необходим контроль гликемии до, во время (не реже, чем 1 раз в час) и после тренировки.

При повышении физической активности прогрессивно снижается риск СД 2-го типа у предрасположенных лиц (до 30-50%). Признаки снижения инсулинорезистентности наблюдаются при расходе уже 400 ккал/нед.

Основные рекомендации при СД 2-го типа

- Для лиц среднего и пожилого возраста рекомендована физическая активность низкой и умеренной интенсивности. Обязательно ежедневная утренняя зарядка (с минимальным количеством повторов, в свободном режиме).
 - При недостаточной активности прежде всего следует повышать объем тренировок, затем их интенсивность и частоту.
- При перегрузке сначала снижают интенсивность упражнений, затем их объем и в последнюю очередь - частоту занятий.
- Для улучшения гликемического контроля при гиподинамии показано увеличение активности в виде легкой трехминутной разминки каждые 30 мин (потягивание, ходьба, повороты корпуса, в том числе в кресле, и т.п.), а также 15-минутной прогулки после приема пищи.
 - При ГСД или преддиабете необходима регулярная активность в виде сочетания аэробных и силовых нагрузок 4 раза в неделю и чаще.
 - При некоторых вариантах длительной физической нагрузки (например, марафонский бег) чувствительность к инсулину может ухудшаться.

Сахарный диабет 1-го типа

Главное опасение - повышение частоты гипогликемий. **Основные причины гипогликемии после нагрузки при СД 1-го типа**

- Повышение поглощения мышцами глюкозы на фоне нарушения баланса инсулина и глюкагона.
- Усиление абсорбции инсулина из мест инъекций.

Глава 4. Немедикаментозное лечение

Таблица 4.6. Потребность в приеме углеводов при аэробных нагрузках

Время дополнительного приема пищи	При низком уровне инсулина (только на базальном инсулине)	При высоком уровне инсулина (после введения болюса)
Основной прием пищи перед нагрузкой (нежирная, с низким гликемическим индексом)	Минимум 1 г/кг массы тела в зависимости от интенсивности и типа нагрузки. Болюсная доза инсулина корректируется в соответствии с табл. 4.8	
Непосредственно перед нагрузкой (высокий гликемический индекс)	При глюкозе крови <5 ммоль/л - 10-20 г	При глюкозе крови <5 ммоль/л - 20-30 г

Во время нагрузки (30150 мин)	Умеренные аэробные нагрузки - 10-15 г (до 30 г) каждые 30 мин в зависимости от уровня глюкозы крови	До 15-35 г каждые 30 мин в зависимости от нагрузки и уровня глюкозы крови
Во время нагрузки (более 150 мин)	Стандартные спортивные рекомендации - 6090 г/ч на протяжении тренировки с адекватной поддержкой инсулином при необходимости	

Противопоказания к физическим нагрузкам при СД 1-го типа

- Повышение кетонов крови $\geq 1,5$ ммоль/л или кетонурия $\geq 2+$ или 4,0 ммоль/л.
 - Глюкоза крови > 15 ммоль/л.
 - Глюкоза крови $< 5,0$ ммоль/л (относительное противопоказание), тяжелая гипогликемия за несколько часов до планируемой нагрузки.
 - Для силовых статических нагрузок и соревнований - нестабильная пролиферативная ретинопатия, нефропатия на стадии ХПН, тяжелая автономная нейропатия.
- Целевой уровень глюкозы крови во время тренировки - 6-8 ммоль/л.
- Желательно заниматься в одно и то же время с одинаковой интенсивностью и продолжительностью, учитывая возможные постпранди-альные пики уровня глюкозы в крови и действие введенного инсулина.
- Для поддержания запасов гликогена прием пищи должен быть за 4 ч до и сразу после нагрузки. Стимулировать синтез белков мышечных волокон может добавление к углеводам белка (около 20-30 г) после нагрузки.

Таблица 4.7. Действия в зависимости от уровня глюкозы в крови перед тренировкой

Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Манипуляции	Физические нагрузки
5,0-6,9	10 г глюкозы перед аэробной нагрузкой	Можно начать анаэробные и высокоинтенсивные нагрузки
7,0-13,9		Разрешены аэробные нагрузки. Анаэробные и высокоинтенсивные нагрузки - с учетом возможного повышения уровня глюкозы в крови

Окончание табл. 4.7

Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	Манипуляции	Физические нагрузки
> 14	Необходимо измерить уровень кетонов в крови и моче	Уровень кетонов в крови умеренно повышен ($< 1,4$ ммоль/л) - легкоинтенсивные нагрузки до 30 мин, возможно - корректирующая доза инсулина. Уровень кетонов в крови менее 0,6 ммоль/л или кетонурия менее 2+ (4 ммоль/л) - легкие и умеренные аэробные нагрузки под контролем уровня глюкозы в крови

Таблица 4.8. Ориентировочное изменение дозы инсулина при аэробных нагрузках

Продолжительность нагрузки, мин	30	60	120	180
Низкоинтенсивные	↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Умеренные	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	-
Высокоинтенсивные	↓↓↓	Неприменимо	-	-
Крайне интенсивные аэробные или анаэробные нагрузки	Снижение не рекомендуется		Неприменимо	

Примечания: ↓ - снижение на 25%; ↓↓ - снижение на 50%; ↓↓↓ - снижение на 75%; неприменимо (-) - слишком тяжелая нагрузка для большинства пациентов.

Физическая активность при ожирении

- Важнее частота и длительность нагрузок, а не их интенсивность.
- Общая масса тела и масса жира снижаются только при аэробных упражнениях (тощая масса остается прежней или немного увеличивается). При увеличении соотношения мышц к жиру увеличивается расход калорий в покое.
- Тренировочная программа: медленная разминка (5-15 мин), основная тренировка (20-60 мин), заминка (5 мин) (упражнения в низком темпе), упражнения на гибкость.

Глава 4. Немедикаментозное лечение

◊ Низкоинтенсивные аэробные нагрузки (с отягощением) с увеличивающейся продолжительностью от 3 раз в неделю. Необходимы долгие тренировки, так как сначала в качестве основного источника энергии используется гликоген и только через 30 мин - жирные кислоты. Цель: 4-5 тренировок в неделю по 30-60 мин (150-300 мин/нед) с интенсивностью от 55-69% максимальной ЧСС. При тренировках более 6 раз в неделю повышается риск травм.

◊ Силовые нагрузки: 2-3 раза в неделю (не чаще, чем через день), 8-10 упражнений на основные группы мышц по 8-12 повторов каждого с постепенным увеличением нагрузки.

- Необходимо выбирать активность, не повышающую нагрузку на суставы: ходьбу, плавание, упражнения в воде, велосипедные тренировки.
- После длительного периода гиподинамии необходим втягивающий период (около 6 нед) с короткими (10 мин) отрезками нагрузок низкой интенсивности, с постепенным увеличением их длительности.
- Тренироваться необходимо в легкой одежде для уменьшения риска теплового удара. Следует пить воду до, во время и после нагрузки во избежание дегидратации.
- Две частые ошибки пациентов: переоценка количества расходуемых при нагрузке калорий и недооценка калорий, полученных с пищей.
- Необходимо специально выделить время на физическую активность, сделать ее частью повседневной жизни.

Физическая активность при остеопорозе

Физические упражнения воздействуют на кости так же, как и на мышцы: при повышении нагрузки они отвечают увеличением прочности (вне зависимости от пола).

- Молодые взрослые и женщины в менопаузе. Цель - поддержание МПК. При высокоинтенсивных тренировках возможен небольшой прирост МПК, что дает выраженное снижение риска переломов в дальнейшем. Тренировочная программа: 30-60 мин в день нагрузок средней и высокой интенсивности, 3-5 раз в неделю аэробные нагрузки с отягощением (теннис, прыжковые упражнения, спортивные игры и т.п.), 2-3 раза в неделю силовые нагрузки. В начале и конце тренировки - упражнения на гибкость.

Глава 4. Немедикаментозное лечение

• При диагностированном остеопорозе. Цель - снижение риска падений и переломов. Тренировочная программа: сочетание силовых упражнений на мышцы нижней половины тела с упражнениями на баланс. Нагрузки средней и высокой интенсивности 4 раза в неделю, всего около 3 ч в неделю. Следует избегать упражнений с ударной нагрузкой, разгибаний и сгибаний позвоночника с утяжелением (в том числе в быту), быстрых поворотов туловища.

Глава 5. Лучевые методы лечения

5.1. ТЕРАПИЯ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ

П.О. Румянцев, М.С. Шеремета, Н.Ю. Свириденко, А.А. Трухин

Синонимы

РЙТ, лечение радиоактивным ¹³¹I, радионуклидная терапия ¹³¹I.

Обоснование

Радиойодтерапия (РЙТ) - метод лечения пациентов с тиреотоксикозом и высокодифференцированным РЩЖ.

РЙТ основана на способности фолликулярного эпителия ЩЖ поглощать йод, его изотопы и длительно удерживать внутри клетки. Распад ¹³¹I сопровождается двумя видами излучения - β и γ. В 89,9% случаев распада рождается β-частица с максимально возможной энергией, равной 606 КэВ. Спектр же γ-излучения на 81,7% состоит из γ-частиц с энергией 364 КэВ. Период полураспада ¹³¹I составляет 8 дней. Захват йода обеспечивается натрий-йодидным симпортером. Йод накапливается преимущественно в тиреоидных клетках; также в отдельных органах (слюнных железах, молочных железах, обкладочных клетках желудка) имеется экспрессия натрий-йодидного симпортера, объясняющая побочное накопление в них йода, визуализируемое на сцинтиграммах. Избирательное поступление йода в тиреоциты и опухолевую ткань, техника проведения РЙТ, меньшее количество осложнений по сравнению с хирургическими методами лечения, а также меньшая стоимость РЙТ по сравнению с другими видами лечения определяют основные преимущества РЙТ для использования в широкой клинической практике.

Цели

При тиреотоксикозе:

• инаktivация гиперфункционирующей ткани ЩЖ.

При дифференцированном РЩЖ:

- деструкция остаточной ткани ЩЖ и резидуальных очагов опухоли после тиреоидэктомии, снижение риска рецидива опухоли;
- терапия очагов опухоли, накапливающих йод (дифференцированный РЩЖ);
- повышение чувствительности определения уровня тиреоглобулина и антител к тиреоглобулину для диагностики рецидива/ прогрессирования опухоли;

Глава 5. Лучевые методы лечения

• повышение безрецидивной и общей выживаемости.

Показания

- Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса).
- Функциональная автономия ЩЖ - одно- и многоузловой токсический зоб.
- Дифференцированный РЩЖ (умеренная и высокая группа риска) после тиреоидэктомии.
- По показаниям - многоузловой эутиреоидный зоб, зоб корня языка на фоне рекомбинантного человеческого тиреотропина-альфа как альтернатива хирургическому лечению.

Противопоказания

Абсолютное противопоказание:

• беременность.

Относительные противопоказания:

- грудное вскармливание (после приема ¹³¹I должно быть отменено);
- непереносимость препаратов йода в анамнезе;
- угроза желудочно-кишечного кровотечения;
- острые психические заболевания, невозможность находиться в закрытом режиме;
- туберкулез легких в активной фазе;
- заболевания печени и почек, сопровождающиеся выраженным нарушением их функций (почечная или печеночная недостаточность);
- гипопластическая и апластическая анемия. При агранулоцитозе, индуцированном приемом тиреостатиков, признаках прогресси-рования тиреотоксикоза и невозможности хирургического лечения РЙТ может быть рассмотрена как единственно возможный метод лечения.

Подготовка к радиойодтерапии при тиреотоксикозе

До проведения РЙТ рекомендуется устранение тяжелого тиреотоксикоза с отменой тиреостатика минимум за 3 дня до лечения. При тяжелом тиреотоксикозе терапия тиреостатиками должна быть прекращена минимум за 1 сут до РЙТ. Подготовка включает следующие мероприятия.

- Отмену тиреостатических препаратов: метамизол натрия или пропилтиоурацила минимум за 3 дня.
- Отмену левотироксина натрия за 2 нед.
- За 4 нед - прекратить прием йодсодержащих препаратов и придерживаться йодограниченной диеты.

Глава 5. Лучевые методы лечения

- За 2 мес - противопоказано применение йодсодержащих рентге-ноконтрастных препаратов.
- За 1-2 мес - определить объем ЩЖ. В общем случае - УЗИ. При атипичном расположении ткани ЩЖ - РКТ.
- Сцинтиграфическое исследование ЩЖ с натрия пертехнетатом (^{99m}Tc) с определением индекса захвата РФП.
- Анализ крови с определением уровня ТТГ, свободных Т₄ и Т₃.
- За 3-14 дней - планирование РЙТ с введением трейсерной активности ¹³¹I.

Подготовка к радиойодтерапии при дифференцированном раке щитовидной железы

Обязательным условием для РЙТ по поводу дифференцированного РЩЖ является предварительная тиреоидэктомия. РЙТ проводят через 3 нед (дети) или 4 нед (взрослые) после тиреоидэктомии или после аналогичной по длительности отмены приема левотироксина натрия. Уровень ТТГ для успешного сеанса РЙТ должен быть не менее 30 мЕД/л. Подготовка к процедуре включает следующие мероприятия:

- за 4 нед (у взрослых) и за 3 нед (у детей) до РИТ отменяют лево-тироксин натрия;
 - за 4 нед до РИТ надлежит прекратить прием других ЛС, содержащих в своем составе йод: амиодарон, ингаляторы, отхаркивающие средства, витамины, пищевые добавки и т.п.;
 - рекомендуется соблюдение диеты с низким содержанием йода в течение 4 нед до РИТ, минимальный период безйодовой диеты - 14 дней;
 - за 3 мес до радиойодтерапии не использовать рентгеноконтрастные препараты;
 - скintiграфическое исследование ЩЖ с натрия пертехнетатом [^{99m}Tc] (на фоне 3-4-недельной отмены синтетических аналогов гормонов ЩЖ) в целях определения наличия остаточной тиреоидной ткани;
 - анализ крови с определением уровня ТТГ, тиреоглобулина, антител к рецепторам ТТГ на фоне 3-4-недельной отмены синтетических аналогов гормонов ЩЖ.
- Глава 5. Лучевые методы лечения

Методика

- РИТ проводят только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную безопасность пациентов, персонала и окружающей среды.
- До проведения РИТ пациента консультируют радиолог и эндокринолог в целях открытого обсуждения показаний, возможных побочных эффектов, самой процедуры и радиационной защиты во время пребывания в центре и после выписки.
- Лечебную активность ¹³¹I целесообразно рассчитывать индивидуально с учетом стадии заболевания, объема функционирующей тиреоидной ткани, максимального захвата тканью ЩЖ активности ¹³¹I по отношению к введенной диагностической активности (менее 10 МБк), процента распада ¹³¹I в объеме ткани, степени воздействия активности ¹³¹I на объем ткани ЩЖ (Гр/Бк×с), распределения ¹³¹I в ткани ЩЖ, конституциональных особенностей пациента, данных инструментальных и лабораторных исследований.
- При РИТ больных дифференцированным РЩЖ лечебную активность ¹³¹I назначают с учетом группы клинического риска и распространенности процесса. При использовании терапевтической активности более 120 мКи в целях контроля безопасности лечения, а именно суммарной лучевой нагрузки на костный мозг, рекомендуется проведение биодозиметрии (контроль за поглощенной дозой на кровь и костный мозг).
- При РИТ по поводу токсических форм зоба расчет терапевтической активности осуществляется методом фиксированных активностей либо на основании дозиметрического планирования РИТ (дозиметрический подход).
- Диапазон обоснованных на этапе дозиметрического планирования назначаемых активностей для лечения тиреотоксических заболеваний - 400-2200 МБк.

Меры радиационной безопасности

РИТ относится к потенциально опасным для пациентов и окружающих технологиям и проводится только в условиях специализированных отделений ядерной медицины.

Глава 5. Лучевые методы лечения

Радиационная безопасность на этапе хранения, приготовления и утилизации РФП обеспечивается наличием специализированных хранилищ, фасовочных комплексов, средств транспортировки нуклидов, наличием автоматизированных линий фасовки, систем контроля помещений и изготовления РФП (в России имеются в единичных клиниках).

Критерии эффективности

Контроль за уровнем гормонов ЩЖ проводится ежемесячно, уровень ТТГ может начать повышаться через 1 мес. Эффект лечения (стойкий гипотиреоз) обычно реализуется в пределах 6 мес после РИТ, в редких случаях - до 1 года. Нарастающий гипотиреоз требует незамедлительной заместительной терапии левотироксином натрия. Около 76% рецидивов выявляются в первый год, 10% - во второй, 14% - в третий.

В течение 6 мес происходит уменьшение объема ЩЖ (токсических узлов). Уровень антител к рецепторам ТТГ, как правило, повышается с последующим снижением при условии стойкой ремиссии.

Оценку эффективности лечения ¹³¹I дифференцированного РЩЖ проводят не реже 1 раза в полгода по следующим критериям.

- Уровню ТТГ (интенсивность супрессии определяется группой клинического риска рецидива опухоли) (см. раздел «Рак щитовидной железы»).
- Уровню тиреоглобулина (менее 0,2 нг/л) и антител к тиреоглобулину (менее 50 МЕ/л).
- УЗИ ложа ЩЖ и регионарных лимфатических узлов.
- Сцинтиграфии всего тела с ¹³¹I или ¹²³I (через год после РИТ) на фоне 4-недельной отмены у взрослых и 3-недельной отмены левотироксина натрия у детей, или на фоне тиротропина-альфа.
- Данным КТ органов грудной клетки или иной области при наличии в анамнезе отдаленных метастазов дифференцированного РЩЖ.
- Остеосцинтиграфии, МРТ головного мозга, ПЭТ/КТ с флуэзок-сиглюкозой (18F) (по показаниям).

Глава 5. Лучевые методы лечения

Если после РИТ на фоне отмены гормональной терапии уровень тиреоглобулина не превышает 2 нг/л, это свидетельствует о полной клинической ремиссии. На рецидив заболевания указывает рост тиреоглобулина как на фоне супрессивной терапии левотироксином натрия, так и при ее отмене или введении тиротропина-альфа. Уровень антител к тиреоглобулину может долго оставаться повышенным после РИТ. Прогрессивный рост уровня антител к тиреоглобулину, даже без повышения концентрации тиреоглобулина, рассматривается как косвенное свидетельство рецидива опухоли.

Очаги опухоли могут изначально не иметь или утратить в процессе наблюдения/лечения йоднакопительную способность. В этих случаях, при наличии прогрессирования опухоли и особенно жизнеугрожающих состояниях, показано назначение таргетной терапии мультики-назными ингибиторами (сорафенибом, ленватинибом).

Факторы, влияющие на эффективность радиойодтерапии

При РИТ тиреотоксикоза необходима отмена приема тиреостати-ков не менее чем за 3 дня до лечения. При радиойодаблации дифференцированного РЩЖ - за 3-4 нед у взрослых и детей соответственно. Альтернативой длительного и небезопасного (с соматической и онкологической точек зрения) гипотиреоза является использование рекомбинантного ТТГ (Тироджина). Перед РИТ как минимум за 2 нед важно соблюдение диеты с минимальным

содержанием йода.

На эффективность и безопасность РИТ положительно влияет индивидуальный расчет лечебной активности ¹³¹I. К факторам, снижающим эффективность лечения радиойодом, следует отнести несоблюдение йодограниченной диеты, высокие титры антител к тиреоглобулину, применение глюкокортикоидов, резистентность к РИТ.

Осложнения

Единственным абсолютным противопоказанием к РИТ является беременность. Риск развития онкологических заболеваний после РИТ не превышает таковой в общей популяции. Считается, что вероятность развития радиационно-индуцированных опухолей (рак слюнных желез, лейкемии) становится значимой по достижении кумулятивной активности 600 мКи. Достаточно частым осложнением РИТ является дисфункция слюнных и слезных желез. Сиаладенит развивается у 33% пациентов, ксеростомия - у 4,4%, нарушение саливации - у 5,4%, кератоконъюнктивит - у 14% больных. Применение мер направленной профилактики позволяет снизить частоту лучевого повреждения слюнных желез в 2-3 раза.

Глава 5. Лучевые методы лечения

При выявлении РИТ-индуцированного деструктивного лучевого тиреоидита назначают противовоспалительную и обезболивающую (при болевом синдроме) терапию, в тяжелых случаях - тиреостатики или высокие дозы калия йодида, в наиболее тяжелых случаях - методы экстракорпоральной детоксикации.

Остается дискуссионным вопрос о влиянии РИТ на течение эндокринной офтальмопатии (ЭОП). По данным различных исследований, ухудшение течения ЭОП после РИТ болезни Грейвса регистрируется у 4-33% пациентов.

Радиационная безопасность

РИТ осуществляется исключительно в специализированных подразделениях. После приема ¹³¹I пациент становится источником ионизирующего излучения, что требует использования закрытого режима в «активных» палатах на период снижения мощности эквивалентной дозы на расстоянии 1 м от тела менее 20 мкЗв/ч (согласно действующим в РФ нормам), после чего пациент может быть выписан, а также охранительного режима радиационной безопасности после выписки в течение 2 нед при дифференцированном РЩЖ и 4 нед - при тирео-токсических заболеваниях.

Альтернативные методы

Тиреостатические препараты являются первичным звеном в лечении болезни Грейвса. Чаще всего применяют тиамазол или про-пилтиоурацил. Главным недостатком такой консервативной терапии служит высокая частота рецидивов после прекращения лечения - до 60-70%.

Хирургическое лечение диффузного токсического зоба показано при больших размерах ЩЖ, наличии симптомов сдавления органов шеи и средостения, а также при ЭОП тяжелого течения. Возможными осложнениями хирургического лечения являются гипопаратиреоз и парез возвратного гортанного нерва, часто приводящий к необратимому снижению фонации.

Дистанционная лучевая терапия иногда применяется при радио-йодрезистентном РЩЖ при жизнеугрожающих состояниях.

Глава 5. Лучевые методы лечения

Химиотерапия дифференцированного РЩЖ является неэффективной.

5.2. ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АДЕНОМАМИ ГИПОФИЗА

Ю.Ю. Трунин

Синонимы

Конвенциональная лучевая терапия, стереотаксическая радиохirurgия, стереотаксическая радиотерапия, брахитерапия, протонное облучение.

Показания

Лучевые методы лечения аденом гипофиза применяются при невозможности хирургического лечения, при неполном удалении опухоли и/или отсутствии ремиссии заболевания, а также при возникновении рецидива заболевания/опухоли.

Обоснование

Стереотаксические методы облучения являются методами выбора (терапия первой линии) при лечении пациентов с инфильтратив-но растущими аденомами, которые распространяются на структуры хиазмально-селлярной области и основания черепа: зрительные пути, кавернозные синусы, сосуды Виллизиева круга и др. Показатели контроля роста опухоли после облучения сопоставимы с результатами тотального хирургического удаления: показатель десятилетней безрецидивной выживаемости - более 90%. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания у пациентов с гормонально-активными опухолями, по данным большинства авторов, достижима в 10-90% случаев и зависит от типа секретирующего гормона, размеров опухоли и ее распространенности, использованной методики лучевого воздействия и дозы облучения.

Противопоказания

Тяжелое состояние больного по основному или сопутствующим заболеваниям (по шкале Карновского - менее 50), наличие признаков внутричерепной гипертензии, прогрессирующие зрительные нарушения, психические нарушения.

Методика лучевого лечения

Стереотаксическое облучение проводится на современных линейных ускорителях и γ-аппаратах, обладающих соответствующими системами фиксации пациента, 3D-планирования, нейронавигации, позволяющих проводить максимально точное (погрешность - менее 1 мм) и безопасное облучение.

Глава 5. Лучевые методы лечения

Лечение делится на следующие этапы.

- **Иммобилизация пациента.** Проводится с помощью стереотак-сической рамы или индивидуальной масочной фиксации. Это необходимо для точного позиционирования и снижения погрешности при облучении.
- **Сканирование.** После изготовления системы иммобилизации осуществляется сканирование больного на спиральном компьютерном и магнитно-резонансном томографах с обязательным внутривенным введением контрастного вещества.
- **Планирование облучения.** Осуществляется в системах планирования с возможностью 3D-моделирования и Image Fusion (совмещение изображений различных модальностей) для максимально точного определения границ опухоли и нормальных анатомических структур. Создание плана облучения - наиболее трудоемкий и ответственный этап в лечении пациентов, во время которого определяется доза облучения, формируются объемы облучения (GTV, CTV, PTV), выбирается методика подведения дозы, оценивается «дозное распределение» с вычислением индексов конформности и

селективности, рассчитываются потенциальная эффективность и риски с учетом гистограмм «доза-объем» (рис. 5.1, см. цв. вклейку).

• **Лечение пациента.** После иммобилизации пациента с помощью фиксирующего устройства проводится его центрация, то есть совмещение системы координат планирующей системы с системой координат лечебного аппарата. Затем запускается программа лечения. Во время лечения осуществляется контроль за положением пациента (image-guide technology). Продолжительность облучения - от 10 мин до 2 ч. После завершения облучения с больного снимают фиксирующее устройство.

Лучевое лечение пациентов с гормонально-неактивными аденомами гипофиза
Целью стереотаксического облучения пациентов с гормонально-неактивными аденомами является контроль над опухолевым ростом. Лучевое лечение применяется при неполном удалении опухоли, возникновении рецидива, а также в качестве первичного метода лечения при нецелесообразности хирургического удаления - при больших и гигантских распространенных инфильтративно растущих аденомах гипофиза и при небольших опухолях кавернозного синуса. У пациентов со зрительными нарушениями при наличии клинических проявлений масс-эффекта хирургическая декомпрессия или шунтирующая операция с последующим облучением дает наилучшие результаты с точки зрения функционального исхода.

Глава 5. Лучевые методы лечения
Стереотаксическая радиохирургия применяется при небольшом размере опухоли (до 3 см) и при наличии 2-3 мм от границ опухоли до зрительных путей. Средняя доза, подводимая на опухоль, составляет от 14 до 18,5 Гр. При опухолях более 3 см применяется стереотаксическая радиотерапия в стандартном режиме фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной очаговой дозой (СОД) 50,4-54,0 Гр или гипофракционирование с разовой очаговой дозой 5-8 Гр, СОД 21-30 Гр. Показатели локального контроля роста опухоли - 92-100%. Более чем в 50% случаев происходит уменьшение объема опухоли после облучения.

Лучевое лечение пациентов с гормонально-активными аденомами гипофиза
Целью стереотаксического облучения пациентов с гормонально-активными аденомами является контроль над опухолевым ростом и снижение/нормализация повышенного уровня имеющихся гормонов, то есть достижение клинико-лабораторной ремиссии заболевания.

Лучевое лечение пациентов с пролактиномами. Лучевое лечение пациентов с пролактиномами является терапией третьей линии и применяется при неэффективности консервативного лечения у первичных и рецидивирующих больных, невозможности удаления опухоли и при возникновении рецидива. Применение лучевой терапии (конвенциональной или стереотаксической радиотерапии) в стандартном режиме фракционирования (разовая очаговая доза - 1,8 Гр, СОД - 50-56 Гр) приводит к снижению уровня пролактина в 50% случаев при сроках наблюдения за пациентами 8-10 лет. Радиохirurgическое лечение позволяет добиться ремиссии заболевания в 40-60% случаев. Необходимо подведение относительно высокой дозы облучения - более 22-24 Гр. Применение агонистов дофамина до и во время облучения снижает эффективность лучевого лечения, и не менее чем за 2 мес до предстоящего курса лучевой терапии/радиохирургии агонисты дофамина должны быть отменены.

Глава 5. Лучевые методы лечения
Лучевое лечение пациентов с акромегалией. Стереотаксическая радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия применяются, как правило, как терапия второй линии после неполного удаления опухоли. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания наступает через 3-10 лет после облучения у 50-60% пациентов. Для более быстрого наступления ремиссии при стереотаксической радиотерапии в стандартном режиме фракционирования используются дозы 54 Гр и более. При радиохирургии применяются дозы 24 Гр и более. Не рекомендуется использовать ЛС (аналоги соматостатина и др.) за 6-8 нед как до, так и после лучевого воздействия.

Лучевое лечение пациентов с болезнью Иценко-Кушинга. Лучевое лечение (стереотаксическая радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия) применяется у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга при отсутствии ремиссии заболевания после операции либо как первичное лечение у неоперированных пациентов. В ряде случаев радиохирургия может быть проведена в качестве первичного лечения у пациентов детского возраста, учитывая, что результаты лечения сопоставимы с хирургическим удалением. Клинико-лабораторная ремиссия заболевания у пациентов с болезнью Иценко-Кушинга, по данным литературы, наблюдается в 10-100% случаев, в среднем в 51,1%. Среднее время до достижения ремиссии при использовании стереотаксической техники - 12 мес. Для увеличения скорости достижения ремиссии заболевания рекомендуется применение более высоких доз при радиохирургии (26-30 Гр и более) и радиотерапии (более 54 Гр).

Факторы, влияющие на эффективность лучевого лечения

• **Объем облучения.** Чем больше объем облучения, тем ниже эффективность и время достижения ремиссии заболевания.
• **Гормональная активность опухоли.** У пациентов с болезнью Иценко-Кушинга ремиссия наступает быстрее, чем у пациентов с акромегалией.

Глава 5. Лучевые методы лечения
• **Использованная методика облучения.** Радиохirurgическое лечение способствует увеличению скорости достижения клинико-лабораторной ремиссии в сравнении со стандартным фракционированным облучением.
• **Доза облучения.** Увеличение дозы при стереотаксической радиохирургии и стереотаксической радиотерапии способствует увеличению скорости достижения ремиссии заболевания.
• **Лекарственная терапия.** У пациентов с пролактиномами и акромегалией применение агонистов дофамина и аналогов соматостатина в течение 2 мес до и после облучения приводит к снижению эффективности лучевого лечения.

Возможные осложнения лучевого лечения
Наиболее частое осложнение лучевой терапии - развитие гипопитуитаризма, которое, по данным разных авторов, возникает у 30-90% пациентов через 10 лет после проведенного лечения. Последние работы показывают, что при планировании стереотаксического облучения хорошая визуализация гипофиза и стебля гипофиза позволяет существенно снизить риск данного осложнения. При оценке результатов радиохirurgического лечения у 60 больных с визуализированным на МРТ гипофизе оказалось, что при дозах на гипофиз до 7,5 Гр, от 7,6 до 13,2 Гр и от 13,3 до 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составила 0,29 и 39% соответственно. И только при дозе на гипофиз более 19,1 Гр частота развития гипопитуитаризма составила 83%. Риск развития оптической нейропатии, по мнению ряда авторов, достоверно выше после стандартной лучевой терапии и

составля-
ет 1-3%, а риск лучевого некроза височных долей - 0-2%. Обзор 34 исследований по радиохирургическому лечению аденом гипофиза показал, что применение современных методов лучевого воздействия позволяет снизить риск развития оптической нейропатии, лучевого некроза и нейропатии глазодвигательных нервов до 1% и ниже.

Глава 5. Лучевые методы лечения

Риск развития радиоиндуцированных опухолей (менингиом, глиом, сарком и др.) составляет 2% через 20 лет после применения обычной дистанционной γ-терапии. Одно из самых крупных исследований на 5000 больных, прошедших радиохирургическое лечение, показало, что после 10 лет наблюдения за больными риск развития новой опухоли не выше, чем в целом в популяции.

Таким образом, современные методы стереотаксической лучевой терапии и радиохирургии на сегодняшний день являются наиболее безопасными и эффективными методами лучевого воздействия при лечении пациентов с аденомами гипофиза.

Альтернативные методы

Хирургическое удаление аденом гипофиза и лекарственная терапия могут быть альтернативой стереотаксическому облучению. У многих пациентов с аденомами гипофиза лучевое лечение является единственно возможным методом эффективного лечения.

Глава 6. Хирургические методы лечения

6.1. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В.Э. Ванушко

Тиреоидэктомия

Синонимы

Тотальная тиреоидэктомия, экстирпация ЩЖ, струмэктомия.

Показания

- РЩЖ.
- Узловой коллоидный зоб (признаки компрессии соседних органов, развитие функциональной автономии, тиреотоксикоз, косметический дефект).
- Диффузный токсический зоб при отсутствии иммунологической ремиссии в течение 1,5-2,0 лет и др. (см. раздел 12.2).
- Хронический АИТ, гипертрофическая форма с признаками компрессии соседних органов.

Противопоказания

Высокий риск оперативного вмешательства по сопутствующим заболеваниям.

Подготовка

Необходимо компенсировать тиреотоксикоз, уменьшить выраженность его клинических проявлений (при диффузном токсическом зобе и функциональной автономии), стратифицировать риск оперативного вмешательства по сопутствующим заболеваниям, провести лечебные и профилактические мероприятия, максимально его снижающие.

Осложнения

Паралич гортани

Односторонний паралич гортани - 5-10% пациентов, ЛОР-контроль в той же группе пациентов - до 33%.

У специализированных хирургов - 0,1-3,5%, строболарингоскопия в той же группе - до 8,5%.

Симптомы:

- дисфония - 80% (в большей степени снижает качество жизни);
 - трудности с дыханием - 75%;
 - дисфагия - 56% (включая поперхивание при глотании - 44% больных).
- Послеоперационный гипопаратиреоз
- Транзиторный - 30-60%.
 - Постоянный (более 6 мес после операции) - 2-10%.
 - В течение 4-6 нед функция ОЩЖ восстанавливается у 60-70% пациентов.

Вероятность развития постоянного гипопаратиреоза:

- оставлены четыре ОЩЖ - 2,5%;
- оставлены две-три ОЩЖ - 6%;
- оставлена одна ОЩЖ - 16%.

Альтернативные методы

- При РЩЖ и хроническом АИТ - отсутствуют.

Глава 6. Хирургические методы лечения

- При диффузном токсическом зобе - терапия радиоактивным йодом.

Гемитиреоидэктомия

Синонимы

Экстирпация доли ЩЖ, удаление доли ЩЖ с перешейком.

Обоснование

Гемитиреоидэктомия - операция при неопределенном заключении цитологического исследования («фолликулярная неоплазия») - не только лечебная, но и диагностическая процедура.

ПОКАЗАНИЯ

III-V варианты заключения цитологического исследования.

Противопоказания

Высокий риск операции по сопутствующим заболеваниям.

Осложнения

Специфические осложнения гемитиреоидэктомии - повреждение возвратных гортанных нервов. Гипопаратиреоз после удаления одной доли ЩЖ практически не развивается.

Альтернативные методы

Отсутствуют.

6.2. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

И.В. Ким

Определение

Паратиреоидэктомия (селективная паратиреоидэктомия) - удаление аденомы ОЩЖ; тотальная паратиреоидэктомия -

удаление всех ОЩЖ; субтотальная паратиреоидэктомия - удаление трех ОЩЖ или трех с резекцией одной.

Синонимы

Удаление аденомы ОЩЖ, парааденомэктомия.

Обоснование

Удаление аденомы ОЩЖ при ПГПТ - самый эффективный способ лечения, позволяющий избавить пациента от заболевания.

При ВГПТ хирургическое лечение не устраняет причины болезни, но позволяет ликвидировать и/или контролировать развитие клинических проявлений гиперпаратиреоза, улучшая качество жизни пациентов. Хирургическое лечение ТГПТ (после трансплантации почек) позволяет ликвидировать нарушения фосфорно-кальциевого обмена, обусловленные автономной гиперпродукцией ПТГ.

При раке ОЩЖ оперативное лечение является практически единственным эффективным лечением. Химио- и лучевая терапия рака ОЩЖ малоэффективны.

Цели

Цель оперативного лечения ПГПТ - удаление опухоли ОЩЖ с нормализацией фосфорно-кальциевого обмена, обусловленного гиперпродукцией ПТГ.

Глава 6. Хирургические методы лечения

Цели хирургического лечения ВГПТ:

- достижение оптимального уровня ПТГ в зависимости от стадии ХПН;
- нормализация уровней кальция и фосфора в плазме крови до уровня, когда произведение их концентраций лежит в пределах 4-5;
- ликвидация/снижение клинических проявлений гиперпаратиреоза (зуда, костных болей, мышечной слабости);
- стабилизация МПК по данным рентгеноденситометрии, предотвращение патологических переломов костей.

При ТГПТ цель хирургического лечения - удаление одной или нескольких измененных ОЩЖ.

При раке ОЩЖ цель оперативного лечения - достижение полного выздоровления за счет адекватного объема хирургического вмешательства. В случае невозможности радикального хирургического лечения - удаление основного массива опухоли для предотвращения развития гиперкальциемического криза.

Показания

При ПГПТ хирургическое лечение показано во всех случаях манифестного проявления заболевания. Паратиреоидэктомия является преимущественно плановым оперативным вмешательством. Исключение составляют пациенты с гиперкальциемическим кризом.

При выявлении ПГПТ во время беременности оперативное лечение проводят в II триместре.

В случае бессимптомного или малосимптомного течения заболевания и наличия аденомы ОЩЖ оперативное лечение показано, когда имеются:

- повышение уровня кальция в крови на 0,25 ммоль/л и более верхней границы нормы;
- снижение СКФ менее 60 мл/мин;
- кальциурия суточной мочи более 10 ммоль/сут;
- нефролитиаз и/или нефрокальциноз, диагностируемый при рентгенографии, УЗИ или КТ;
- прогрессирующий остеопороз ($T_{score} \leq -2,5$);

- перелом позвонков, диагностируемый при рентгенографии, КТ, МРТ или рентгеноденситометрии;
- возраст менее 50 лет;

Глава 6. Хирургические методы лечения

- невозможность динамического наблюдения.

При ВГПТ показания к оперативному лечению возникают в случаях выраженного прогрессивного течения заболевания и бесперспективности или малой эффективности консервативной терапии. Выявление только гиперплазированных ОЩЖ не является показанием к паратиреоидэктомии. Показаниями к хирургическому лечению ВГПТ с гиперплазией ОЩЖ являются:

- постоянно повышенная (неуправляемая) концентрация кальция в крови;
- рост величины произведения концентраций кальция и фосфора в крови (до 6,0-6,9 ммоль/л или выше);
- прогрессирующее поражение скелета, обусловленное гиперпаратиреозом;
- постоянный, мучительный, не поддающийся обычным методам лечения кожный зуд;
- кальцифилаксия.

Показания к оперативному лечению ТГПТ возникают при сохранении или возникновении нарушений фосфорно-кальциевого обмена у пациентов после трансплантации почек, обусловленных бесконтрольной выработкой ПТГ одной или несколькими измененными ОЩЖ.

Противопоказания

Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний может быть противопоказанием к хирургическому лечению гиперпаратиреоза. В этом случае показана консервативная терапия в целях снижения выраженности поражений органов-мишеней и профилактики гиперкальциемического криза.

Подготовка

Во всех случаях планового оперативного вмешательства основой предоперационной подготовки являются стратификация рисков по сопутствующим заболеваниям и проведение лечебных мероприятий для их возможного снижения.

При гиперкальциемическом кризе проводится короткая предоперационная подготовка в целях коррекции гиповолемии, восстановления СКФ и нормализации диуреза. Данная подготовка, как правило, проводится в условиях реанимационного отделения.

Методика

Глава 6. Хирургические методы лечения

Оперативное вмешательство при ПГПТ в большинстве случаев проводят под эндотрахеальным наркозом. При типичной ситуации выполняют воротниковый разрез на передней поверхности шеи по Кохеру. Послойно рассекают кожу, подкожно-жировую клетчатку, подкожную мышцу шеи, разделяют и разводят претиреоидные мышцы, обнажают щитовидную железу. Дальнейшие действия имеют строгую последовательность и заключаются:

- в мобилизации доли ЩЖ;
- выделении аденомы ОЩЖ из окружающих тканей;

• удалении парааденомы.

Очень важным техническим моментом является выделение пара-аденомы без повреждения собственной капсулы, так как высока вероятность паратиреоматоза.

Адекватность оперативного вмешательства контролируют исследованием интактного ПТГ через 15 мин после удаления парааденомы. При снижении уровня интактного ПТГ на 50% исходного (при мало-симптомных формах ПГПТ - нормализация ПТГ в пределах референсных значений) хирургическое вмешательство считается успешным. В сомнительных случаях проводят срочное гистологическое исследование. При отсутствии снижения уровня ПТГ проводят ревизию зон типичного расположения других ОЩЖ.

Если опухоль ОЩЖ не удается обнаружить, а также в целях минимизации операционной травмы при рецидивирующих операциях прибегают к интраоперационному УЗИ.

В 6-10% случаев встречается атипичное расположение ОЩЖ. Они могут локализоваться за грудиной в переднем и заднем средостении, в зоне бифуркации трахеи, латеральнее сонных артерий или в области подъязычной кости и др.

Алгоритм выбора объема оперативного вмешательства зависит от заболевания, протекающего в рамках ПГПТ. При спорадическом поражении одной ОЩЖ (85% всех случаев ПГПТ) выполняют селективную паратиреоидэктомию. В случае нескольких аденом ОЩЖ удаляют все пораженные ОЩЖ.

Глава 6. Хирургические методы лечения

При синдромах МЭН-1 и МЭН-2 возможны два тактических варианта:

- субтотальная паратиреоидэктомия - удаление трех или трех с резекцией четвертой (наименее измененной и наиболее доступной) ОЩЖ;
- тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани наименее измененной ОЩЖ в мышцу предплечья (чаще m. brachioradialis).

Важной особенностью хирургического лечения при МЭН-синдромах является такой выбор объема оперативного вмешательства, чтобы пациент оставался в эупаратиреозе.

При раке ОЩЖ оперативная тактика весьма агрессивна и обусловлена необходимостью максимальной радикальности хирургического вмешательства. Объем оперативного вмешательства при раке ОЩЖ включает удаление единым блоком следующих структур:

- опухоли ОЩЖ;
- прилежащей доли ЩЖ;
- паратрахеальной клетчатки с лимфатическими узлами со стороны поражения;
- претрахеальных мышц, с которыми граничит опухоль;
- резекции возвратного гортанного нерва в случае его прорастания.

Важной особенностью оперативной техники при раке является профилактика травматизации капсулы опухоли и обсеменения раны, так как это является основной причиной местного метастазирования.

При ВГПТ объем оперативного вмешательства обусловлен поражением всех ОЩЖ. При этом возможны следующие варианты:

- субтотальная паратиреоидэктомия - удаление трех с резекцией четвертой (наименее измененной и наиболее доступной) ОЩЖ;
- тотальная паратиреоидэктомия;
- тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией ткани наименее измененной ОЩЖ в мышцу предплечья (не на стороне артериовенозной фистулы).

В случае ТГПТ объем оперативного вмешательства заключается в удалении патологически измененных (одной или нескольких) ОЩЖ.

В настоящее время паратиреоидэктомии зачастую проводят при видеоассистированных и эндоскопических оперативных доступах. Преимущества данных оперативных вмешательств - меньший травматизм и лучший косметический эффект.

Глава 6. Хирургические методы лечения

Операционные характеристики

После успешного хирургического вмешательства большинство клинических проявлений и лабораторных изменений, характерных для ПГПТ, быстро подвергается обратному развитию. У 90% пациентов, имевших нефролитиаз, камнеобразование прекращается. В течение года после ликвидации ПГПТ значительно увеличивается МПК (на 14-25%), у трети больных эти показатели нормализуются, а у остальных пациентов остеопороз переходит в остеопению. Трудоспособность восстанавливается, если до лечения не было выраженных деформаций скелета или тяжелого поражения почек, приведшего к ХПН.

Прогноз при ВГПТ зависит от течения, длительности и адекватности терапии основного заболевания. При этом исчезают боли в костях и кожный зуд, улучшается трофика кожи в местах ишемических некрозов вследствие кальцифилаксии.

Отдаленные результаты при раке ОЩЖ после хирургического лечения следующие: треть пациентов излечиваются после первичной операции, треть имеют длительный положительный эффект после повторных операций, у остальных заболевание протекает агрессивно в короткие сроки. Десятилетняя выживаемость после операции составляет около 50%.

Применение лучевой и химиотерапии при раке ОЩЖ имеет неутешительные результаты. Положительный эффект от проводимого лечения носит временный характер (до 2-3 мес). Если опухоль ОЩЖ неоперабельна, необходимо проводить терапию, направленную на предотвращение гиперкальциемического криза.

Факторы, влияющие на эффективность

Результат хирургического вмешательства зависит от интраопера-ционно определяемого уровня интактного ПТГ в сыворотке крови и адекватной его интерпретации.

Ключ к успеху оперативного лечения ПГПТ - сочетание методов дооперационной топической диагностики (УЗИ, КТ, сцинтиграфии, однофотонной эмиссионной КТ). Чувствительность комплексного использования этих методов достигает 99%.

Глава 6. Хирургические методы лечения

Чувствительность интраоперационного определения ПТГ достигает 99,5%. Применение этого метода позволяет снизить число рецидивов ПГПТ в 3-5 раз.

Осложнения

Среди осложнений паратиреоидэктомии необходимо отметить кровотечение, повреждение возвратного гортанного

нерва, персистирующ-ий гипопаратиреоз.

Альтернативные методы

К нехирургическим методам лечения относят чрескожные скле-розирующие инъекции кальцитриола или этанола в гиперплазиро-ванные ОЩЖ под контролем УЗИ, а также радиочастотную абляцию ОЩЖ. Однако эти методы рассматривают как альтернативу хирургическому вмешательству преимущественно при рецидивирующем гиперпаратиреозе, когда повторные операции сопряжены с высокой вероятностью интраоперационных осложнений.

6.3. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Д.Г. Бельцевиг

Операции на надпочечниках, проводимые открытым способом

Хирургические доступы

Выделяют срединный лапаротомный и боковые внебрюшинные хирургические доступы.

• **Срединный лапаротомный доступ.** Бесспорное преимущество лапаротомии - возможность одномоментной ревизии обоих надпочечников, парааортальной области и других зон внутрибрюш-ной вненадпочечниковой локализации ФХЦ. Большое значение имеет широкий доступ «на протяжении» к аорте и нижней полой вене при больших по размерам опухолях, адренокортикальном раке, когда существует высокий риск кровотечения из крупных сосудов и необходимость широкой лимфодиссекции.

• **Боковые внебрюшинные доступы.** Основным преимуществом этого доступа считают более быстрый и удобный подход к центральной вене надпочечника. Учитывая основной стратегический принцип удаления ФХЦ (наиболее быстрое отключение опухоли от центрального кровотока), это преимущество имеет наибольшее значение при операциях у больных с хромаффинными опухолями. Однако при опухолях больших размеров подход к центральной вене становится затрудненным из-за меньшей подвижности опухоли, очевидны недостатки метода и при двусторонних опухолях. Выделяют люмботомный и трансторакальный доступы.

Глава 6. Хирургические методы лечения

♦ **Люмботомный доступ.** При левосторонней адреналэктомии внебрюшинным доступом оптимальной считают люмботомию в X-XI межреберье. Большое значение при люмботомном доступе имеют правильная мобилизация и ретракция бокового плеврального синуса. Наличие его небольшого повреждения не относят к показаниям к дренированию плевральной полости, если отверстие можно эффективно ушить под визуальным контролем. При люмботомии необходимы поднадкостничная мобилизация ребра и, если это необходимо, резекция ребра. ♦ **Трансторакальный доступ.** Он пользуется популярностью при правосторонней адреналэктомии. Доступ осуществляют в IX-X межреберье. При этом выполняют широкое рассечение диафрагмы, что позволяет провести ревизию забрю-шинного пространства широко по ходу нижней полой вены. Травматичность этого доступа выше, чем при люмботомии, однако она оправдана тем, что правый надпочечник вследствие короткой центральной вены, отходящей непосредственно от нижней поллой вены, менее подвижен, чем левый надпочечник.

Эндоскопические и робот-ассистированные вмешательства на надпочечниках

Эндоскопические вмешательства выполняют с 1992 г., когда M. Gagner и соавт. впервые опубликовали результаты подобных операций. С первой декады нашего века появилась возможность применения робот-ассистированных методик. Применение обоих методов считается «золотым стандартом» при альдостеромах, доброкачественных кортикостеромах, доброкачественных гормонально-неактивных опухолях, при ФХЦ. В последнем случае эндоскопические методы имели определенные трудности в эпоху, когда не проводилась предоперационная адренергическая блокада. В настоящий момент предоперационная фармакологическая блокада является обязательным компонентом лечения ФХЦ, в связи с чем ограничения, связанные с гормональной активностью, были сняты.

Глава 6. Хирургические методы лечения

Проблемы эндоскопической техники связаны с возможностью местной диссеминации опухоли при адренокортикальном раке и ФХЦ большого размера. В отношении этих заболеваний дискуссия о преимуществах и недостатках эндоскопического доступа не утихает, поиск правильного решения осложняется отсутствием исследований, адекватных по численности и составу больных, отсутствием правильной рандомизации, сильным влиянием на результат опыта конкретного хирурга и стадии заболевания.

Эндоскопические доступы

Существует несколько эндоскопических доступов.

- **Боковой трансабдоминальный** - пациент находится в боковом положении.
- **Ретроперитонеальный** - пациент находится в боковом положении или на животе.

Техника операции

Эндоскопическое трансабдоминальное вмешательство на надпочечниках предусматривает введение 3-5 троакаров на уровне реберной дуги от задней подмышечной линии до среднеключичной линии. При ретроперитонеальном доступе используются три троакара или один многопортовый троакар, вводимые в поясничной зоне от пара-вертебральной до задней подмышечной линии. Основной принцип операции предусматривает широкий доступ к надпочечнику, при котором возможна мобилизация тех же органов, что и при трансабдоминальной открытой операции. Соблюдение этого правила позволяет снизить число реверсивных операций (то есть переходящих к открытому доступу). Лапароскопическая адреналэктомия - «золотой стандарт» лечения большинства заболеваний надпочечников.

6.4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АДЕНОМ ГИПОФИЗА

А.Ю. Григорьев

Аденомы гипофиза - это наиболее частая патология гипофиза у взрослых, составляющая 10-15% от всех интракраниальных опухолей.

Распространенность асимптоматических инциденталом гипофиза достигает 14% на аутопсиях и 22% по данным нейровизуализационных методов исследования в популяции. Наиболее встречающимися из аденом гипофиза в хирургических сериях наблюдений являются про-лактиномы - 39-50%, гормонально-неактивные аденомы гипофиза - 23-27%, соматотропиномы - 16-21%, кортикотропиномы - 5-16%, тиреотропиномы - 0,5-3%, гонадотропиномы - 0,9-1%.

Глава 6. Хирургические методы лечения

Синонимы

Хирургия аденом гипофиза. Аденомэктомия.

Определение

Хирургическое удаление аденом гипофиза - один из ведущих методов лечения гипофизарных новообразований. Преимуществами нейрохирургического лечения являются его высокая эффективность, быстрота излечения и возможность тотального или максимально полного удаления опухолевой массы. Недостатками метода можно считать инвазивность процедуры, а также риск хирургических осложнений разной степени тяжести.

Хирургическая цель

В зависимости от типа аденомы гипофиза цели могут быть различными. При гормонально-активных аденомах гипофиза, независимо от размеров опухоли, необходимо по возможности провести тотальное удаление, так как только в этом случае возможно добиться ремиссии заболевания (акромегалия, болезнь Иценко-Кушинга и т.п.). При новообразованиях значительных размеров, независимо от гормональной активности, лечение должно быть направлено на устранение симптомов компрессии окружающих сосудистых и нервных структур, тотальное или максимально возможное удаление опухоли-левой ткани, устранение сосудистых, неврологических, эндокринно-обменных и эмоционально-личностных нарушений.

Показания

Показаниями к операции являются:

- наличие гормонально-активной аденомы гипофиза:

- ◊ кортикотропиномы;
- ◊ соматотропиномы;
- ◊ тиреотропиномы;
- ◊ пролактиномы (при резистентности опухоли к медикаментозной терапии, ее непереносимости в виде выраженных побочных эффектов, желании пациента провести хирургическое лечение);
- наличие гормонально-неактивной аденомы гипофиза со следующей симптоматикой, возникшей в результате воздействия опухоли как объемного процесса:

- ◊ нарушением зрительных функций;
- ◊ неврологическими нарушениями (офтальмоплегией, парезом глазодвигательных нервов и др.);

Глава 6. Хирургические методы лечения

- ◊ смещением хиазмы зрительных нервов опухолью по данным МРТ;
- ◊ апоплексией аденомы гипофиза с развитием зрительных нарушений (следует учитывать давность процесса и степень выраженности зрительных нарушений);
- ◊ отрицательной динамикой в росте опухоли;
- ◊ развитием гипопитуитарных нарушений;
- ◊ наличием постоянных головных болей оболочечного характера;
- ◊ прилеганием опухоли к хиазме при планировании беременности.

Противопоказания

Противопоказаниями к хирургическому вмешательству являются наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, воспалительные заболевания придаточных пазух носа, кожи головы (при планировании транскраниальных операций), желание пациента.

Подготовка к оперативному вмешательству

- Всем пациентам с аденомами гипофиза требуется проводить лечение в специализированных центрах.
- Предоперационная подготовка больных с акромегалией обусловлена системными проявлениями заболевания (кардиомиопатией, стойкой АГ, некомпенсированным СД и др.). В качестве предоперационной подготовки, помимо назначения симптоматической терапии, направленной на компенсацию имеющихся соматических осложнений, возможно применение аналогов соматостатина и агонистов дофамина, снижающих гормональную активность опухоли, а в ряде случаев уменьшающих ее объем, что позволяет повысить радикальность операции и снизить частоту послеоперационных осложнений.
- Всем пациентам в дооперационном периоде необходимо проведение МРТ головного мозга для четкой визуализации аденомы гипофиза, выявления направления ее роста и размера.

Методика

В настоящее время доступы к хиазмально-селлярной области подразделяются на две группы: транскраниальные и транссфеноидаль-ные, каждый из которых имеет свои модификации. Наиболее распространенной методикой является трансназальное эндоскопическое удаление опухоли.

Глава 6. Хирургические методы лечения

Транскраниальные доступы применяются значительно реже, и основными показаниями к ним могут являться:

- выраженный супраселлярный рост с наличием большого вторичного узла, отходящего на тонкой ножке, а также если супра-селлярная часть имеет значительное асимметричное строение и выраженные размеры при нормальных размерах турецкого седла (как при краниофарингиомах, растущих из стебля гипофиза);
- латероселлярный рост с обрастанием сонной артерии, распространение опухоли в латеральные отделы кавернозного синуса и в среднюю черепную ямку;
- необходимость срочной операции (резкое снижение зрения в результате апоплексии и т.п.), наличие острого воспалительного процесса в придаточных пазухах носа и носовой полости (как альтернатива транссфеноидальному).

Разновидностями транскраниального доступа являются односторонний субфронтальный, лобно-височный, птериональный и бифрон-тальный доступы.

Описание методики эндоскопической операции

Все оперативные вмешательства с удалением аденом гипофиза проводятся с использованием общей анестезии. Пациент лежит на спине с незначительно приподнятым головным концом (15-30°) и слегка повернутой головой в сторону нейрохирурга.

Выбор носового хода осуществляется в зависимости от состояния носовых раковин, стороны искривления носовой перегородки и наличия костных шипов, проходимости среднего носового хода, удобства для хирурга.

Периодическое орошение полости носа антисептическими растворами снижает риск развития инфекционных осложнений.

Этапы эндоскопического доступа

1. Назальный - санация носовых ходов и осуществление доступа к передней стенке основной пазухи.

2. Сфеноидальный - трепанация передней стенки основной пазухи и удаление или коагуляция слизистой оболочки основной пазухи.

Глава 6. Хирургические методы лечения

3. Селлярный - трепанация дна турецкого седла и удаление опухоли с последующим гемостазом.

4. Этап пластики основания черепа - проводится в случае развития интраоперационной ликвореи.

В современной хирургии аденом гипофиза все трансназальные операции проводятся с использованием эндоскопов с разными углами направленности оптики (0, 30, 45, 70° и др.), что позволяет хорошо освещать и визуализировать операционное поле и прилежащие структуры околоселлярного пространства.

В зависимости от размера и степени инвазии опухоли, ее консистенции, гормональной активности могут меняться продолжительность и трудоемкость операции. При изменениях лицевого скелета у больных с акромегалией возможны трудности с интубацией. Гипертрофия костной ткани и слизистых оболочек увеличивает продолжительность доступа (применение высокооборотных дрелей, шейверов позволяет сократить это время). Инвазия опухоли в окружающие структуры, ее большие размеры также удлиняют сроки операции и снижают ее эффективность.

Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде проводится антибиотикопрофилактика для уменьшения риска инфекционных осложнений.

Послеоперационный период

В первые сутки после операции пациент нуждается в наиболее пристальном мониторинге жизненно важных функций: оценке гемодинамики, выявлении и купировании ранних послеоперационных осложнений (НН, НД и др.). В последующем в течение первого года (иногда дольше) после операции необходимо наблюдение эндокринолога на предмет оценки состояния эндокринного статуса, купирования при необходимости гормональной недостаточности, контроля за приемом заместительной терапии. В случае отсутствия ремиссии или возникновения рецидива заболевания (болезни Иценко-Кушинга, акромегалии и т.п.) рекомендовано проведение курса симптоматической и гормоно-подавляющей терапии с дальнейшим решением вопроса о повторной операции и/или комбинированной терапии.

Глава 6. Хирургические методы лечения

В течение первых 1-2 мес после операции рекомендовано наблюдение у оториноларинголога для нормализации носового дыхания.

В течение первых 8-12 нед необходимо ограничение физических нагрузок, чиханья, сморкания, натуживания и т.п. (в целях профилактики развития послеоперационной ликвореи).

В последующем рекомендовано проведение динамического МРТ-исследования (через 6, 12, 24 мес) головного мозга для выявления возможного рецидива или продолженного роста опухоли.

Операционные характеристики

Хирургия аденом гипофиза является высокоэффективным методом лечения, позволяющим добиться значительной частоты ремиссии заболевания.

Факторы, влияющие на эффективность

На исход оперативного вмешательства влияют:

- степень технического нейрохирургического оснащения (инструментарий, нейронавигация, высокоскоростной бор и др.);
- размер и характер роста опухоли, проведенные ранее удаление опухоли или лучевая терапия;
- квалификация нейрохирурга (не менее 100 проведенных операций, а также не менее 25 ежегодно выполняемых аденомэктомий).

Осложнения

На частоту развития послеоперационных осложнений влияют квалификация нейрохирурга, размеры, распространенность и плотность опухоли. Наиболее типичными осложнениями после эндоскопических вмешательств являются:

- эндокринные нарушения;
- назальная ликворея;
- инфекционные осложнения (менингиты, синуситы);
- зрительные и неврологические нарушения;
- носовые кровотечения;
- летальные исходы (составляют менее 1%).

После транскраниальных вмешательств чаще развиваются эндокринные, зрительные и глазодвигательные нарушения, ишемические осложнения.

Альтернативные методы

Медикаментозная и лучевая терапия - альтернативные методы лечения опухолей гипофиза. Каждому из них отдают предпочтение при наличии определенных факторов (гормональная активность опухоли, ее объем, направление роста и степень инвазии в окружающие ткани, чувствительность рецепторного аппарата опухоли).

Глава 6. Хирургические методы лечения

Медикаментозную терапию при соматотропиномах назначают не только на этапе подготовки пациента к хирургическому лечению, но и в качестве первичного метода лечения для снижения секреции гормона роста, уменьшения объема опухоли и проявлений заболевания. Аналоги соматостатина, антагонисты рецепторов СТГ в настоящее время считаются самыми эффективными медикаментозными средствами лечения акромегалии.

Медикаментозная терапия пролактином - ведущий метод лечения этих новообразований, и хирургический метод показан в основном при отсутствии эффективности медикаментозного лечения агониста-ми дофамина (около 10% больных).

Консервативная терапия у пациентов с кортикотропиномами заключается в назначении блокаторов стероидогенеза, применении аналогов соматостатина.

При неактивных аденомах гипофиза, при чувствительности опухолевой ткани возможно лечение агонистами дофамина и др. Однако эффективность такого лечения низкая.

Лучевые методы лечения (радиохирургия и радиотерапия) применяют при невозможности проведения хирургического вмешательства (возраст, тяжелое соматическое состояние больного), в тех случаях экстраселлярного роста опухоли, когда тотальное удаление опухоли невозможно, при высокой агрессивности опухоли, при продолженном росте опухоли или ее рецидиве. При выборе метода лечения учитываются пожелания пациента.

Глава 7. Гемодиализ

М.В. Шестакова, С.А. Мартынов

Синонимы

Программный гемодиализ, хронический гемодиализ, гемодиализ-ная терапия.

Определение

Гемодиализ - один из основных методов заместительной почечной терапии пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Цель

Гемодиализ - процедура очищения крови от токсичных веществ с малой и средней молекулярной массой, накапливаемых при уремии, путем диффузии, частично конвекции и ультрафильтрации через полупроницаемую мембрану диализатора.

Показания

Терминальная стадия почечной недостаточности (СКФ ≤ 15 мл/ мин/1,73 м²).
При инициации лечения гемодиализом учитываются индивидуальные особенности течения почечной недостаточности, тяжесть и выраженность симптомов, ассоциированных с уремией, эффективность консервативных методов их коррекции.
Показания к проведению экстренного гемодиализа: гипергидратация, олигурия и анурия с риском развития отека мозга и легких, выраженный полисерозит с угрозой тампонады сердца, выраженное нарушение питания из-за плохого аппетита, диспепсические расстройства на фоне уремии (тошнота, рвота, диарея), нарастание белково-энергетической недостаточности, тяжелый метаболический ацидоз, электролитные нарушения: неконтролируемая гиперкалиемия (уровень калия в сыворотке - более 6,5 ммоль/л), трудноконтролируемая АГ, геморрагический диатез, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации (вялость, сонливость, ступор, кома).

Противопоказания

- Не поддающееся медикаментозной коррекции психическое заболевание, создающее непреодолимые препятствия к подключению к аппарату «искусственная почка» и проведению гемодиализа.
- Тяжелая полиорганная или онкологическая патология, при которой проведение гемодиализа чревато риском развития состояния, более опасного для жизни, чем прогноз основного заболевания.

Глава 7. Гемодиализ

- Вопрос о бесполезности лечения гемодиализом является серьезной этической и социальной проблемой, требующей коллегиального решения.

Подготовка

Плановая - при наступлении IV стадии ХБП (при снижении СКФ до 15-29 мл/мин/1,73 м²).
Основные принципы лечения пациентов с СД на додиализной стадии почечной недостаточности:

- компенсация углеводного обмена с достижением индивидуальных целевых значений HbA1c;
- ограничение животного белка (0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки) с контролем питательного статуса (концентрация общего белка в сыворотке - 64-83 г/л, концентрации альбумина в сыворотке - 35-50 г/л);
- контроль АГ, проведение антигипертензивной терапии для достижения целевого уровня АД ($\leq 130/85$ мм рт.ст.), избежание гипотонии - снижения АД менее 100/60 у мужчин и не менее 95/60 мм рт.ст. у женщин, профилактика ортостатической гипотонии (снижение систолического АД более 30 мм рт.ст. при проведении ортостатической пробы);
- купирование гипергидратации с помощью диуретической терапии;
- коррекция гиперкалиемии (концентрация калия в сыворотке - 3,5-5,1 ммоль/л);
- коррекция дислипидемии (целевой уровень общего холестерина - менее 4,5 ммоль/л, ЛПНП - менее 1,8 ммоль/л, триглицеридов - менее 1,7 ммоль/л, ЛПВП - более 1,0 ммоль/л у мужчин и более 1,3 ммоль/л у женщин);
- коррекция минерально-костных нарушений (концентрация общего кальция в сыворотке - 2,1-2,55 ммоль/л, концентрация фосфора в сыворотке - 0,74-1,52 ммоль/л, фосфорно-кальциевое произведение - менее 4,4, целевой уровень ПТГ в сыворотке - 70-130 пг/мл);
- коррекция анемии (концентрация гемоглобина - не менее 110/115 г/л, концентрация ферритина в сыворотке - не менее 100 нг/мл, коэффициент насыщения трансферрина в сыворотке железом - не менее 20%);

Глава 7. Гемодиализ

- профилактика неблагоприятного воздействия на почки нефро-токсических средств (антибиотиков, нестероидных противовоспалительных препаратов, рентгеноконтрастных веществ);
 - обследование на инфицированность вирусами гепатитов В и С и проведение вакцинации против гепатита В;
 - стабилизация сосудистых изменений на глазном дне (диагностика и лечение диабетической ретинопатии);
 - наблюдение у специалиста по диабетической стопе (диагностика и лечение синдрома диабетической стопы, диабетической остео-артропатии, язвенных дефектов стопы);
 - формирование сосудистого доступа для забора крови аппаратом «искусственная почка» не позднее 3 мес до предполагаемого срока начала гемодиализа (три варианта): артериовенозная фистула с использованием естественной вены (нативная фистула), артериовенозная фистула с использованием синтетического сосудистого протеза и долговременный двухпросветный специальный влагостойкий туннельный катетер (предпочтительна установка во внутреннюю яремную вену).
- Использование любого сосудистого доступа сопряжено с риском развития различных осложнений: тромбоза фистулы, протеза или катетера, инфицирования, особенно катетера, что требует тщательного ухода с учетом правил асептики и антисептики.

Таблица 7.1. Необходимые исследования у больных сахарным диабетом на додиализной стадии почечной недостаточности

Исследования	Частота проведения
Определение HbA1c	1 раз в 3 мес
Общий анализ крови	1 раз в месяц
Креатинин, мочеви́на, калий, альбумин в сыворотке	1 раз в месяц
Определение СКФ (по формулам, при необходимости проведение пробы Реберга-Тареева)	1 раз в месяц
Общий белок, альбумин, холестерин общий, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, моче́вая кислота, кальций общий и ионизированный, фосфор, железо, трансферрин, ферритин, С-реактивный белок в сыворотке	1 раз в 3 мес
Коагулограмма	1 раз в 3 мес
ПТГ	1 раз в 3 мес

Определение маркеров гепатитов	1 раз в 6 мес
Определение альбуминурии	1 раз в мес
Электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, нагрузочные тесты	По рекомендации кардиолога

Окончание табл. 7.1

Исследования	Частота проведения
Денситометрия	1 раз в 12 мес
Осмотр глазного дна	По рекомендации окулиста
Осмотр стоп	При каждом посещении врача
Консультация невролога	1 раз в 6 мес

Методика

Гемодиализ проводится с помощью аппарата «искусственная почка». Основной принцип работы аппарата «искусственная почка» - обеспечение поступления крови больного в полые полупроницаемые волокна диализатора, где излишки накопившихся в организме продуктов азотистого метаболизма, электролитов диффундируют в диализи-рующий раствор (диализат), а затем очищенная кровь возвращается обратно в сосудистое русло пациента.

Глава 7. Гемодиализ

Аппаратура для гемодиализа включает: систему подготовки, подачи и слива диализата из специально очищенной воды и диализных концентратов (бикарбонатный и кислотный), экстракорпоральный контур кровообращения (кровопроводящие магистрали), кровяной насос, систему электронного контроля за параметрами крови, диализата, гемодинамики и ультрафильтрации, гепариновую помпу, одноразовый диализатор.

У пациентов с СД диализат, кроме натрия, калия, кальция, магния, бикарбоната, хлора, уксусной кислоты, для профилактики гипогликемии должен содержать глюкозу - 1 г/л (стандартная концентрация). Ультрафильтрация - это удаление избытка жидкости из организма пациента, осуществляемое за счет создания управляемого аппаратом трансмембранного давления в диализаторе (равного сумме онкотиче-ского и гидростатического давления), которое обусловлено давлением крови и диализата на мембрану. Процесс ультрафильтрации (скорость, объем) можно контролировать путем установления различных ее профилей в зависимости от состояния пациента. Гепаринизация (болус-инфузионная гепаринизация крови с использованием нефракционированного гепарина или фракционированного низкомолекулярного гепарина) проводится во время гемодиализа для предупреждения тромбообразования крови в экстракорпоральной системе.

Операционные характеристики (эффективность)

Имеются два основных оценочных критерия эффективности гемодиализа. 1. Процент снижения мочевины за сеанс гемодиализа, или Urea Reduction Rate (URR). Данный показатель вычисляется по формуле: процент снижения мочевины = (мочевина в сыворотке до гемодиализа - мочевина в сыворотке после гемодиализа / мочевина в сыворотке до гемодиализа) × 100. 2. Показатель Kt/V - отношение объема плазмы, очищенной от мочевины, где K - клиренс диализатора по мочеvine (мл/мин) за единицу времени (t, мин) к общему объему распределения мочевины (V).

Глава 7. Гемодиализ

Значение V определяют по номограмме или вычисляют по формуле Уотсона (Watson):

$$V_{\text{мужчины}} = 2,447 - 0,09516 \times \text{возраст (годы)} + 0,1074 \times \text{рост (см)} + 0,3362 \times \text{массу тела (кг)}$$
$$V_{\text{женщины}} = -2,097 + 0,1 - 69 \times \text{рост (см)} + 0,2466 \times \text{массу тела (кг)}$$

Для расчета показателя отношения объема плазмы, очищенной от мочевины при гемодиализе, наиболее простой считают формулу Даугирдаса (Dauqirdas):

$$\text{отношение объема плазмы, очищенной от мочевины} = \frac{2,2 - 3,3 \times (R - 0,03 - UF / W)}{R}$$

где R - отношение мочевины в сыворотке после гемодиализа и перед ним; UF - объем ультрафильтрации, л; W - масса тела больного после гемодиализа, кг.

Факторы, влияющие на эффективность

Достижение URR не менее 65%, Kt/V - более 1,4. Эффективность лечения гемодиализом зависит от его длительности (не менее 3 раз в неделю с длительностью не менее 4 ч), скорости кровотока и потока диализата, проницаемости и площади диализиру-ющей мембраны, градиента концентрации веществ между кровью и диализирующим раствором, молекулярной массы удаляемых веществ. «Сухая» масса тела пациента - это идеальная масса тела больного без учета «лишней» жидкости, которая скапливается в организме из-за почечной недостаточности, то есть масса тела больного без гипергидратации. Формулы для расчета «сухой» массы тела не существует из-за сложности учета всего количества поступившей и накопившейся жидкости в организме.

Осложнения

Лечение гемодиализом предусматривает вмешательство в водно-электролитный баланс, кислотно-щелочное и осмолярное равновесие и другие системы регуляции жизнедеятельности организма больного, в связи с чем может сопровождаться различными осложнениями. Острые осложнения: тяжелый дисэквилибриум-синдром, острый гемолиз, воздушная эмболия, выраженная аллергическая реакция на материал диализатора (истинная анафилаксия). Другие осложнения: гипотензия, мышечные судороги, тошнота и рвота, головная боль, боль в груди, боль в спине, зуд, лихорадка и озноб, аритмия, тромбоз, стеноз, аневризма, инфицирование сосудистого доступа, особенно постоянного диализного катетера, синдром обкрадывания с ишемией и некрозом верхней конечности, кровотечение из места пункции сосудистого доступа, в ЖКТ, диализный (β₂-микроглобулиновый) амилоидоз.

Глава 7. Гемодиализ

Альтернативные методы

Перитонеальный диализ - метод заместительной почечной терапии, который осуществляется путем введения специального диализата в брюшную полость через перитонеальный катетер, где роль полупроницаемой мембраны, через которую происходит удаление азотистых шлаков и электролитов из организма в диализат, выполняет мезотелий брюшины. Диализат оставляют на несколько часов в брюшной полости, и за это время происходят процессы диализа и ультрафильтрации, затем диализат удаляют. За сутки проводится до 4-5 замен диализата. Процедура перитонеального диализа проводится пациентом самостоятельно в домашних условиях в ручном или автоматическом режиме с помощью аппарата (циклера).

Противопоказания к перитонеальному диализу: деформация брюшной стенки, спаечная болезнь, грыжа передней брюшной стенки, тяжелые хронические заболевания ЖКТ и желчных путей, аневризма брюшного отдела аорты, слепота пациента.

Дополнительные сведения

Контроль гликемии

Целевой уровень HbA1c четко индивидуализирован и зависит от возраста пациента, наличия микро- и макрососудистых осложнений, риска развития тяжелых гипогликемических состояний и ожидаемой продолжительности жизни.

Выбор инсулинотерапии: для эффективного контроля гликемии, минимизации риска развития гипогликемий предпочтение должно отдаваться аналогам инсулина.

Причины затруднений в поддержании гликемии в целевых значениях: снижение потребности в инсулине, связанное с замедлением его деградации, снижением уровня катехоламинов и глюконеогенеза в почках, изменением питательного статуса с гипопроteinемией; усиление уремической инсулинорезистентности; частые интрадиализные гипогликемии с постдиализной гипергликемией; наличие гастроинтестинальной формы автономной нейропатии и олигоанурия.

Глава 7. Гемодиализ

Для пациентов с СД на гемодиализе гипогликемическое состояние (концентрация глюкозы в плазме менее 3,3 ммоль/л) гораздо опаснее, чем умеренная гипергликемия, так как возможно нарушение деятельности различных систем организма. Опасность гипогликемии усугубляется тем, что большинство пациентов почти полностью теряют способность распознавать ее приближение из-за наличия автономной нейропатии. Это чревато отсутствием клинических предвестников гипогликемического состояния (потливости, головокружения, тремора, чувства голода, тахикардии и др.). Плановый мониторинг гликемии необходим перед началом и окончанием процедуры гемодиализа, а во время его проведения - ежечасно и по показаниям.

Целевое значение гликемии перед гемодиализом - 8-10 ммоль/л. При уровне преддиализной гликемии 3,3-5,5 ммоль/л необходимо проводить профилактику развития интрадиализной гипогликемии перед или сразу после подключения к аппарату «искусственная почка».

Причины интрадиализной гипогликемии: нарушение режима питания, инъекция инсулина, в основном ИУКД, перед гемодиализом, потеря глюкозы во время его проведения через диализатор.

Профилактика интрадиализной гипогликемии: прием пищи перед гемодиализом с содержанием углеводов без введения ИУКД на съеденные ХЕ для поддержания уровня гликемии 8-10 ммоль/л.

Купирование интрадиализной гипогликемии: прием внутрь быстро-усвояемых углеводов (5-10 г декстрозы), внутривенное введение 20-40 мл 40% раствора декстрозы в экстракорпоральный контур кровообращения (в венозную часть) или внутримышечно 1 мл глюкагона с контролем гликемии каждые 15-30 мин; при неэффективности - повторное введение 20-40 мл 40% раствора декстрозы.

Купирование гипергликемии: при выраженной гипергликемии (гликемия более 30 ммоль/л) - дробное введение ИУКД (за одну инъекцию вводят не более 4-8 ЕД) с контролем гликемии каждые 15-30 мин; введение жидкости противопоказано, исключение - случаи критической гипотонии; при умеренной гипергликемии (гликемия более 20 ммоль/л) - дробное введение ИКД (за одну инъекцию вводят не более 2-4 ЕД) с контролем гликемии каждые 15-30 мин.

Глава 7. Гемодиализ

Контроль артериальной гипертензии

Особенности течения АГ у гемодиализных больных: усиление тяжести АГ при превышении рекомендуемого лимита (3-4%) набора массы тела выше «сухой» массы тела; чрезмерная активация ренин-ангиотензиновой системы с развитием злокачественной АГ, резистентной к многокомпонентной антигипертензивной терапии; наличие ортостатической гипотонии, при наличии кардиоваскуляр-ной формы автономной нейропатии (нарушение иннервации сосудов, поддерживающей их тонус при перемене положения).

АГ может быть полностью контролируемой при адекватном гемодиализе. Пациенты могут принимать практически все группы антигипертензивных препаратов, однако препараты из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II должны предписываться в зависимости от уровня калия в сыворотке до диализа и в междиализный период.

Синдиализная артериальная гипотония/гипертензия

Гипотония в основном бывает обусловлена наличием кардиоваскулярной формы автономной нейропатии, снижающей чувствительность рецепторов сосудов к воздействию катехоламинов, что влечет за собой выраженное снижение АД при ультрафильтрации даже в небольшом объеме, хотя у части больных течение АГ может приобретать синдиализный характер.

Профилактика и лечение синдиализной артериальной гипо-тонии/гипертензии. Назначение плановой антигипертензивной терапии с учетом времени проведения гемодиализа. Для профилактики гипотонии во время гемодиализа и перед процедурой прием антигипертензивных препаратов отменяют или снижают их дозировку. Подобная тактика может быть приемлема после проведения гемодиализа при наличии у пациента гипотонии в постдиализный период.

При АГ необходим прием антигипертензивных препаратов перед процедурой гемодиализа. Контроль АГ возможен назначением короткодействующих антигипертензивных препаратов во время гемодиализа.

Глава 7. Гемодиализ

Коррекция синдиализной артериальной гипотонии/гипертензии может осуществляться путем профилирования уровня натрия в диализате (повышения или понижения его концентрации в зависимости от уровня АД пациента) и профилирования объема ультрафильтрации.

Коррекция анемии

Ведущим звеном в патогенезе почечной анемии является неадекватная выработка гормона эритропоэтина почками в ответ на анемию (гипоксию) - уровень эритропоэтина в крови остается в пределах нормальных значений, то есть не соответствует пониженному значению гемоглобина. Нефрогенная анемия характеризуется как гипопро-лиферативная, нормоцитарная и нормохромная с ретикулоцитопени-ей и часто сопровождается дефицитом железа и может быть также и гипохромной.

Критерием диагностики анемии является снижение гемоглобина менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин.

Коррекция почечной анемии

Лечение средствами, стимулирующими эритропоэз [препараты эпоэтина альфа (Эритропоэтина альфа человеческого рекомбинант-ного*)], начинают при уровне гемоглобина 90-100 г/л для предотвращения снижения уровня гемоглобина в крови менее 90 г/л. Наиболее приемлемым значением гемоглобина считается его уровень в пределах 110-115 г/л. Перед назначением средств, стимулирующих эритропоэз, необходим контроль за показателями обмена железа, и при выявлении дефицита железа в организме - его восполнение до и на фоне терапии средствами, стимулирующими эритропоэз (целевые значения ферри-тина в крови у больных на гемодиализе составляют 200-500 нг/мл, насыщения трансферрина - 20-30%).

Коррекция минерально-костных нарушений

При терминальной стадии почечной недостаточности резко снижается экскреция фосфора, потребляемого с пищей, почками, что является причиной гиперфосфатемии и гиперпродукции фосфатурических гормонов - фактора роста фибробластов-23 и ПТГ, вызывающих развитие ВГПТ. Кроме того, в склерозированных почках снижается активность 1 α -гидроксилазы, конвертирующей 25-гидроксико-лекальциферол в активную форму витамина D₃ - кальцитриол. Это вызывает снижение абсорбции кальция в кишечнике с развитием гипокальциемии, которая, в свою очередь, стимулирует продукцию ПТГ. Результатом действия ПТГ должно являться повышение концентрации кальция в крови и снижение содержания кальция в костях (демнерализация костного матрикса) и фосфора в крови (при более сохранных функциях почек). Эти процессы вызывают круговорот нарушений минерального и костного обмена с поражением скелета (почечная остеодистрофия).

Глава 7. Гемодиализ

Коррекция гиперфосфатемии

Гипофосфатная диета, эффективный гемодиализ, назначение фос-фатсвязывающих препаратов (целевое значение фосфора в сыворотке - 0,74-1,52 ммоль/л).

Коррекция гипокальциемии

Проведение гемодиализа с высокой концентрацией кальция в диализате (1,75 ммоль/л), назначение кальцийсодержащих фосфат-биндеров, препаратов кальция, нативного витамина D или активной формы витамина D (целевое значение общего кальция в сыворотке - 2,1-2,55 ммоль/л, ионизированного кальция в сыворотке - 1,03-1,29 ммоль/л).

Коррекция вторичного гиперпаратиреоза

Назначение активного метаболита витамина D, синтетического аналога биологически активного витамина D (кальцитриола), кальци-миметика (целевые значения ПТГ- 150-300 пг/мл). Снижение ПТГ менее 150 пг/мл может указывать на формирование адинамической костной болезни - трудно поддающегося лечению вида почечной остеодистрофии, характеризующейся низким обменом кости и малочисленностью остеоцитов.

Глава 8. Лазерная коагуляция сетчатки

Д.В. Липатов

Синоним

Лазерная фотокоагуляция.

Обоснование

Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС) - наиболее эффективный метод лечения диабетической ретинопатии и предупреждения слепоты. Своевременно и квалифицированно проведенная ЛКС позволяет сохранить зрение на поздних стадиях диабетической ретинопатии у 75-80% больных.

Цель

Лазерное воздействие направлено на прекращение функционирования новообразованных сосудов, представляющих основную угрозу развития инвалидизирующих изменений в органе зрения: гемофталь-ма, тракционной отслойки сетчатки, рубеоза радужки и вторичной глаукомы.

Показания

Абсолютные показания к панретиальной ЛКС при диабетической ретинопатии были выработаны многочисленными многоцентровыми исследованиями на основе Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, проведенными еще в конце прошлого века.

- Новообразованные сосуды на диске зрительного нерва более 1/4-1/3 его площади с витреальными и преретинальными кровоизлияниями или без них.
- Витреальные или преретинальные кровоизлияния в сочетании с новообразованными сосудами:
 - ◊ любого диаметра на диске зрительного нерва или в окружающей зоне меньше одного его диаметра;
 - ◊ диаметром более 1/2 диска зрительного нерва в любом месте сетчатки.

Относительные показания

- Неоваскуляризация угла передней камеры с сопутствующей про-лиферативной диабетической ретинопатией или без нее.
- Образование новых сосудов в радужке и сетчатке с витреальными и преретинальными кровоизлияниями или без них.

Возможные показания

- Пролиферативная диабетическая ретинопатия средней степени:
 - ◊ новообразованные сосуды на диске зрительного нерва или в окружающей зоне;
 - ◊ новообразованные сосуды на сетчатке площадью более одного диаметра диска зрительного нерва без витреальных или пре-ретинальных кровоизлияний;

Глава 8. Лазерная коагуляция сетчатки

◊ новообразованные сосуды на сетчатке площадью менее одного диаметра диска зрительного нерва с витреальными или прере-тинальными кровоизлияниями.

- Препролиферативная диабетическая ретинопатия тяжелой степени.

Противопоказания

- Выраженная геморрагическая активность на глазном дне.

- Глиоз III-IV степени с тракционным синдромом.
- Недостаточная прозрачность сред глаза.

Подготовка

Перед операцией пациента информируют о том, что лечение направлено не на восстановление нормальной остроты зрения, а на предотвращение его дальнейшего снижения.

Методика

Используют следующие основные методы ЛКС:

- **локальный** - нанесение коагулятов в местах просвечивания флуоресцеина натрия при ангиографии, в участках микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов;
 - **барьерный** (рис. 8.1, см. цв. вклейку) - нанесение мелких коагулятов парамакулярно в несколько рядов, применяют при препро-лиферативной диабетической ретинопатии в сочетании с отеком области пятна (macula);
 - **панретиальный** (рис. 8.2, см. цв. вклейку) - коагуляты наносят практически по всей площади сетчатки, исключая маку-лярную область, применяют в основном при пролиферативной стадии диабетической ретинопатии.
- Методика панретиальной ЛКС как способа лечения пролифе-ративной диабетической ретинопатии была разработана и предложена американскими офтальмологами в 1968 г. Основная ее цель - регресс новообразованных сосудов или по меньшей мере стабилизация пролиферативного процесса. Обычно сейчас панрети-альную ЛКС выполняют за 3-4 сеанса (проведение ее одномоментно увеличивает вероятность осложнений) - формируют минимум 1700-2000 коагулятов диаметром 250-500 мкм на расстоянии 1,5 их диаметра друг от друга.

Таким образом, правильно выполненная на ранней стадии про-лиферативного процесса панретиальная ЛКС - эффективный метод лечения диабетической ретинопатии. Число коагулятов, их диаметр и энергию воздействия на сетчатку определяют для каждого пациента индивидуально в соответствии с уже упомянутыми выше рекомендациями Diabetic Retinopathy Study и Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

Глава 8. Лазерная коагуляция сетчатки

Операционные характеристики

По данным разных авторов, эффективность панретиальной ЛКС составляет 65-80%. С ее помощью достигают стабилизации процесса на многие годы. Эффективность лазерного лечения при передней пролиферации (рубцозе радужки) также достаточно высока (около 70%), если выполнена панретиальная ЛКС большого объема.

Осложнения

Риск осложнений ЛКС прямо пропорционален длительности лечения и интенсивности коагуляции. Осложнения могут затрагивать практически все структуры глазного яблока.

Роговица. Возможно развитие быстропроходящего отека эпителия (чаще при панретиальной ЛКС). Для ускорения процесса заживления можно назначить капли с глицеролом.

Передняя камера. Наиболее серьезное осложнение - закрытие угла передней камеры с повышением внутриглазного давления. Чаще возникает при панретиальной ЛКС, так как большое количество энергии может приводить к отслойке собственно сосудистой оболочки (chorioidea) и отеку ресничного тела. В случае возникновения блока отменяют сеансы коагуляции до нормализации внутриглазного давления, рекомендуют гипотензивную и дегидратационную терапию.

Хрусталик (или артифакция). Нередко встречаются повреждения высокой энергией структур собственного хрусталика глаза, чаще - искусственного хрусталика (интраокулярной линзы) при лазерной дисцизии вторичной катаракты. ЛКС может приводить к острой окклюзии сосудов собственно сосудистой оболочки с последующим некрозом и атрофией наружных слоев сетчатки.

Альтернативные методы

Введение ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке

Использование кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных средств при диабетическом макулярном отеке не считается патогенетическим методом, но в ряде случаев приносит положительный результат. В настоящее время основным методом лечения диабетического макулярного отека при СД зарекомендовали себя ингибиторы ангиогенеза.

Глава 8. Лазерная коагуляция сетчатки

В России до недавнего времени единственным официально зарегистрированным препаратом для интравитреального введения был препарат ранибизумаб (Луцентис* фирмы «Новартис»), который представляет собой моноклональное антитело к эндотелиальному фактору роста-А (VEGF-A). Избирательно связываясь с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов, ранибизумаб предотвращает взаимодействие VEGF-A с его рецепторами на поверхности клеток эндотелия, что приводит к подавлению неоваскуляризации и пролиферации сосудов. Это приводит к выраженному стойкому уменьшению толщины центральной зоны сетчатки, измеренной с помощью оптической когерентной томографии.

Сейчас к вышеуказанному препарату добавился еще один антагонист сосудистого эндотелиального фактора роста - афлиберцепт (Эйлиа* фирмы «Байер»), работающий как ловушка VEGF-A, VEGF-B и плацентарного фактора, а также пролонгированный кортикосте-роид дексаметазон (Озурдекс* фирмы «Аллерган»). Все указанные препараты вводят интравитреально в стерильных условиях и могут предусматривать многократные инъекции со всеми вытекающими последствиями. Одним из сдерживающих факторов их использования является высокая цена лечения.

Противопоказаниями к использованию препаратов могут быть инфекционные интраокулярные процессы, воспаление, детский и подростковый возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата у данной категории больных не изучались), беременность, период лактации и повышенная чувствительность к препарату.

Тотальная витрэктомия с удалением тракционного компонента

В последние 15-20 лет для лечения пролиферативной стадии диабетической ретинопатии и ее осложнений активно используется витрэктомия - хирургическое удаление патологически измененного стекловидного тела с различными манипуляциями на глазном дне. Необходимо сказать о том, что своевременная и правильно выполненная витрэктомия дает эффективность в 70-75% случаев. Справедливости ради необходимо сказать и о том, что в некоторых случаях хороший анатомический результат операции не всегда дает

Глава 8. Лазерная коагуляция сетчатки

планируемый функциональный результат из-за необратимых изменений в сетчатке.

Витреоретинальная хирургия требует специального хирургического оборудования, дорогостоящих расходных материалов и высоких профессиональных умений хирурга. Однако все это является оправданным в случаях, когда другие методы лечения уже не могут помочь пациенту, теряющему зрение из-за диабетической ретинопатии и ее осложнений.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

9.1. ВВЕДЕНИЕ

А.Ю. Майоров

Определение

Сахарный диабет (СД) - группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов.

Коды по МКБ-10

- E10-E14.

Хроническая гипергликемия при СД сочетается с повреждением, дисфункцией и развитием недостаточности различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. В развитии СД участвуют несколько патогенетических процессов - от аутоиммунного повреждения β-клеток поджелудочной железы с развитием в последующем абсолютного дефицита инсулина до нарушений, вызывающих развитие резистентности периферических органов-мишеней к действию инсулина.

Классификация

Этиологическая классификация СД (ВОЗ, 1999, с доп.):

- **1-й тип** (деструкция β-клеток, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности):

◊ иммуноопосредованный;

◊ идиопатический;

- **2-й тип** (с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее).

Другие специфические типы:

- генетические дефекты функций β-клеток;
- генетические дефекты действия инсулина;
- заболевания экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- СД, индуцированный ЛС или химическими веществами;
- инфекции;
- необычные формы иммуноопосредованного СД;
- другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД.

ГСД (возникает во время беременности¹).

Симптомы хронической гипергликемии

- Полиурия.
- Полидипсия.
- Снижение массы тела, иногда с полифагией.
- Слабость, утомляемость.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Зуд кожи и слизистых оболочек.
- Снижение остроты зрения.
- Ухудшение роста.
- Восприимчивость к инфекциям.

Диагностика

В России приняты критерии диагностики СД, предложенные экспертами ВОЗ в 1999 г. и дополненные в 2013 г. (табл. 9.1).

Таблица 9.1. Диагностические критерии сахарного диабета и других нарушений гликемии (ВОЗ, 1999-2013)

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	в цельной капиллярной крови	в венозной плазме
Норма		
Натощак и	<5,6	<6,1
через 2 ч после ПГТТ	<7,8	<7,8
СД		
Натощак**, или	≥6,1	≥7,0
через 2 ч после ПГТТ**, или	≥11,1	≥11,1
случайное определение***	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 < 11,1	≥7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и	> 5,6 <6,1	≥6,1 < 7,0
через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	<7,8	<7,8

¹ Кроме манифестного СД.

Оконгание табл. 9.1

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л*	
	в цельной капиллярной крови	в венозной плазме
Норма у беременных		
Натощак и		<5,1
через 1 ч после ПГТТ, через 2 ч после ПГТТ		<10,0
		<8,5
ГСД		
Натощак, или		> 5,1 < 7,0
через 1 ч после ПГТТ, или		>10,0
через 2 ч после ПГТТ		> 8,5 < 11,1

* Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня глюкозы.
** Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или с очевидными симптомами. Диагноз ГСД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.
*** При наличии классических симптомов гипергликемии. ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест.
Натощак - уровень глюкозы утром после предварительного голодания в течение не менее 8 и не более 14 ч.
Случайное - уровень глюкозы в любое время суток независимо от времени приема пищи.
ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест, проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза.

Правила проведения ПГТТ. ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем трехдневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8-14 ч (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30-50 г углеводов. После забора крови натощак пациент должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г декстрозы моногидрата, растворенных в 250-300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г декстрозы моногидрата) на 1 кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста не разрешается курение. Через 2 ч осуществляется повторный забор крови.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
Для предотвращения гликолиза и ошибочных результатов определение концентрации глюкозы проводится сразу после взятия крови, или кровь должна быть центрифугирована сразу после взятия, или храниться при температуре 0-4 °С, или быть взята в пробирку с консервантом (флуоридом натрия).

ПГТТ не проводится на фоне:
• острого заболевания;
• кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоидов, тиреоидных гормонов, тиазидов, β-адреноблокаторов и др.).
В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность использования HbA1c для диагностики СД.
В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c не менее 6,5% (48 ммоль/моль).
Исследование должно быть выполнено с использованием метода определения HbA1c, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program или International Federation of Clinical Chemists и стандартизованного в соответствии с референтными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial. Нормальным считается уровень HbA1c до 6% (42 ммоль/моль).

Острые, угрожающие жизни осложнения сахарного диабета

- Гипергликемия с кетоацидозом.
 - Гиперосмолярный синдром без кетоза.
 - Лактат-ацидоз.
 - Гипогликемические состояния.
- Хронические осложнения сахарного диабета**
- Ретинопатия с возможным развитием слепоты.
 - Нефропатия, приводящая к почечной недостаточности.
 - Периферическая нейропатия с риском образования язв нижних конечностей и ампутации, а также сустава Шарко.
 - Синдром диабетической стопы, приводящий к развитию гангрены и ампутации.
 - Автономная нейропатия, вызывающая гастроинтестинальные, урогенитальные, сердечно-сосудистые симптомы и половую дисфункцию.

Среди больных СД высока частота атеросклеротических поражений сосудов сердца, периферических и церебральных сосудов, АГ, нарушений метаболизма липопротеинов и пародонтоза.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Примеры формулировки диагноза

- СД 1-го типа (2-го типа), или СД вследствие... (указать причину), или ГСД.
- Диабетические микроангиопатии:
 - ◊ ретинопатия (указать стадию на правом, на левом глазу); состояние после ЛКС или оперативного лечения (если проводились, указать год);
 - ◊ нефропатия (указать стадию ХБП и альбуминурии).
- Диабетическая нейропатия (указать форму).
- Синдром диабетической стопы (указать форму).
- Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию).
- Диабетические макроангиопатии:
 - ◊ ИБС (указать форму);
 - ◊ цереброваскулярные заболевания (указать, какие);
 - ◊ заболевания артерий нижних конечностей (указать критическую ишемию).
- Сопутствующие заболевания, в том числе:
 - ◊ ожирение (указать степень);
 - ◊ АГ (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений);
 - ◊ дислипидемия;
 - ◊ ХСН (указать функциональный класс).

Терапевтические цели при сахарном диабете 1-го и 2-го типов

Они отражены в алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД (М., 2017).
В настоящее время в России приняты индивидуальные цели лечения для показателей контроля углеводного обмена. Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых макрососудистых осложнений и риска тяжелой гипогликемии (табл. 9.2). В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у взрослых пациентов нецелесообразны.

Таблица 9.2. Индивидуализированный выбор целей терапии по гликированно-му гемоглобину*

	Возраст и молодой	ли ожидаем средний	ая продолжительность жизни пожилой и/или ожидаемая
--	-------------------	--------------------	--

			продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых макросо-судистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии**	<6,5%	<7,0%	<7,5%
Есть тяжелые макросо-судистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным. ** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3 и выше, деменция.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Данным целевым уровням HbA1c будут соответствовать следующие целевые значения уровня глюкозы в плазме (табл. 9.3).

Таблица 9.3. Соответствие целевого уровня гликированного гемоглобина целевым значениям пре- и постпрандиального уровня глюкозы в плазме*

HbA1c, %	Уровень глюкозы в плазме натощак/перед едой, ммоль/л	Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

* Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным.

У беременных с СД цели лечения более строгие (табл. 9.4).

Таблица 9.4. Терапевтические цели при сахарном диабете у беременных

HbA1c, %	Уровень глюкозы в плазме натощак/перед едой/перед сном/3 ч, ммоль/л	Уровень глюкозы в плазме через 1 ч после еды, ммоль/л
<6,0	<5,1	<7,0

У детей цели лечения показаны в табл. 9.5, 9.6.

Таблица 9.5. Терапевтические цели при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. Целевые показатели гликемического контроля (адаптировано из: ISPAD, 2014)

Уровень контроля	Идеальный	Оптимальный (компенсация)	Субоптимальный (субкомпенсация)	Высокий риск осложнений (декомпенсация)
Клиническая оценка				
Повышенный уровень глюкозы в плазме	Не повышен	Нет симптомов	Полиурия, полидипсия, энурез	Нечеткое зрение, плохой набор массы тела, задержка пубертата, плохая посещаемость школы, кожные и генитальные инфекции, признаки сосудистых осложнений
Низкий уровень глюкозы в плазме	Не низкий	Нет тяжелых гипогликемий	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания и/или судороги)	Эпизоды тяжелой гипогликемии (потеря сознания и/или судороги)

Окончание табл. 9.5

Уровень контроля	Идеальный	Оптимальный (компенсация)	Субоптимальный (субкомпенсация)	Высокий риск осложнений (декомпенсация)
Биохимическая оценка				
Уровень глюкозы в плазме натощак или до еды, ммоль/л	3,6-5,6	4-8	>8	>9
Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после еды, ммоль/л	4,5-7,0	5-10	10-14	>14
Уровень глюкозы в плазме перед сном, ммоль/л	4,0-5,6	6,7-10	<4,2 или >9	<4,0 или >11
Уровень глюкозы в плазме ночью, ммоль/л	3,6-5,6	4,5-9	<4,2 или >9	<4,0 или >11
HbA1c, %	<6,5	<7,5	7,5-9	>9,0

Таблица 9.6. Терапевтические цели при сахарном диабете 2-го типа у детей и подростков

HbA1c, %	Уровень глюкозы в плазме натощак/перед едой, ммоль/л	Уровень глюкозы в плазме через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0

Наряду с гликемическим контролем следует уделять внимание терапевтическим целям в отношении уровня липидов в крови и АД (табл. 9.7, 9.8).

Таблица 9.7. Целевые уровни показателей липидного обмена

Показатель	Целевые значения, ммоль/л	
	мужчины	женщины
Общий холестерин	<4,5	
Холестерин ЛПНП. Для лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ХБП С3а и более	<2,5* <1,8*	
Холестерин ЛПВП	>1,0 >1,3	
Триглицериды	<1,7	

* Или снижение холестерина ЛПНП на 50% и более исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

Таблица 9.8. Целевые уровни показателей артериального давления

Возраст	Систолическое АД, мм рт.ст.*	Диастолическое АД, мм рт.ст.*
Не более 70 лет	>120*и≤140	>70* и ≤85
Старше 70 лет	>120*и≤150	>70* и ≤90
Любой при наличии ХБП А3	>120*и≤130	>70* и ≤85

* Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам, получающим антигипертензивную терапию.

Самостоятельный контроль гликемии

Самостоятельный контроль гликемии в настоящее время рассматривается как важная часть эффективного лечения СД. Это неотъемлемый компонент терапии у больных, получающих инсулинотерапию. Рекомендуемая частота самостоятельного контроля для больных на многократных инъекциях инсулина - не менее 4 раз в день. Для других терапевтических категорий частота самостоятельного контроля должна определяться в соответствии с актуальными терапевтическими целями и индивидуальными потребностями больных.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Самостоятельный контроль позволяет больному оценивать изменения гликемии в реальном времени и обеспечивает обратную связь, необходимую для своевременной коррекции факторов образа жизни, а подчас и медикаментозной терапии (например, адаптация дозы инсулина перед едой).

Обучение больных

Результаты лечения СД сильно зависят от поведения больного, его активного и грамотного участия в терапевтическом процессе, так как именно он изо дня в день реализует план контрольных и лечебных мероприятий, назначенных врачом. Для освоения таких умений необходимо специальное обучение пациента с участием медицинских профессионалов - терапевтическое обучение больных. Принципиальной целью обучения является оказание терапевтического воздействия наряду с другими лечебными мероприятиями (фармакологическими и т.д.).

9.2. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 1-ГО ТИПА

О.М. Смирнова, И.В. Кононенко

СД 1-го типа обусловлен деструкцией β-клеток поджелудочной железы, приводящей к абсолютному дефициту инсулина.

Код по МКБ-10

- E10. Инсулинзависимый сахарный диабет.

Эпидемиология

СД 1-го типа составляет 7-10% всех случаев СД. Распространенность СД 1-го типа в разных странах Европы существенно отличается. Согласно данным Федерального регистра СД на 31.12.2016 г. в России зарегистрировано 255 385 больных СД 1-го типа, что составляет 6% от общего количества больных СД (4,348 млн человек). Распространенность СД 1-го типа составляет 164,19/100 тыс. населения.

Профилактика

Многочисленные исследования показали, что эффективных методов профилактики данного заболевания, которые могли бы быть рекомендованы для широкого внедрения в клиническую практику, не существует.

Классификация

Выделяют две формы СД 1-го типа: аутоиммунный и идиопатиче-ский.

Аутоиммунный сахарный диабет 1-го типа

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Эта форма СД (прежние названия - инсулинзависимый диабет, диабет 1-го типа, диабет с ювенильным началом) - результат кле-точно-опосредованной аутоиммунной деструкции β-клеток поджелудочной железы. Характеризуется острым началом заболевания, как правило, в детском и подростковом возрасте. У пациентов в 85-90% случаев определяются маркеры аутоиммунной деструкции β-клеток и генетические маркеры СД 1-го типа. Вариантом СД 1-го типа у взрослых является **медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых** (Latent Autoimmune Diabetes in Adults - LADA).

Идиопатический сахарный диабет 1-го типа (отсутствуют маркеры аутоиммунного поражения β-клеток)

Упоминается в литературе под различными названиями: СД типа 1В, идиопатический СД, атипичный диабет, Flatbush-диабет, а позд-

нее - СД 2-го типа, склонный к кетозу. Большинство больных - африканского или азиатского происхождения.

Заболевание характеризуется острым началом, выраженной гипергликемией в дебюте заболевания, развитием кетоацидоза, инсулинопении, однако затем наступает период ремиссии, инсулин может быть отменен.

Фульминантный СД - несколько случаев зарегистрировано в Японии, на Филиппинских островах, в Корее.

Характеризуется острым началом и практически полным разрушение β-клеток. У 70% больных начало заболевания сопровождается лихорадкой, инфекцией верхних дыхательных путей, болями в животе, тошнотой. Кетоацидоз развивается к концу первой недели. Требуется пожизненная инсулинотерапия.

Этиология и патогенез

В патогенезе СД 1-го типа выделяют генетическую предрасположенность и воздействие факторов внешней среды, играющих роль триггеров аутоиммунного поражения β-клеток поджелудочной железы (вирусы, ряд ингредиентов пищевых продуктов, химические вещества). СД 1-го типа - Т-клеточно-опосредованное ткане-специфическое аутоиммунное заболевание. Происходит нарушение иммунологической толерантности, что приводит к появлению ауто-агрессивных Т-клеток, инфильтрации островков Лангерганса иммуно-компетентными клетками (инсулиту), разрушению β-клеток с развитием абсолютной инсулиновой недостаточности. Примерно половина генетического риска может быть обусловлена продуктами генов HLA-комплекса (локус IDDM1). Среди остальных наиболее важными являются

гены инсулина (INS), рецептора цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4), тирозиновой фосфатазы (PNPN-22), выполняющие ключевую роль в координации иммунного ответа (HLA).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Клиническая картина

Характерно острое начало симптоматики (дебют заболевания) и быстрое развитие выраженных метаболических нарушений. В 20% случаев заболевание впервые проявляется диабетической комой или тяжелым ацидозом. Больные жалуются на сухость во рту, жажду, полиурию, повышение аппетита, снижение массы тела, слабость, кожный зуд. При обследовании выявляют гипергликемию и глюкозурию. При отсутствии своевременной и адекватной инсулинотерапии развивается диабетический кетоацидоз, что может привести к кетоацидотической коме. У 80% детей и подростков с СД 1-го типа может наблюдаться **ремиссия заболевания**, которая характеризуется временным снижением потребности в инсулине (менее 0,4 ЕД/кг массы тела). Частичная ремиссия может длиться от нескольких недель до полугода, редко в течение 1 года и более. Часто отмечают сочетание с другими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, болезнь Аддисона, витилиго и пернициозная анемия.

Острые осложнения СД - диабетическая кетоацидотическая, гиперосмолярная (некетонемическая) и лактат-ацидотическая, а также гипогликемическая кома.

Среди **поздних осложнений** СД 1-го типа выделяют диабетическую ретинопатию, диабетическую нефропатию и диабетическую нейропатию.

Одна из основных **причин смерти** - заболевания сердечно-сосудистой системы: инфаркт миокарда (часто безболевой), сердечная недостаточность, инсульт, поражение периферических артерий, а также терминальная стадия почечной недостаточности.

Диагностика

Гипергликемия - главный лабораторный признак СД. Во всем мире общеприняты критерии диагностики СД, предложенные экспертами ВОЗ в 1999-2006 гг. (см. табл. 9.1).

Глюкозурия. Диагноз СД при обнаружении глюкозурии может считаться достоверным только после выявления гипергликемии. Наличие глюкозурии при нормальном уровне глюкозы в крови возможно при болезни почек, синдроме Фанкони и других состояниях.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Кетоны. Свидетельствуют о тяжелой декомпенсации углеводного обмена, связанной с недостатком инсулина, и, как правило, наблюдаются в дебюте заболевания, при инфекционных заболеваниях, протекающих с высокой температурой тела, при рвоте, голодании, особенно у детей раннего возраста.

Антитела к антигенам β-клеток (цитоплазматическим антигенам β-клеток, глутаматдекарбоксилазе, инсулину, тирозинфосфатазе островковых клеток, транспортерам Zn8) - иммунологические маркеры аутоиммунного инсулита. Их обнаружение используют для ранней доклинической диагностики СД 1-го типа в группах высокого генетического риска либо для дифференциальной диагностики между СД 1-го типа и другими типами. При наличии классических симптомов СД 1-го типа и установленном диагнозе диабета (согласно критериям ВОЗ) определять данные антитела нет необходимости. Отсутствие антител не противоречит диагнозу СД 1-го типа, так как наблюдается у 20% больных при манифестации заболевания.

С-пептид позволяет оценить функциональное состояние β-клеток у лиц с высоким риском развития СД, при дифференциальной диагностике СД 1-го и 2-го типа.

Дифференциальная диагностика

Более чем у 80% детей диабет диагностируется в состоянии кето-ацидоза. Симптомы СД 1-го типа у детей могут маскировать такие заболевания, как острый живот, инфекционные заболевания (грипп), гастроэнтерит, вегетососудистая дистония, переутомление, несахарный и почечный диабет и др.

У взрослых необходимо проводить дифференциальную диагностику между СД 1-го типа, 2-го типа и MODY (табл. 9.9) с проведением иммунологического (определение антител к антигенам β-клеток) и генетического анализов.

Таблица 9.9. Основные дифференциально-диагностические признаки сахарного диабета 1-го и 2-го типов

Признак	СД 1-го типа	СД 2-го типа
Распространенность	7-10%	90-93%
Наследственная предрасположенность	Нехарактерна	Характерна
Масса тела	Чаще понижена	Чаще повышена
Характер начала заболевания	Обычно быстрое развитие симптомов	Обычно незаметное, медленное
Возраст пациента при манифестации заболевания	Чаще 15-24 года	Чаще старше 40 лет
Симптоматика	Резко выражена	Выражена слабо
Уровень инсулина/С-пептида в крови	Низкий/отсутствует	Вначале повышен
Количество инсулиновых рецепторов	В норме	Снижено
Ассоциация с HLA-гаплотипами	Обычно есть	Обычно нет
Аутоантитела к антигенам β-клеток	Определяются	Отсутствуют
Риск кетоацидоза	Высокий	Низкий
Инсулинорезистентность	Нет	Есть
Ответ на терапию пероральными сахароснижающими препаратами	Отсутствует	Чаще имеется
Потребность в инсулине	Жизненная	Вначале обычно отсутствует, затем развивается

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Лечение

Цели лечения СД - сохранение жизни, устранение симптомов заболевания, профилактика острых и хронических осложнений, снижение смертности.

Единственным методом лечения СД 1-го типа является **заместительная пожизненная инсулинотерапия**. При отсутствии необходимой адекватной инсулинотерапии при СД 1-го типа развивается диабетическая кома. Именно

оптимальный контроль за состоянием углеводного обмена составляет основу профилактики и лечения диабетических осложнений.

Обучение и самостоятельный контроль (умение пациента самостоятельно определять и регулировать уровень глюкозы в крови) - обязательный принцип лечения каждого больного СД 1-го типа.

При СД 1-го типа частота самостоятельного контроля составляет не менее 4 раз в сутки. Контроль HbA1c - не менее 1 раз в 3 мес. Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самостоятельного контроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного обмена. Не существует ограничений в дозе инсулина (табл. 9.10).

Таблица 9.10. Среднесуточная потребность в инсулине, ЕД/кг

Дебют СД	«Медовый месяц»	Длительное течение СД	Декомпенсация (кетоацидоз)	Препубертат	Пубертат
0,5-0,6	<0,4	0,7-0,8	1,0-1,5	0,6-1,0	1,0-2,0

Цели лечения определяют индивидуально с учетом возраста больных, предполагаемой продолжительности жизни, наличия сопутствующих заболеваний и хронических осложнений СД, способности и желания пациента к самоконтролю и обучению (см. табл. 9.2-9.6).

В большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная (или базис-болюсная) инсулинотерапия с разделением инсулина на фоновый (или базальный) и пищевой (или прандиальный).

Характеристика препаратов инсулина, применяемых при СД 1-го типа (кроме готовых смесей и готовых комбинаций инсулина - применяются при СД 2-го типа), представлена в табл. 9.11.

Устройства для введения инсулина: инсулиновые шприцы (концентрация на флаконе инсулина должна совпадать с концентрацией на шприце), инсулиновые шприц-ручки, инсулиновые помпы.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Все дети и подростки с СД 1-го типа, а также беременные, больные с ослабленным зрением и перенесшие ампутацию нижних конечностей должны быть обеспечены инъекторами инсулина (шприц-ручками).

Рекомендации по питанию

Общее потребление углеводов при СД 1-го типа не должно отличаться от такового у здорового человека (табл. 9.12).

Необходима оценка углеводов по системе ХЕ для коррекции дозы инсулина перед едой.

Физические нагрузки

- Физическая активность повышает качество жизни, но не является методом сахароснижающей терапии при СД 1-го типа.
- Физическая активность повышает риск гипогликемии во время и после нагрузки, поэтому основная задача - профилактика гипогликемии, связанной с физической активностью.

Во время физической активности нужно иметь при себе углеводы в большем количестве, чем обычно: не менее 4 ХЕ при кратковременной и до 10 ХЕ при длительной физической активности. Больным СД 1-го типа, проводящим самостоятельный контроль и владеющим методами профилактики гипогликемий, можно заниматься любыми видами физической активности.

Таблица 9.11. Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
ИУКД (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Хумалог*	Через 5-15 мин	Через 1-2 ч	4-5 ч
	Инсулин аспарт	НовоРapid ФлексПен*, НовоРapid Пенфилл*			
	Инсулин глулизин	Апидра*			
икд	Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	. Актрапид НМ*, . Хумулин Регуляр*, . Инсуман Рapid ГТ*, . Биосулин Р*, . Инсуран Р*, . Генсулин Р*, . Ринсулин Р*, . Росинсулин Р*, • ХумодарРЮО Рек*, . Вozулим-Р*, . Моноинсулин ЧР*	Через 20-30 мин	Через 2-4 ч	5-6 ч
ИСД*	Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)	. Протафан НМ . Хумулин НПХ*, . Инсуман Базал ГТ*, . Биосулин Н*, . Инсуран НПХ*, . Генсулин Н*, . Ринсулин НПХ*, . Росинсулин С*, . Хумодар Б 100 Рек*, . Вozулим-Н*, . Протамин-инсулин ЧС*	Через 2 ч	Через 6-10 ч	12-16 ч 4

Оконгание табл. 9.11

Вид инсулина	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
ИДД (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Лантус*	Через 1-2 ч	Невыражен	До 29 ч
		Туджео СолоСтарт*			До 36 ч
	Инсулин детемир	Левемир ФлексПен*.			До 24 ч

		Левемир Пенфилл*			
ИСДД (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Тресиба ФлексТач*. Тресиба Пенфилл*	Через 30-90 мин	Отсутствует	Более 42 ч
Готовые смеси ИКД и НПХ-инсулинов*	Инсулин двухфазный (человеческий генно-инженерный)	. Хумулин М3* . Инсуман Комб 25 ГТ* . Биосулин 30/70* . Генсулин М3О* . Росинсулин М микс 30/70* . Хумодар К25-100 Рек* . Возулим-30/70*	Такие же, как у ИКД и НПХ-инсулинов, то есть в смеси они действуют раздельно		
Готовые смеси аналогов ИУКД и протаминированных аналогов ИУКД*	Инсулин лизпро двухфазный Инсулин аспарт двухфазный	. Хумалог Микс 25*. . Хумалог Микс 50* НовоМикс 30 ФлексПен*. НовоМикс 30 Пенфилл*	Такие же, как у аналогов ИУКД и НПХ-инсулинов, то есть в смеси они действуют раздельно		
Готовые комбинации аналогов ИСДД и аналогов ИУКД	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег ФлексТач*. Райзодег Пенфилл*	Такие же, как у аналогов ИСДД и аналогов ИУКД, то есть в комбинации они действуют раздельно		

* Перед введением следует тщательно перемешать.
Примегание. Инсулины Хумалог, НовоРапид, Лантус, Левемир разрешены к применению у детей с 2 лет и беременных. Инсулин Тресиба разрешен к применению с 1 года. Инсулины Райзодег ФлексТач* и Райзодег Пенфилл* разрешены к применению с 18 лет.

Таблица 9.12. Ориентировочная потребность в хлебных единицах в сутки

Люди с дефицитом массы тела, выполняющие тяжелый физический труд	25-30 ХЕ
Люди, выполняющие среднетяжелую работу с нормальной массой тела	20-22 ХЕ
Люди, выполняющие сидячую работу	15-18 ХЕ
Малоподвижные пациенты с умеренно избыточной массой тела	12-14 ХЕ
Пациенты с избыточной массой тела	10 ХЕ
Пациенты с ожирением	6-8 ХЕ

Временные противопоказания к физической активности:
• уровень глюкозы в плазме выше 13 ммоль/л в сочетании с кето-нурией или выше 16 ммоль/л даже без кетонурии;
• гемофтальм, отслойка сетчатки, первые полгода после ЛКС, неконтролируемая АГ, ИБС (по согласованию с кардиологом).
Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
Ведение больных
Ведение больных предполагает обязательный осмотр глазного дна с расширенным зрачком 1 раз в год (при необходимости чаще), определение липидов в крови, показателей креатинина, расчет СКФ, мочевины, калия - не реже 1 раз в год, определение микроальбуминурии и соотношения альбумина и креатинина в моче - не менее 1 раз в год, осмотр ног и оценка чувствительности - не реже 1 раза в год, проверку техники инъекций и осмотр мест инъекций - не реже 1 раз в 6 мес.

Прогноз
За последние годы (2007-2012) продолжительность жизни больных СД 1-го типа в России увеличилась и составляет по данным Федерального регистра СД на 31.12.2016 г. у мужчин 50,3 года, у женщин - 58,5 лет. Прогноз СД 1-го типа в определенной степени зависит от возраста дебюта заболевания и степени компенсации углеводного обмена и определяется наличием сосудистых осложнений СД. Результаты исследования Diabetes Control and Complications Trial, законченного в 1993 г., показали, что интенсифицированная инсулинотерапия и близкая к нормальной гликемия позволяют предотвратить развитие непролиферативной ретинопатии - на 54-76%; препро-лиферативной и пролиферативной ретинопатии, требующей ЛКС, - на 47-56%; микроальбуминурии - на 34-43%; протеинурии - на 44-56%; клинической нейропатии - на 57-69%; макрососудистых осложнений - на 41%. Интенсивная терапия в первые годы заболевания может иметь устойчивое, долгосрочное влияние на развитие осложнений СД.

9.3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА

А.Ю. Майоров, Е.В. Суркова
Определение
Сахарный диабет 2-го типа - форма СД, вызванная преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулино-вой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.
Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Код по МКБ-10

- E11. Инсулиннезависимый сахарный диабет.

Эпидемиология

В общей структуре заболевания СД 2-го типа составляет 92-95%. Именно этот тип СД составляет подавляющее большинство из 425 млн больных СД во всем мире (по данным Международной диабетической федерации). Высокая и постоянно растущая распространенность СД 2-го типа расценивается экспертами ВОЗ как эпидемия неинфекционного заболевания. Усугубляет ситуацию то, что фактическая распространенность в 2-3 раза превышает регистрируемую по обращаемости.

Профилактика

Актуальна для лиц с избыточной массой тела и с условно выделяемой категорией «преддиабет», которая включает НТГ и нарушенную гликемию натощак. Им показано снижение массы тела и увеличение физической активности.
У лиц, у которых при скрининговом обследовании выявлена гипергликемия, необходимо определять гликемию натощак и/или проводить ПГТТ.

Этиология и патогенез

В основе СД 2-го типа лежит резистентность тканей к инсулину и его недостаточность (чаще относительная). Большинству больных СД 2-го типа свойственна избыточная масса тела (ожирение). Это основная причина развития инсулинорезистентности. Она также возможна у лиц с нормальной массой тела, но избыточным абдоминальным отложением жира.

При СД 2-го типа аутоиммунной деструкции β -клеток не происходит. Больные СД 2-го типа могут иметь нормальный или даже повышенный уровень инсулина в крови, для них характерен недостаточный инсулиновый ответ на гипергликемию. Секретция инсулина у этих больных неполноценна и не может компенсировать инсулинорезистентность.

Клиническая картина

СД 2-го типа характеризуется длительной бессимптомной доклинической стадией развития и остается нераспознанным из-за отсутствия каких-либо видимых проявлений.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Клинические симптомы, обусловленные выраженной гипергликемией и дефицитом инсулина, обычно сводятся к тому же комплексу, что и при СД 1-го типа: полиурии (в том числе в ночное время), сухости во рту, полидипсии, снижению массы тела, а также к таким неспецифическим симптомам, как слабость, утомляемость.

Выявляют лабораторные симптомы: гипергликемию, глюкозурию, редко кетоновые тела в моче в небольших концентрациях.

Наряду с признаками нарушения углеводного обмена нередко отмечают ожирение или избыточную массу тела (в 80-90% случаев), АГ, снижение остроты зрения, неврологические нарушения, ИБС.

Проявления микро- и макроангиопатии, а также кожный зуд, фурункулез, грибковые инфекции, боли в ногах, эректильная дисфункция могут стать причиной первого обращения больного к врачу.

Иногда первым проявлением СД 2-го типа может оказаться гиперосмолярная кома.

Спонтанное развитие диабетического кетоацидоза отмечают редко, обычно он является следствием тяжелого интеркуррентного заболевания.

Диагностика

Диагноз СД ставят на основании характерных клинических проявлений, данных анамнеза (например, семейная отягощенность, нарушения углеводного обмена во время беременности) и результатов лабораторных исследований (см. табл. 9.1).

Дифференциальная диагностика

Поскольку диагноз СД ставят по абсолютному уровню гликемии, дифференциальная диагностика может быть только между различными типами СД (см. классификацию в главе «Сахарный диабет», разделе «Введение»).

Показания к консультации других специалистов

Для пациентов без осложнений консультации офтальмолога (прямая офтальмоскопия с расширенным зрачком), кардиолога показаны ежегодно, невролога – по показаниям.

Лечение

Основные принципы лечения

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Модификация образа жизни с помощью организации рационального питания и увеличения физических нагрузок.
- Сахароснижающая фармакотерапия.
- Обучение больных.
- Самостоятельный контроль гликемии.
- Хирургическое лечение (бариатрия) при морбидном ожирении.
- Раннее лечение осложнений и сопутствующих заболеваний (адекватный контроль АД, липидов в крови и т.д.).

Показания к госпитализации

- Выраженная декомпенсация углеводного обмена, в ряде случаев – инициация инсулинотерапии.
- Тяжелый кетоацидоз или кома (кетоацидотическая, гиперосмолярная, гипогликемическая).
- Прогрессирование сосудистых осложнений.

Рациональное питание

Эффективное лечение СД 2-го типа невозможно без правильной организации питания независимо от того, получает больной дополнительно какие-либо сахароснижающие средства (в том числе инсулин) или нет.

В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.

Питание больного СД 2-го типа должно быть направлено на оптимизацию массы тела (ее снижение) и предотвращение постпрандиальной (то есть после приема пищи) гипергликемии.

Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего, животного происхождения) и сахаров, умеренное (в размере половины привычной порции) – продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков, а также неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей).

Учет потребления углеводов важен для достижения хорошего гликемического контроля. Если пациент с СД 2-го типа получает ИКД, оптимальным подходом является обучение подсчету углеводов по системе ХЕ. В других случаях может быть достаточно практически ориентированной оценки.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей.

Физические нагрузки

Кроме поддержания процесса снижения массы тела, физическая активность улучшает чувствительность к инсулину и, как следствие этого, показатели углеводного обмена, а также нормализует липидный обмен. Если больной получает сахароснижающие препараты, должна соблюдаться осторожность в связи с возможной гипогликемией.

Медикаментозное лечение

Общие принципы начала и интенсификации сахароснижающей терапии следующие.

- Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня HbA1c, выявленного при постановке диагноза СД 2-го типа.
- Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы.
- Мониторинг эффективности сахароснижающей терапии по уровню HbA1c осуществляют каждые 3 мес. Оценивают темп снижения HbA1c.

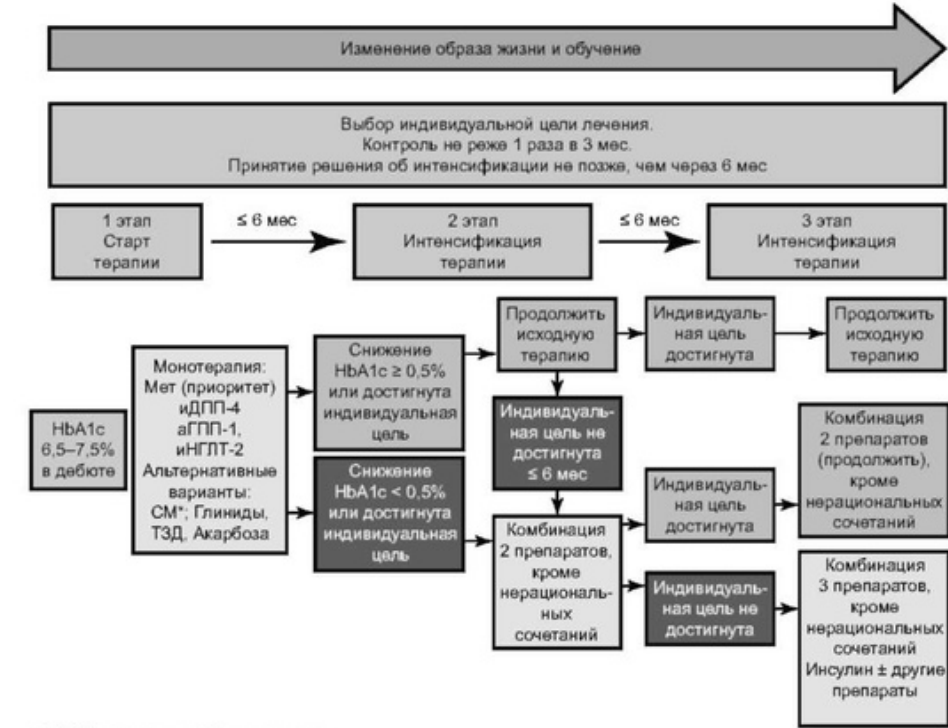
• Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при ее неэффективности (то есть при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA1c) выполняется не позднее чем через 6 мес.

• Группы сахароснижающих препаратов с их характеристиками даны в разделе «Сахароснижающие препараты».

Стратификация лечебной тактики в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина

При уровне HbA1c 6,5–7,5% начинать лечение можно с монотерапии (рис. 9.1). Метформин назначают как препарат первого ряда. При непереносимости (или противопоказаниях к метформину) могут быть назначены в качестве монотерапии средства с минимальным риском гипогликемии (ингибиторы ДПП-4, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы НГЛТ-2); при наличии ожирения и АГ предпочтительны агонисты рецепторов ГПП-1 и ингибиторы НГЛТ-2 в связи с эффективным снижением массы тела и уровня систолического АД. Ингибиторы НГЛТ-2 дают сахароснижающий эффект независимо от наличия инсулина в крови, однако не должны использоваться

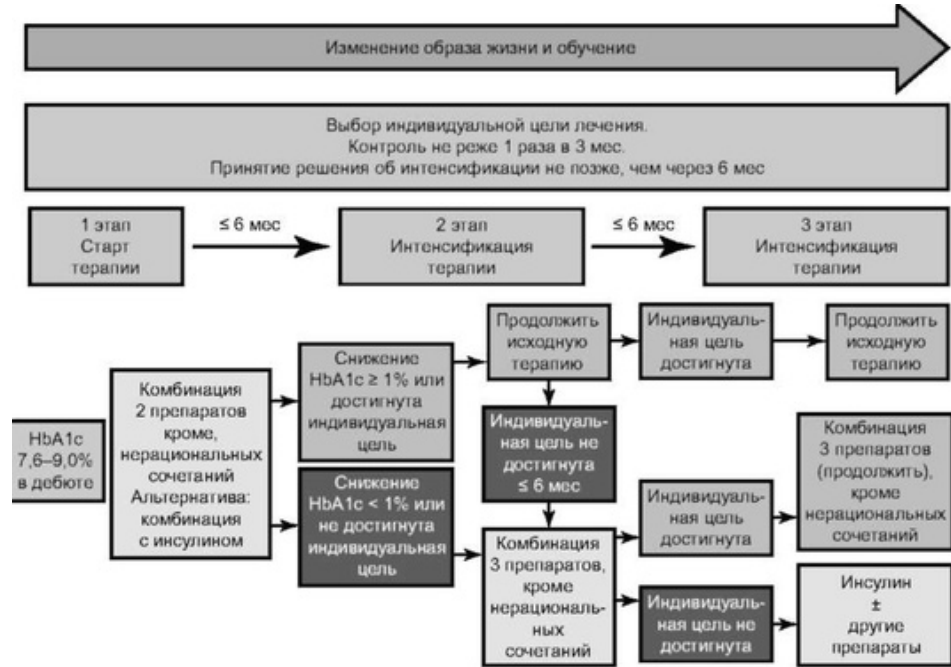
Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет



* СМ, кроме глибенкламида.

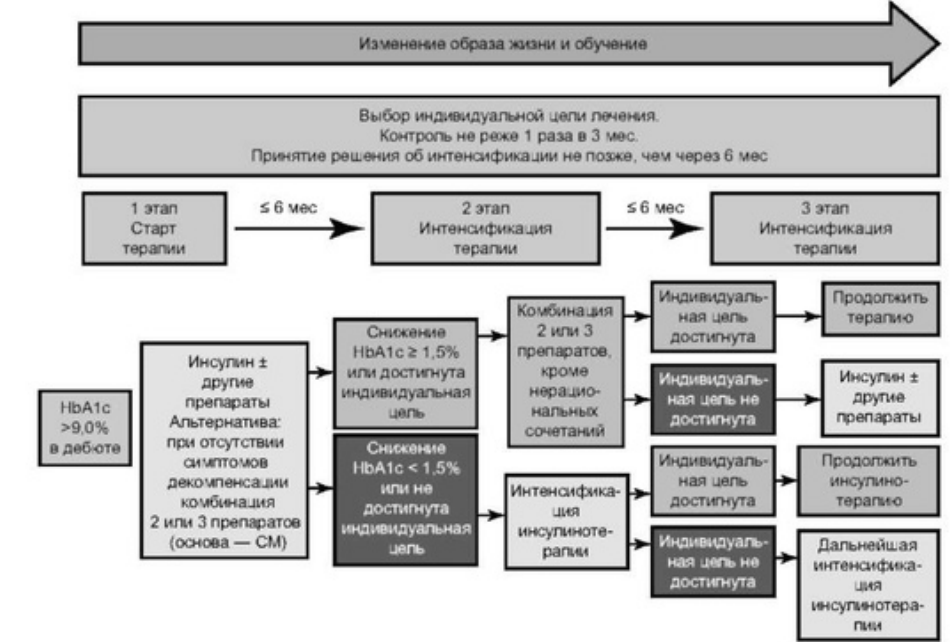
Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин. В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рис. 9.1. Стратификация лечебной тактики при исходном гликированном гемоглобине 6,5–7,5% при состояниях с выраженной инсулиновой недостаточностью. При непереносимости или противопоказаниях к препаратам первого ряда рекомендуется начало терапии с альтернативных классов сахароснижающих препаратов. Эффективным считается темп снижения HbA1c более 0,5% за 6 мес наблюдения. При уровне HbA1c 7,6–9,0% начинать лечение рекомендуется с комбинации двух сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные механизмы развития болезни (рис. 9.2). Приоритет должен быть отдан средствам с минимальным риском гипогликемий. Кроме того, в целях персонализации терапии при выборе различных комбинаций сахароснижающих препаратов необходимо учитывать доминирующую клиническую проблему (табл. 9.14). Эффективным считается темп снижения HbA1c более 1% за 6 мес наблюдения.



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин. В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рис. 9.2. Стратификация лечебной тактики при исходном гликированном гемоглобине 7,6-9,0%
При уровне НбА1с более 9% ситуация характеризуется наличием выраженной глюкозотоксичности, для снятия которой необходимо начинать инсулинотерапию (или комбинацию инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами), в дальнейшем возможна отмена инсулинотерапии (рис. 9.3). Если в дебюте заболевания определяется уровень НбА1с более 9%, но при этом отсутствуют выраженные клинические симптомы декомпенсации (прогрессирующая потеря массы тела, жажда, полиурия и др.), можно начать лечение с альтернативного варианта - комбинации двух или трех сахароснижающих препаратов, воздействующих на различные механизмы развития гипергликемии. Эффективным считается темп снижения НбА1с не менее 1,5% за 6 мес наблюдения.



Комбинация 2 или 3 препаратов может в том числе включать инсулин. В любой комбинации 2 и 3 препаратов рекомендуется использование метформина при отсутствии противопоказаний.

Рис. 9.3. Стратификация лечебной тактики при исходном гликированном гемоглобине более 9%
Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов приведены в табл. 9.13.
В каждом случае следует учитывать показания, противопоказания и ограничения в инструкциях конкретных сахароснижающих препаратов. В случае назначения комбинации трех сахароснижающих препаратов следует проверить рациональность сочетания каждого препарата с двумя другими. При необходимости интенсификации лечения очередность назначения сахароснижающих средств не регламентируется и должна определяться индивидуально. У лиц, получающих в составе комбинированной терапии инсулин, можно продолжить интенсифицировать лечение посредством присоединения других сахароснижающих препаратов (при условии рационального сочетания всех средств, используемых в комбинации). В целях персонализации терапии при выборе различных комбинаций сахароснижающих препаратов

необходимо учитывать доминирующую клиническую проблему (см. табл. 9.14). Комбинации двух препаратов, относящихся к

Таблица 9.13. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

	Метформин	ДПП-4	СМ/глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	аГПП-1	Базальный инсулин*	Инсулин короткого действия
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР*	НР*
иНГЛТ-2		+		+		+	+	+
аГПП-1	+	НР	+	+	+		+	НР
Базальный инсулин*	+	+	+	НР*		+		+
Инсулин короткого действия*								

Прилегания; «+» - рациональная комбинация; НР - нерациональная комбинация.
* За исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности. ** Не внесена в инструкцию.
* Включая аналоги инсулина.

одному классу (например, двух препаратов СМ), являются нерациональными.
Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы показана в табл. 9.14.
Таблица 9.14. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/ нейтральны	Не рекомендованы
Подтвержденные сердечнососудистые заболевания ¹ (кроме сердечной недостаточности)	<ul style="list-style-type: none">• Ингибиторы НГЛТ-2 (эмпа-глифлозин²).• Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид)	<ul style="list-style-type: none">• Метформин.• СМ.• Ингибиторы ДПП-4.• Агонисты рецепторов ГПП-1.• иНГЛТ-2³.• ТЗД.• Акарбоза.• Инсулины	СМ (глибенкламид)
Сердечная недостаточность	Ингибиторы НГЛТ-2 (эмпа-глифлозин ²)	<ul style="list-style-type: none">• Метформин.• Ингибиторы ДПП-4.• Агонисты рецепторов ГПП-1.• Ингибиторы НГЛТ-2³.• Акарбоза.• Инсулины (осторожность на старте)	<ul style="list-style-type: none">• СМ (глибенкла-мид).• ТЗД.• Ингибиторы ДПП-4 (саксаглиптин)
ХБП С1-С3а (СКФ не менее 45 мл/мин/1,73 м ²)	<ul style="list-style-type: none">• Ингибиторы НГЛТ-2 (эмпа-глифлозин²).• СМ (гликла-зид).• Агонисты рецепторов ГПП-1 (лираглутид)	<ul style="list-style-type: none">• Метформин.• СМ.• ТЗД.• Ингибиторы ДПП-4.• Агонисты рецепторов ГПП-1.• Ингибиторы НГЛТ-2³ (дапаглифлозин не рекомендован при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²).• Инсулины.• Акарбоза	<ul style="list-style-type: none">• СМ (глибенкламид при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²)
ХБП С3б-С5 (СКФ менее 45 мл/мин/ 1,73 м ²)		<ul style="list-style-type: none">• Ингибиторы ДПП-4 (кроме гозоглиптина).• Инсулины	<ul style="list-style-type: none">• СМ (глибенкла-мид).• Метформин.• Ингибиторы НГЛТ-2.

Оконгание табл. 9.14

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/ нейтральны	Не рекомендованы
			<ul style="list-style-type: none">• Агонисты рецепторов ГПП-1 (при СКФ менее 30 мл/ мин/1,73 м²).• ТЗД.• Акарбоза
Ожирение	<ul style="list-style-type: none">• Метформин.• Агонисты рецепторов ГПП-1.• Ингибиторы НГЛТ-2	<ul style="list-style-type: none">• Ингибиторы ДПП-4.• Акарбоза	<ul style="list-style-type: none">• Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта).• СМ.• ТЗД.• Инсулины

¹ Имеется в виду наличие хотя бы одного из таких заболеваний и/или состояний, как ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе,

шунтирование/стентирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного или нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без нее).

² По данным исследования EMPA-REG OUTCOME.

³ Исследования сердечно-сосудистых и почечных аспектов безопасности других препаратов класса ингибиторов НГЛТ-2 продолжаются.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Инсулинотерапия

С момента установления диагноза больные СД 2-го типа должны быть осведомлены о возможном назначении инсулина с учетом прогрессирующего течения заболевания.

Показания к инсулинотерапии при СД 2-го типа.

- У лиц с впервые выявленным СД 2-го типа - при уровне HbA1c более 9% и наличии выраженной клинической симптоматики декомпенсации (возможно временное назначение инсулинотерапии).
- У лиц с анамнезом СД 2-го типа - при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на комбинированной терапии другими сахароснижающими препаратами.
- При наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов.
- При кетоацидозе.
- При необходимости оперативного вмешательства, острых интер-куррентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (возможен временный перевод на инсулинотерапию).

Индивидуальный подход в выборе режима инсулинотерапии зависит от образа жизни конкретного пациента, особенностей течения заболевания, прежде всего, от состояния гликемического контроля (табл. 9.15).

Таблица 9.15. Общие рекомендации по выбору режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа

Образ жизни	Течение заболевания	Выбор режима инсулинотерапии
<ul style="list-style-type: none">• Пациент неохотно обсуждает необходимость начала инсулинотерапии или проявляет готовность использовать наиболее простой режим инсулинотерапии.• Размеренный образ жизни.• Низкая физическая активность.• Живет один.• Не может справиться с интенсивным режимом инсулинотерапии	<ul style="list-style-type: none">• Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахаросни-жающих препаратов и их комбинаций.• Уровень HbA1c выше целевого на 1,0-1,5%.• Гипергликемия натощак	<ul style="list-style-type: none">• Аналог ИДД 1-2 раза в сутки или ИСДД 1 раз в сутки + ПССП/агонисты рецепторов ГПП-1.• ИСД (НПХ) 1-2 раза в сутки + ПССП/агонисты рецепторов ГПП-1
	<ul style="list-style-type: none">• Неэффективность диеты и максимальной дозы других сахаросни-жающих препаратов и их комбинаций.• Уровень HbA1c выше целевого более чем на 1,5%.• Гипергликемия натощак и после еды	<ul style="list-style-type: none">• Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД 1-2 раза в сутки ± ПССП*.• Готовая смесь ИКД и ИСД (НПХ) 1-2 раза в сутки ± ПССП*.• Готовая комбинация аналога ИСДД и аналога ИУКД 1-2 раза в сутки ± ПССП*
<ul style="list-style-type: none">• Активный образ жизни.• Физические нагрузки, занятия спортом.• Мотивация к самоконтролю.• Способность справляться с требованиями к режиму инсулинотерапии и частоте инъекций	<ul style="list-style-type: none">• Уровень HbA1c выше целевого более чем на 1,5%.• Гипергликемия натощак и после еды	<ul style="list-style-type: none">• Аналог ИДД 1-2 раза в сутки или ИСДД 1 раз в сутки + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*.• ИСД (НПХ) 2-3 раза в сутки + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*

* Кроме нерациональных комбинаций. ПССП - пероральные сахароснижающие препараты.

Показания к интенсификации инсулинотерапии при СД 2-го типа.

- Отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3-6 мес.
- Дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии).
- Режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

Варианты интенсификации представлены в табл. 9.16.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Таблица 9.16. Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при сахарном диабете 2-го типа

Режим	Схема
Базис-болюс-ный	<ul style="list-style-type: none">• Аналог ИДД 1-2 раза в сутки или ИСДД 1 раз в сутки + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*.• ИСД (НПХ) 2-3 раза в сутки + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Множократные инъекции готовых смесей инсулина	<ul style="list-style-type: none">• Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*.• Готовая смесь ИКД и ИСД (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Множократные инъекции перед едой	Аналог ИУКД или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Базал плюс	Аналог ИДД 1-2 раза в сутки или ИСДД 1 раз в сутки + аналог ИУКД 1 раз в сутки перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов ± ПССП*

* Кроме нерациональных комбинаций.

ПССП - пероральные сахароснижающие препараты.

Характеристика препаратов инсулина, применяемых при СД 2-го типа, представлена в табл. 9.11. Дозы инсулина индивидуальны, увеличение проводится постепенно до достижения индивидуальных целевых показателей углеводного

обмена. Ограничений в дозе инсулина не существует.

Дальнейшее ведение

Разработан алгоритм обследования больных СД 2-го типа. При отсутствии сосудистых осложнений стандартное обследование проводят по схеме, представленной в табл. 9.17.

Таблица 9.17. Мониторинг больных сахарным диабетом 2-го типа без осложнений

Показатель	Частота обследования
HbA1c	1 раз в 3 мес
Непрерывное мониторирование уровня глюкозы в крови (CGM)	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	2 раза в год
Микроальбуминурия	2 раза в год

Окончание табл. 9.17

Показатель	Частота обследования
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, холестерин ЛПВП и ЛПНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевая кислота, мочеви́на, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	Не менее 1 раза в год (при отсутствии изменений)
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ - самостоятельный контроль 2-3 раза в сутки
ЭКГ	1 раз в год
ЭКГ (с нагрузочными тестами при наличии не менее двух факторов риска)	1 раз в год
Консультация кардиолога	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача
Оценка чувствительности стоп	Не реже 1 раза в год, по показаниям - чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес
Осмотр офтальмологом (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям - чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год

При наличии признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Прогноз

При эффективной терапии СД 2-го типа прогноз для жизни больных, как правило, относительно благоприятен. При неадекватном контроле гликемии резко возрастает риск микро- и макрососудистых осложнений СД. Основной причиной смерти больных СД 2-го типа являются сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность).

9.4. ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Ф.Ф. Бурумкулова

Определение

Гестационный сахарный диабет - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного СД (табл. 9.18, 9.19).

Таблица 9.18. Пороговые значения уровня глюкозы в венозной плазме для диагностики гестационного сахарного диабета

ГСД, выявленный при первичном обращении в перинатальный центр (женскую консультацию)		
Уровень глюкозы в венозной плазме ^{1, 2}	ммоль/л	мг/дл
Натощак	>5,1, но <7,0	>92, но <126
ГСД, выявленный при ПГТТ с 75 г декстрозы		
Уровень глюкозы в венозной плазме ^{1, 3}	ммоль/л	мг/дл
Через 1 ч	>10,0	>180
Через 2 ч	>8,5 < 11,1	>153 < 200

¹ Исследуется только уровень глюкозы в венозной плазме. Использование проб цельной капиллярной крови нецелесообразно. Портативные глюкометры не используются.

² На любом сроке беременности (достаточно одного аномального значения измерения уровня глюкозы в венозной плазме).

³ По результатам ПГТТ с 75 г декстрозы для установления ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы в венозной плазме из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка декстрозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третье измерение не требуется.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Таблица 9.19. Пороговые значения уровня глюкозы в венозной плазме для диагностики манифестного (впервые выявленного) сахарного диабета во время беременности

Манифестный СД у беременных*	
Уровень глюкозы в венозной плазме натощак	≥7,0 ммоль/л (126 мг/дл)
Уровень глюкозы в венозной плазме через 2 ч при ПГТТ	≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)
HbA1c**	≥6,5%
Уровень глюкозы в венозной плазме независимо от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥11,1 ммоль/л (200 мг/дл)

* Если аномальные значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы в венозной плазме натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов. При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявления манифестный СД должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1-го типа, СД 2-го типа и др. ** Определение уровня HbA1c с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program или International Federation of Clinical Chemists и стандартизированного в соответствии с референтными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial.

Коды по МКБ-10

- O24. Сахарный диабет при беременности.
- ◊ O24.4. Сахарный диабет, впервые выявленный во время беременности.
- ◊ O24.3. Существовавший ранее СД неуточненный.
- ◊ O24.9. СД при беременности неуточненный.

Эпидемиология

В России распространенность ГСД составляет 8-9%, в мире - до 10-37,7%, причем наблюдается тенденция к росту заболеваемости.

Диагностика

В России используется ПГТТ с 75 г глюкозы с оценкой результатов по критериям IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups).

Диагностика нарушений углеводного обмена при беременности проводится в две фазы (рис. 9.4).

Первая фаза. При первом обращении к врачу любой специальности (акушеру-гинекологу, эндокринологу, терапевту, врачу общей практики) всем беременным на сроке до 24 нед в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Определение уровня глюкозы в венозной плазме натощак (проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч).
- Определение уровня HbA1c с использованием метода, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program или International Federation of Clinical Chemists и стандартизированного в соответствии с референтными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial.
- Определение уровня глюкозы в венозной плазме в любое время дня независимо от приема пищи.

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного СД (см. табл. 9.19), пациентку немедленно направляют к эндокринологу для уточнения типа СД в соответствии с алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД.

Если уровень HbA1c менее 6,5% или случайно определенный уровень глюкозы в плазме менее 11,1, проводится определение уровня глюкозы в венозной плазме натощак.

При уровне глюкозы в венозной плазме натощак не менее 5,1, но менее 7,0 ммоль/л устанавливают диагноз ГСД (см. табл. 9.18).

Вторая фаза проводится на 24-28-й неделе беременности. Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями проводится ПГТТ с 75 г декстрозы. В исключительных случаях ПГТТ с 75 г декстрозы может быть проведен вплоть до 32-й недели беременности (высокий риск ГСД, размеры плода по данным ультразвуковых

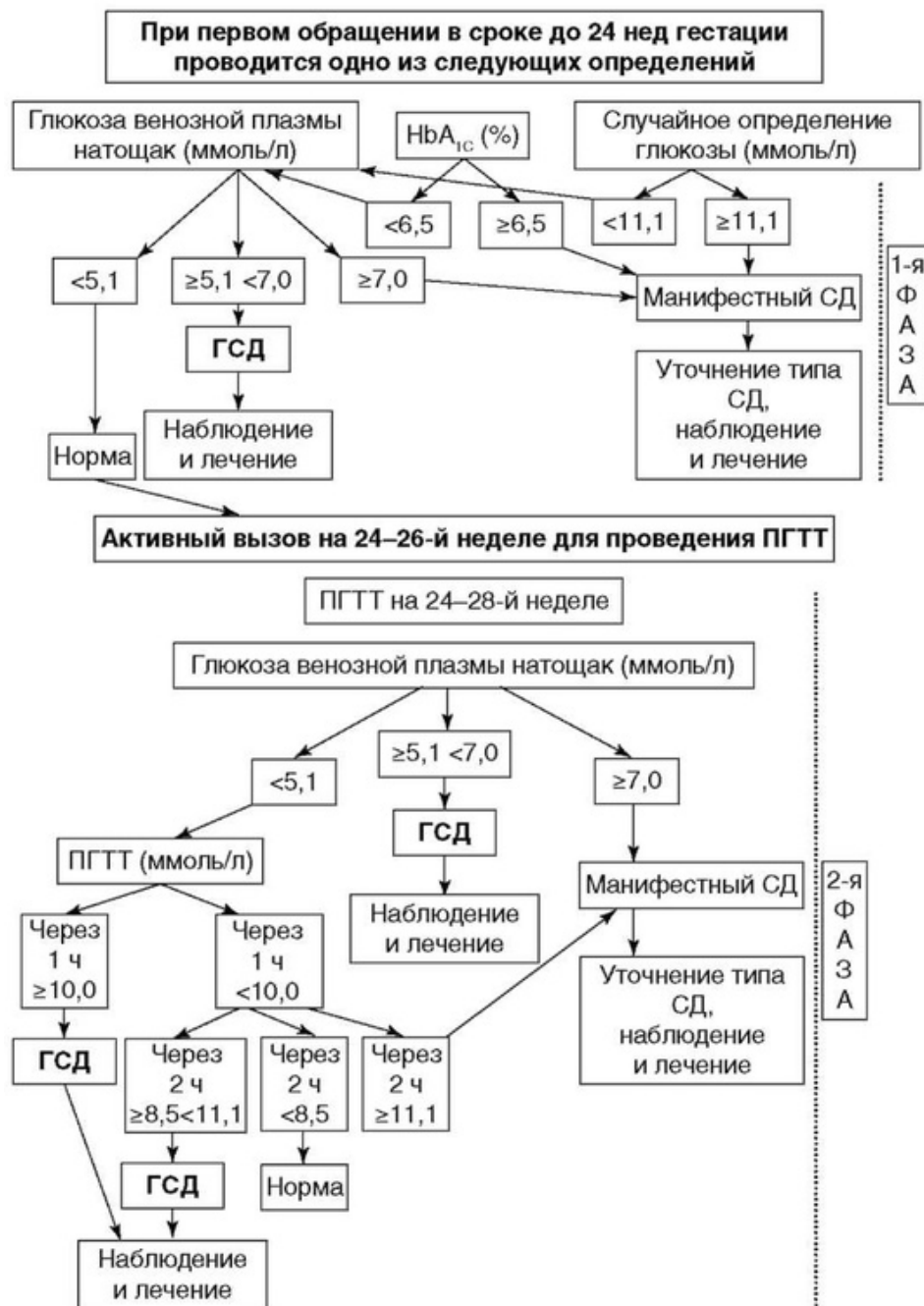


Рис. 9.4. Диагностика и скрининг гестационного сахарного диабета (таблиц внутриутробного роста не менее 75-го перцентиля, ультразвуковые признаки диабетической фетопатии).

Противопоказания к ПГТТ:

- индивидуальная непереносимость глюкозы;
- манифестный СД;

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушением всасывания глюкозы (демпинг-синдром или синдром резецированного желудка, обострение хронического панкреатита и т.д.).

Временные противопоказания к ПГТТ:

- ранний токсикоз беременных (рвота, тошнота);
- необходимость соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);
- острое воспалительное или инфекционное заболевание.

Правила проведения ПГТТ. ПГТТ с 75 г декстрозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности.

Интерпретацию результатов тестирования проводят акушеры-гинекологи, терапевты, врачи общей практики. Специальной консультации эндокринолога для установки факта нарушения углеводного обмена во время беременности не требуется.

Тест проводится по методике, описанной ранее. ЛС, влияющие на уровень глюкозы в крови (поливитамины, препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды, β-адреноблокаторы, β-адреномиметики), по возможности следует принимать после окончания теста. Определение уровня глюкозы в венозной плазме выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных глюкометров для проведения теста запрещено.

Этапы проведения ПГТТ

- Первый этап. После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измеряется немедленно,

так как при получении результатов, указывающих на манифестный СД или ГСД, дальнейшая нагрузка декстрозой не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы тест продолжается и доводится до конца.

- Второй этап. При продолжении теста пациентка должна в течение 5 мин выпить раствор декстрозы, состоящий из 75 г сухой (ангидрида или безводной) декстрозы, растворенной в 250300 мл теплой (37-40 °С) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Если используется декстрозы моногидрат, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора декстрозы считается началом теста.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Третий этап. Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы в венозной плазме берутся через 1 и 2 ч после нагрузки декстрозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после второго забора крови, тест прекращается и третий забор крови не проводится.

Этиология и патогенез

Во время беременности, по мере созревания плаценты, постепенно нарастает инсулинорезистентность, основную роль в которой играют фетоплацентарные гормоны (плацентарный лактоген и прогестерон) и гормоны матери (кортизол, эстрогены, пролактин), концентрация которых в крови возрастает с увеличением срока беременности. Этот процесс компенсируется повышением продукции и снижением клиренса эндогенного инсулина матери. Инсулинорезистентность усугубляется увеличением калорийности принимаемой матерью пищи, снижением физической активности и прибавкой массы тела. При наличии эндогенных факторов (наследственной предрасположенности к СД 2-го типа, ожирения, СПКЯ, многоплодия) секреция инсулина становится недостаточной для преодоления инсулинорезистентности, что и приводит к появлению гипергликемии. Гипергликемия у матери приводит к развитию диабетической фетопатии и макросомии. Под макросомией принято понимать рождение ребенка массой более 90-го перцентиля. Диабетическая фетопатия - общее название болезней плодов и новорожденных, матери которых страдали СД, возникающих с 76-го дня внутриутробной жизни (с 12-й недели внутриутробной жизни) до начала родов и характеризующихся полисистемным поражением, метаболическими и эндокринными дисфункциями.

Риск развития врожденных пороков развития и самопроизвольных абортов при ГСД такой же, как в общей популяции, и не связан с декомпенсацией СД, так как обычно ГСД развивается после завершения органогенеза у плода.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Декомпенсация ГСД может явиться причиной перинатальной смертности. При ГСД чаще развиваются презклампсия и эклампсия, что нередко требует экстренного родоразрешения путем кесарева сечения.

У беременных с ГСД вследствие мутации гена гексокиназы (MODY2) необходимо снижение гликемии для профилактики фетальной макросомии, но степень коррекции зависит от генотипа плода. В 50% случаев плод не имеет аналогичной мутации и отвечает на материнскую гипергликемию фетальной гиперинсулинемией и развитием макросомии (примерно на 550-700 г). Плод с аналогичной мутацией будет рассматривать материнскую гипергликемию как нормальную, продуцируя нормальное количество инсулина и сохраняя адекватные темпы роста. В этом случае агрессивное снижение материнской гликемии может отрицательно сказаться на росте плода и наборе его массы. У беременных с ГСД вследствие мутации HNF1A/HNF4A, наоборот, необходима максимально ранняя инициация инсулинотерапии в целях предупреждения фетопатии и неонатальной гипогликемии у новорожденного.

Примерно у 10-31% беременных с ГСД выявлены аутоантитела к инсулину, островковым клеткам поджелудочной железы, глутаматде-карбоксилазе и антитела к поверхности островковых клеток.

Клиническая картина

ГСД не проявляется специфической клинической картиной, характерной для дебюта СД, или симптомы гипергликемии могут расцениваться пациенткой как проявления беременности, например, частое мочеиспускание. Необходимо проводить лабораторный скрининг даже у лиц с низким риском.

Лечение

После постановки диагноза ГСД на 1-м этапе рекомендуют диету, умеренную физическую активность и мониторинг уровня глюкозы в капиллярной крови. При неэффективности этих мер назначают инсулинотерапию. Таблетированные сахароснижающие препараты при ГСД в РФ в настоящее время не разрешены.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Рациональное питание

Рекомендации по диетотерапии нацелены на ограничение калорийности питания и снижение употребления легкоусвояемых углеводов в целях достижения и поддержания целевых уровней гликемии, обеспечения адекватной прибавки в массе тела. Расчет суточной калорийности питания зависит от ИМТ до наступления беременности. При ИМТ 18-24,9 кг/м² суточная калорийность питания составляет 30 ккал/кг фактической массы тела, при ИМТ 25-29,9 кг/м² - 25 ккал/кг, при ИМТ не менее 30 кг/м² - от 12 до 20 ккал/кг, но не менее 1800 ккал/сут для профилактики кетоза. После расчета калорийности питания проводится распределение по нутриентам: доля углеводов с высоким содержанием пищевых волокон составляет 38-45% суточной калорийности пищи, белков - 20-25% (1,3 г/кг), жиров - до 30% (предпочтение отдается моно- и полиненасыщенным жирам). Продукты, содержащие углеводы, распределяют в течение дня на три основных приема пищи и 2-3 дополнительных с ограничением углеводов на завтрак до 15-20% суточной потребности. Употребление углеводов с высоким гликемическим индексом исключается полностью.

Физические нагрузки

Женщины с ГСД должны соблюдать умеренную физическую нагрузку (дозированные аэробные нагрузки в виде ходьбы не менее 150 мин в неделю, плавание в бассейне, йога для беременных, велотренажер). Физические упражнения не должны приводить к повышению АД и тонуусу матки.

Самостоятельный контроль гликемии и показания к инсулинотерапии

Дневник самостоятельного контроля и пищевой дневник, которые пациентка предоставляет врачу на каждом визите (табл. 9.20), включают определение:

- гликемии с помощью глюкометра натощак, перед и через 1 ч от начала основных приемов пищи;
- кетонурии или кетонемии утром натощак (по тест-полоскам);

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- АД;
- шевелений плода;
- массы тела.

Таблица 9.20. Целевые показатели самостоятельного контроля

Показатель	Целевой уровень
Глюкоза	Результат, калиброванный по плазме
Натощак	<5,1 ммоль/л
Перед едой	<5,1 ммоль/л
Перед сном	<5,1 ммоль/л
В 03:00	<5,1 ммоль/л
Через 1 ч после еды	<7,0 ммоль/л
Гипогликемии	Нет
Кетоновые тела в моче	Нет
АД	<130/80 мм рт.ст.

При назначении инсулинотерапии рекомендуется дополнительный контроль гликемии перед сном, при плохом самочувствии, в 3:00 по показаниям (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина перед сном).

Показания к инсулинотерапии.

1. При невозможности достижения целевых показателей гликемии (два нецелевых значения гликемии и более при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1-2 нед самостоятельного контроля.

2. При наличии признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. При выявлении УЗ-признаков диабетической фетопатии (диаметр живота плода не менее 75-го перцентиля, гепатоспленомегалия, кардиомегалия/кардиопатия, двухконтурность головки плода, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, утолщение шейной складки) рекомендуются немедленная коррекция питания, рассмотрение вопроса о назначении препрандиального инсулина и при возможности проведение непрерывного мониторингирования уровня глюкозы.

3. Впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия). При появлении кетонурии или кетонемии, которые указывают на дефицит углеводов, показан дополнительный прием углеводов (= 15 г) перед сном или в ночное время.

ГСД (даже на инсулинотерапии) не является самостоятельным показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению.

Показания к абдоминальному родоразрешению при ГСД являются общепринятыми в акушерстве, однако при наличии у плода выраженных признаков диабетической фетопатии для профилактики родового травматизма показания к плановому кесареву сечению целесообразно расширить.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Рекомендуется отмена инсулинотерапии после родов у всех пациенток с ГСД с обязательным измерением уровня глюкозы в венозной плазме в течение первых 3 сут после родов в целях выявления возможного нарушения углеводного обмена.

Ведение после беременности

Через 6-12 нед после родов рекомендуется при уровне глюкозы в венозной плазме натощак менее 7,0 ммоль/л проведение ПГТТ с 75 г глюкозы для реклассификации степени нарушения углеводного обмена по категориям гликемии (норма, НТГ, нарушенная гликемия натощак, СД).

При нормальных значениях гликемии - повторные обследования 1 раз в год. При выявлении НТГ - повторные обследования 1 раз в 3 мес.

Планирование последующей беременности (модификация образа жизни).

9.5. ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

И.З. Бондаренко, В.Ю. Калашников

Поражение сердца при СД является многокомпонентным и включает атеросклеротическую окклюзию коронарных артерий, микро-ангиопатию и метаболические нарушения в миокарде, лежащие в основе формирования кардиоваскулярной формы диабетической кар-диомиопатии. Помимо гипергликемии, СД ассоциируется с такими факторами, как ожирение, дислипидемия и АГ, каждый из которых является самостоятельным фактором сердечно-сосудистых осложнений. Принципиально важным является верификация диагноза ИБС, что позволит врачу сделать оптимальный выбор между медикаментозным, рентгеноэндоваскулярным или хирургическим методами ее лечения.

Оценка сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете

Российские и международные рекомендации по профилактике и лечению атеросклероза относят СД к группе высокого (при отсутствии ИБС) и очень высокого (при наличии подтвержденной ИБС) сердечно-сосудистого риска (табл. 9.21).

Таблица 9.21. Рекомендации Европейского общества кардиологов/Европейской ассоциации по изучению диабета по оценке вероятности наступления сердечно-сосудистого события в популяции пациентов с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Следует рассматривать пациентов с СД как группу высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений	IIa	C
Не рекомендуется использовать у больных СД шкалы прогнозирования риска, разработанные для общей популяции	III	C
Рекомендуется оценивать степень микроальбуминурии при стратификации риска у больных СД	I	B
Скрининг в отношении безболевого ишемии миокарда должен проводиться у больных СД очень высокого риска	IIa	C

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Предварительная вероятность ИБС основывается на клинической картине. При подозрении на ИБС проводится тест с физической нагрузкой. У пациентов с ортопедическими нарушениями и/или сопутствующими осложнениями СД, такими как пролиферативная ретинопатия, синдром диабетической стопы, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, проводится стресс-эхокардиография с медикаментозным сопровождением (добутином, реге дипиридамолом). В этом случае ишемические изменения на электрокардиографии (ЭКГ) индуцируются не физической нагрузкой, а медикаментозно. Тест также полезен для определения стратегии и объема реваскуляризации миокарда. У бессимптомных пациентов рутинный скрининг безболевого ишемии миокарда поддерживается не всеми

рекомендациями. Он не рекомендован Американской диабетологической ассоциацией, так как не влияет на исходы заболевания, как только становятся модифицированными сердечно-сосудистые факторы риска. При наличии протеинурии, периферического атеросклероза, высокого содержания коронарного кальция или желания пациента выполнять интенсивные физические нагрузки необходимо индивидуальное обследование для исключения ИБС. При появлении ишемических изменений в миокарде по данным нагрузочных тестов проводится коронароангиография.

Медикаментозная терапия стабильной ишемической болезни сердца при сахарном диабете

β-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы рекомендованы для длительного приема (не менее 3 лет) у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, стабильной стенокардией, ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка. Современные β-адреноблокаторы обладают собственной стимуляцией монооксида азота (небиволол) или вазодилатирующими свойствами за счет блокады β₁-, β₂- и α₁-рецепторов (карведилол). Метопролол, бисопролол и карведилол рекомендованы для лечения ХСН у больных СД 2-го типа. Карведилол наиболее эффективен в метаболическом контроле за счет с₁-блокирующих свойств.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

При СД ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) играет ключевую роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений, таких как АГ, инфаркт миокарда, ХСН, нарушение мозгового кровообращения. Гипотензивную терапию у больных СД следует начинать при уровне систолического АД более 140 мм рт.ст. При этом необходимо добиваться стойкого снижения систолического АД менее 140 мм рт. ст., диастолического АД менее 80-85 мм рт.ст. Кроме того, блокаторы РААС предотвращают постинфарктное ремоделирование сердечной мышцы, поэтому ингибиторы РААС являются необходимой медикаментозной составляющей у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Для лечения АГ рекомендуются все классы антигипертензив-ных средств, но необходимо учитывать имеющиеся осложнения СД (табл. 9.22). Блокаторы РААС обладают преимуществом у пациентов с диабетической нефропатией (с соотношением альбумина и креатини-на в моче больше или равно 300 мг/г или от 30 до 299 мг/г по уровню креатинина в крови).

Таблица 9.22. Тактика лечения артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Назначение антигипертензивной медикаментозной терапии больным СД с систолическим АД более 160 мм рт.ст. является обязательным, рекомендуется начинать фармакотерапию также при систолическом АД более 140 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется целевое значение систолического АД менее 140 мм рт.ст.	I	A
У больных СД рекомендуется целевое значение диастолического АД менее 85 мм рт.ст.	I	A
У больных СД можно использовать все классы антигипертензивных препаратов.	I	A
Предпочтительны блокаторы РААС при наличии протеинурии или микроальбуминурии		

Окончание табл. 9.22

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется подбирать препараты индивидуально с учетом сопутствующей патологии	I	C
Следует избегать одновременного назначения двух блокаторов РААС	III	B

Гиполипидемическая терапия

Уровень ЛПНП рассматривается как терапевтическая мишень гиполи-пидемической терапии. Статины остаются лекарственными препаратами первой линии и должны назначаться в тех дозах, которые позволяют достичь необходимого уровня холестерина ЛПНП. Медикаментозная профилактика дислипидемии наряду с коррекцией модифицируемых факторов, таких как ожирение, курение, оптимизация уровня АД, гиподинамия, рекомендуется пациентам высокого и очень высокого риска. Пациенты с СД без микрососудистых осложнений относятся к группе высокого риска, при наличии сердечно-сосудистого заболевания - очень высокого риска. Медикаментозное снижение холестерина ЛПНП в целях первичной профилактики показано в случаях, когда общий сердечнососудистый риск высокий или очень высокий.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Таблица 9.23. Рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных сахарным диабетом

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У всех больных СД 1-го типа с наличием микроальбуминурии и ХБП рекомендуется снижение уровня холестерина ЛПНП (минимум на 30%) назначением статинов в качестве средства выбора (в некоторых случаях показана комбинированная терапия) независимо от исходной концентрации холестерина ЛПНП	I	C
У пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями или ХБП, а также у пациентов в возрасте старше 40 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, но с наличием одного и более факторов риска или с признаками поражения органов-мишеней рекомендуемый уровень холестерина ЛПНП составляет менее 1,8 ммоль/л (менее 70 мг/дл); дополнительными целями терапии являются уровни холестерина не-ЛПВП менее 2,6 ммоль/л (менее 100 мг/дл) и апопротеина В менее 80 мг/дл	I	B

Окончание табл. 9.23

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У пациентов с СД 2-го типа без дополнительных факторов риска основной целью терапии является достижение уровня холестерина ЛПНП менее 2,5 ммоль/л (менее 100 мг/дл). Дополнительной целью лечения является достижение уровня холестерина	I	B

не-ЛПВП менее 3,3 ммоль/л (130 мг/дл) и уровня апопротеина В менее 100 мг/дл		
У пациентов с СД 2-го типа, уровнем триглицеридов более 2,3 и уровнем холестерина ЛПВП менее 0,8 ммоль/л к терапии статинами рекомендуется добавить фенофибрат	IIb	C

Существует еще одна стратегия профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД, когда оценивается только интенсивность снижения холестерина ЛПНП: более 50% - интенсивный режим, на 30-50% - умеренно интенсивный. В этом случае рекомендуется использовать розувастатин в дозе 20-40 мг или аторвастатин в дозе 40-80 мг; при умеренно интенсивном режиме допустимо использовать симвастатин в дозе 20-40 мг.

Показания к реваскуляризации миокарда у больных сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца
Реваскуляризация миокарда при СД проводится при сохранении симптомов стенокардии (или ее эквивалентов), несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, и/или при наличии доказанных значимых стенозов ствола левой коронарной артерии, проксимальной трети передней межжелудочковой артерии, многососудистом поражении в сочетании с обширной зоной ишемии миокарда. Выполняют баллонную ангиопластику коронарных артерий с имплантацией стентов с лекарственным покрытием или аортокоронарное шунтирование - аутовенозное и/или одностороннее или билатеральное маммарокоронарное шунтирование. Необходимость проведения рева-скуляризации миокарда определяется для каждого пациента индивидуально с учетом сопутствующих заболеваний, микро- и макрососуди-стых осложнений СД, а также предпочтений самого пациента.

После имплантации стентов с лекарственным покрытием проводится двойная антитромботическая терапия клопидогрелом в дозе 75 мг и ацетилсалициловой кислотой в дозе 75-100 мг/сут не менее 6 мес при плановой эндоваскулярной реваскуляризации, не менее 12 мес при экстренной реваскуляризации (острый коронарный синдром).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
В последнем случае предпочтение отдается прасугрелу и тикагрелору как альтернатива клопидогрелу. Прием ацетилсалициловой кислоты проводится пожизненно.

У больных СД не используются голометаллические стенты (класс рекомендаций I, уровень доказательности A); после стентирования коронарных артерий у пациентов, принимающих метформин, функции почек мониторируют не менее 48 ч; у пациентов с почечной недостаточностью метформин должен быть отменен за 48 ч до эндо-васкулярного вмешательства (класс рекомендаций II, уровень доказательности C).

Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность
Сахароснижающие препараты инкретинового ряда и ингибиторы SGLT2 обладают благоприятным профилем сердечно-сосудистой безопасности (за исключением саксаглиптина). Эмпаглифлозин впервые рекомендован к раннему применению у пациентов с СД 2-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B).

9.6. ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ
Д.В. Липатов
При СД патологический процесс затрагивает почти все структуры глазного яблока. Наиболее часто страдает сетчатка. Это бывает в 70-75% случаев и процесс носит название «диабетическая ретинопатия». Помимо этого, в 25-30% случаев обнаруживают диабетическую катаракту, вторичную неоваскулярную глаукому, заболевания век (хронический блефарит, халазион, ячмени и др.), транзиторное нарушение остроты зрения (при значительных колебаниях гликемии); все эти проблемы могут существовать у пациентов с СД как отдельно, так и в сочетании с диабетической ретинопатией.

Диабетическая катаракта
Диабетическая катаракта чаще локализуется ближе к задней капсуле хрусталика, нередко бывает двусторонней. Она патогенетически связана с неудовлетворительной компенсацией СД. В настоящее время широкое распространение получила факоемульсификация помутневшего хрусталика с имплантацией эластичной интраокулярной линзы в сохраненную собственную капсулу хрусталика. Часто диабетическая катаракта характеризуется различной степенью несостоятельности связочно-капсулярного аппарата (подвывих различной степени). Для ее коррекции проводят дополнительную трансклеральную шовную фиксацию имплантируемой интраокулярной линзы. Имплантация в Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
этих случаях переднекамерных интраокулярных и ирис-клипс линз с креплением к радужной оболочке нежелательна из-за возможности развития эпителиально-эндотелиальной дистрофии роговицы, передней пролиферации, возникновения рубцеоза радужки и вторичной глаукомы.

Диабетическая ретинопатия
Диабетическая ретинопатия - микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительному снижению зрения, вплоть до его полной потери.

Коды по МКБ-10
• E10.3+. Инсулинзависимый сахарный диабет с поражениями глаз (СД 1-го типа с поражениями глаз).
• E11.3+. Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражениями глаз (СД 2-го типа с поражениями глаз).

Эпидемиология
Диабетическую ретинопатию обнаруживают у 85% больных СД 1-го типа с 20-летним стажем заболевания и в среднем диагностируют у 40% всех больных СД 1-го типа. Ретинопатию имеют 20% пациентов с СД 2-го типа уже в момент постановки диагноза СД. Диабетическая ретинопатия - самая частая причина слепоты у больных СД.

Скрининг
В настоящее время во всем мире придают большое значение скринингу диабетической ретинопатии. Регулярное обследование, контроль за лечением и цифровая архивация полученных данных (состояния глазного дна) - «золотой стандарт» при ведении таких пациентов.

Классификация
В настоящее время принята классификация диабетической ретинопатии (рекомендуемая ВОЗ), в соответствии с которой различают непролиферативную, препролиферативную, пролиферативную стадии и осложнения.

Патогенез
Патогенез развития диабетической ретинопатии сложен и еще окончательно не выяснен. Предполагают, однако, что наряду с нарушением обмена углеводов и других сопряженных с ним видов обмена в патогенезе диабетической ретинопатии принимают участие наследственные факторы. Установлено, что одним из основных факторов возникновения диабетической ретинопатии служит нарушение
Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

окислительно-восстановительных процессов в сетчатке. Локальные отеки в сетчатке, сужение капилляров и расширение вен приводят к появлению микроаневризм, точечных кровоизлияний и очагов роста новообразованных сосудов. Проплиферативные процессы в переднем отрезке глаза характеризуются ростом новообразованных сосудов в радужной оболочке (рубе-оз) и изменением угла передней камеры, что приводит к развитию вторичной (неоваскулярной, или рубеоозной) глаукомы.

Клиническая картина

Непролиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется расширением вен и капилляров, микроаневризмами, множеством ретинальных кровоизлияний, экссудативных очагов, которые располагаются преимущественно в парамакулярной зоне. Кровоизлияния имеют вид небольших точек или пятен округлой формы, темного цвета, располагаются в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Также возникают кровоизлияния штрихообразного вида. Твердые и мягкие экссудаты локализуются в основном в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет, четкие или расплывчатые границы. Важный элемент непролиферативной диабетической ретинопатии - отек сетчатки, располагающийся в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов. Зрение, как правило, не нарушено.

Препролиферативная стадия диабетической ретинопатии сопровождается более выраженными изменениями, такими как множественные ретинальные кровоизлияния, большое количество твердых и мягких ватообразных экссудативных очагов в ишемизирован-ных зонах.

Картину глазного дна могут дополнять венозные аномалии (четко-образность, извитость, петли, удвоение и/или выраженные колебания калибра сосудов) и интратретинальные микрососудистые аномалии. Изменения на сетчатке захватывают не только парамакулярную, но и макулярную область, что сопровождается снижением остроты зрения.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Проплиферативная стадия диабетической ретинопатии характеризуется появлением новообразованных сосудов не только по всему полю сетчатки, но и в области диска зрительного нерва с их интенсивным проникновением в стекловидное тело.

В области претретинальных кровоизлияний происходит образование фиброзной ткани. Новообразованные сосуды весьма тонкие и хрупкие, поэтому часто возникают новые кровоизлияния. Повторные кровоизлияния в стекловидное тело с пролиферативным ростом новообразованных сосудов приводят к развитию витреоретинальных тяжей и тракционной отслойке сетчатки.

При росте сосудов в радужной оболочке глаза возникает угроза развития вторичной рубеоозной глаукомы, если рост идет по уплотненной передней мембране стекловидного тела, то возникает так называемая средняя пролиферация.

Диагностика

Диагностика диабетической ретинопатии базируется на основных офтальмологических методах исследования: визометрии, периметрии, тонометрии, биомикроскопии переднего отрезка глаза, прямой или обратной офтальмоскопии глазного дна. К специальным методам исследования относят УЗИ глазного яблока при помутнении хрусталика и стекловидного тела, флуоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и фотографирование глазного дна на фун-дус-камере для архивации данных.

Лечение

На всех стадиях диабетической ретинопатии должно проводиться лечение основного заболевания - СД, направленное на коррекцию метаболических нарушений. Согласно данным многих клинических и экспериментальных работ, существует четкая корреляция между степенью компенсации гликемии и развитием диабетической ретинопатии. Завершившееся в 1993 г. в США исследование ETDRS (Early Treatment Diabetic Research Study) показало, что чем лучше проводился контроль гликемии, тем меньше риск и частота развития диабетической ретинопатии. Жесткий контроль за уровнем глюкозы в крови и АД ассоциирован с меньшей вероятностью развития и меньшей скоростью прогрессирования диабетической ретинопатии. Именно поэтому рекомендации по первичной и вторичной профилактике диабетической ретинопатии на сегодняшний день следующие.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Контроль гликемии, так как любое снижение уровня гликиро-ванного гемоглобина ведет к снижению вероятности развития диабетической ретинопатии. При уже имеющейся диабетической ретинопатии быстрое снижение уровня гликированного гемоглобина может привести к ухудшению течения диабетической ретинопатии, поэтому резкого снижения уровня глюкозы в крови рекомендуется избегать.
- Снижение уровня систолического и/или диастолического АД ведет к снижению вероятности развития диабетической ретинопатии. Целевой уровень АД у пациентов с диабетической ретинопатией должен быть ниже 130/80 мм рт.ст.
- У пациентов с макулярным отеком и снижением остроты зрения рекомендуется интравитреальное введение ингибиторов ангиогене-за или пролонгированного глюкокортикоида с последующей ЛКС.
- У пациентов с пре- и пролиферативной стадией диабетической ретинопатии рекомендуется своевременная ЛКС, выполненная в достаточном объеме.
- У пациентов с СД 1-го типа, частыми и обильными кровоизлияниями в стекловидное тело рекомендуется проведение ранней хирургической витрэктомии (в течение 4-6 мес после кровоизлияния). Удаление стекловидного тела также рассматривается как возможное лечение при тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатии, не улучшающейся после панретинальной ЛКС.

Лазерная коагуляция сетчатки

В мировой практике применяются три основных метода ЛКС.

1. **Фокальная лазерная коагуляция** - нанесение коагулятов в местах просвечивания флюоресцина при ангиографии, на участках локализации микроаневризм, мелких кровоизлияний, экссудатов.

2. **Барьерная лазерная коагуляция** - нанесение мелких коагулятов парамакулярно в несколько рядов (часто при непролифера-тивной диабетической ретинопатии в сочетании с диабетическим макулярным отеком).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

3. **Панретинальная лазерная коагуляция** - нанесение коагулятов практически по всей площади сетчатки, исключая макулярную область (используется при пре- и пролиферативной диабетической ретинопатии). Применяется в основном при пре- и пролифератив-ной формах диабетической ретинопатии, характеризующихся наличием обширных участков ишемии сетчатки с тенденцией к дальнейшему прогрессированию. Эффективность составляет 70-75%, когда удается достичь стабилизации процесса и зрительных функций.

Введение ингибиторов ангиогенеза при диабетическом макулярном отеке

В настоящее время основным методом лечения диабетического макулярного отека при СД зарекомендовали себя ингибиторы анги-огенеза и использование пролонгированного кортикостероида. Еще совсем недавно в России единственным официально зарегистрированным препаратом для интравитреального введения был препарат ранибизумаб (Луцентис фирмы «Новартис»), который представляет собой моноклональное антитело к эндотелиальному фактору роста А (VEGF-A). Сейчас к вышеуказанному препарату добавились еще один антагонист сосудистого эндотелиального фактора роста - афлибер-цепт (Эйлиа фирмы «Байер»), работающий как ловушка VEGF-A, VEGF-B и плацентарного фактора, а также пролонгированный кор-тикостероид дексаметазон (Озурдекс фирмы «Аллерган»). Все указанные препараты вводятся интравитреально в стерильных условиях и могут предусматривать многократные инъекции со всеми вытекающими последствиями.

Хорошие результаты в лечении диабетического макулярного отека дает сочетанная терапия вышеуказанными препаратами с панрети-нальной ЛКС, которая может быть выполнена после уменьшения отека сетчатки для предотвращения его появления в дальнейшем.

Тотальная витрэктомия с удалением тракционного компонента

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Широкое распространение получила **витрэктомия** - хирургическое удаление патологически измененного стекловидного тела с различными манипуляциями на глазном дне. Своевременная и правильно выполненная витрэктомия дает высокую эффективность.

Витреоретинальная хирургия требует специального хирургического оборудования, дорогостоящих расходных материалов и высоких профессиональных умений хирурга. Однако все это является безусловно оправданным в случаях, когда другие методы лечения уже не могут помочь пациенту, теряющему зрение из-за диабетической ретинопатии и ее осложнений.

В настоящее время витрэктомия проводится через парацентезы в плоской части цилиарного тела в 3,5-4,0 мм от лимба диаметром 25 или 27 G (гейдж), который зачастую не требует наложения швов после окончания операции, так как лишь немного крупнее, чем игла от инсу-линового шприца (30 G). С помощью современных витреоретиналь-ных комбайнов выполняется удаление патологически измененного стекловидного тела (часто с гемофтальмом). Затем хирург выполняет необходимые манипуляции (расправление и приложение сетчатки при ее отслойке, удаление фиброзных шварт и очагов неоваскуляризации как причин гемофтальма, удаление внутренней пограничной мембраны стекловидного тела при тракционном синдроме и т.п.). В неос-ложненных случаях операция заканчивается замещением удаленного стекловидного тела стерильным воздухом, специальным газом или сбалансированным раствором, в осложненных - тяжелой водой или силиконовым маслом, которые требуют удаления из полости глаза.

Лечение диабетической ретинопатии, как и других поздних осложнений СД, базируется на оптимальной компенсации гликемии для данного пациента наряду с нормализацией показателей жирового, белкового и водно-солевого обмена. В настоящее время доказано, что использование ангиопротекторов [винпоцетина (Кавинтона*), пентоксифиллина (Трентала*), этамзилата и др.] для лечения диабетической ретинопатии не только малоэффективно, но и опасно в плане возникающих осложнений.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

9.7. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Г.Р. Галстян, Р.В. Роживанов

Диабетическая нейропатия - патогенетически связанное с СД сочетание синдромов поражения нервной системы, классифицируемое в зависимости от преимущественного вовлечения в процесс спинномозговых нервов (дистальная или периферическая диабетическая нейропатия) и/или вегетативной нервной системы (висцеральная, или автономная, диабетическая нейропатия) при исключении других причин их поражения.

Согласно данному определению, диабетическим можно считать лишь тот тип повреждения периферической нервной системы, при котором исключены другие причины развития полинейропатии, например, токсическое (алкогольное) поражение, другие заболевания эндокринной системы (гипотиреоз).

Нейропатии при нарушении углеводного обмена являются самыми частыми среди осложнений СД и включают ряд гетерогенных состоя-ний, поражающих различные отделы нервной системы с разнообразным спектром клинических проявлений.

Диагноз диабетической нейропатии ставится методом исключения других причин поражения нервной системы, которые могут иметь место у пациентов с СД.

Более чем в 50% случаев ДН протекает бессимптомно, что чревато полной потерей защитной болевой реакции со стороны нижних конечностей и повреждением стоп.

Своевременное выявление признаков соматической и автономной нейропатии может положительно повлиять на прогноз в отношении развития хронических осложнений нейропатии и улучшить качество жизни больных.

Классификация

А. Диффузные нейропатии.

- Дистальная соматическая полинейропатия.
- ◊ Преимущественное вовлечение тонких нервных волокон.
- ◊ Преимущественное вовлечение крупных нервных волокон.
- ◊ Смешанная, вовлечение тонких и крупных нервных волокон (встречается наиболее часто).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Автономная полинейропатия.
- Кардиоваскулярная.
- ◊ Снижение вариабельности ритма сердца.
- ◊ Тахикардия покоя.
- ◊ Ортостатическая гипотензия.
- ◊ Злокачественная аритмия (риск внезапной смерти).
- Гастроинтестинальная форма.
- ◊ Диабетический гастропарез (гастропатия).
- ◊ Диабетическая энтеропатия (диарея).
- ◊ Нарушение перистальтики ободочной кишки (задержка стула).
- Урогенитальная форма.

- oo Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевого пузыря).
 - oo Эректильная дисфункция.
 - o Нарушение сексуальной функции у женщин.
 - Нарушение потоотделения.
 - ◇ Дистальный гипогидроз/ангидроз.
 - ◇ Потоотделение, ассоциированное с приемом пищи.
 - Нарушение распознавания гипогликемии.
 - Нарушение функции сужения зрачка.
 - B. Мононейропатии.
 - Черепно-мозговых нервов.
 - Множественные мононевриты.
 - B. Радикулопатии или полирадикулопатии.
- Различают следующие **стадии диабетической полинейропатии:**
- стадия 0 - признаки нейропатии отсутствуют;
 - стадия I (субклиническая) - есть изменения периферической нервной системы, обнаруживаемые специальными количественными неврологическими тестами, при этом отсутствуют клинические признаки нейропатии;
 - стадия II - стадия клинических проявлений, когда наряду с измененными неврологическими тестами присутствуют симптомы нейропатии;
 - стадия III - характеризуется выраженными нарушениями функций нервов, приводящими к тяжелым осложнениям, в том числе к развитию синдрома диабетической стопы.

Диагностика

Все пациенты должны быть обследованы в целях оценки наличия дистальной симметричной полинейропатии при СД 2-го типа с момента выявления заболевания, при СД 1-го типа начиная с 5 лет от момента манифестации заболевания и далее повторно с периодичностью 1 раз в год.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Лица с НТГ или высоким риском СД 2-го типа должны быть обследованы при клинической симптоматике нейропатии.

В качестве рутинных методов диагностики нейропатии наряду с учетом анамнестических данных должны быть оценены порог вибрационной чувствительности с использованием градуированного камертона 128 Гц, порог температурной, болевой чувствительности, а также тест с монофиламентом 10 г (табл. 9.24).

Нейрофизиологические методы обследования и консультации невролога на этапе скрининга нецелесообразны, за исключением случаев с атипичным характером клинической картины.

Таблица 9.24. Симптомы и признаки дистальной симметричной полинейропатии

	Повреждение крупных нервных волокон	Повреждение мелких нервных волокон
Функция	Давление, баланс	Ноцицепция, защитная чувствительность
Симптомы	Онемение, парестезии, нарушение устойчивости при ходьбе	Боли: жжение, удары током, ноющие боли
Методы обследования	Снижение/отсутствие ахиллова рефлекса, вибрационной чувствительности, реакции воздействия 10 г монофиламентом вибрационной чувствительности	Снижение/отсутствие температурной, болевой чувствительности

Для автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы характерны:

- безболевого ишемия и инфаркт миокарда (обнаруживают только с помощью ЭКГ);
- сниженная вариабельность сердечного ритма, в том числе отсутствие адекватного прироста ЧСС при нагрузке, отсутствие изменений ЧСС при глубоком дыхании, опыте Вальсальвы, ортоста-тической пробе;
- тахикардия в покое (поражение блуждающего нерва);
- ортостатическая гипотензия (поражение симпатической иннервации).

Для автономной диабетической нейропатии ЖКТ характерны:

- дисфагия (нарушение моторики пищевода);
- чувство переполнения желудка, иногда тошнота, возможна пост-прандиальная гипогликемия (вследствие нарушения эвакуации из желудка);
- ночная и постпрандиальная диарея, сменяющаяся запорами (в результате поражения иннервации кишечника);
- недержание стула (дисфункция сфинктера прямой кишки).

При автономной диабетической нейропатии мочеполовой системы отмечают:

- нарушение опорожнения мочевого пузыря, пузырно-мочеточни-ковый рефлюкс и атонию мочевого пузыря, сопровождающиеся повышенным риском развития мочевых инфекций;

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- эректильную дисфункцию;
- ретроградную эякуляцию.

При автономной диабетической нейропатии других органов и систем возможны:

- нарушение зрачкового рефлекса;
- нарушение адаптации к темноте;
- нарушение потоотделения (повышенное потоотделение при еде, снижение потоотделения дистальных отделов конечностей);
- отсутствие симптомов гипогликемии.

Фокальные нейропатии

Клинические проявления этих редких видов нейропатий определяются локализацией поражения.

Фокальные нейропатии ишемической этиологии Для диабетической амиотрофии (проксимальной нейропатии) характерны:

- внезапное начало, чаще у мужчин пожилого возраста;

- нередко анорексия и депрессия;
- слабость и атрофия мышц бедра;
- боли в области спины и бедер;
- трудность при подъеме из положения сидя;
- обычно асимметричный характер поражения или начало с одной стороны с последующим вовлечением другой конечности;
- улучшение состояния при нормализации гликемии.

Диабетическая радикулоплексопатия:

- чаще развивается при СД 2-го типа;
- характерна односторонняя прогрессирующая боль в области грудной клетки;
- возможны нарушения чувствительности в области иннервации пораженного нерва;
- характерно спонтанное выздоровление.

Мононейропатии развиваются обычно у лиц старше 40-45 лет. Характерные признаки мононейропатии:

- острое или подострое начало;
- асимметричность процесса;
- поражение черепно-мозговых нервов (отводящего и глазодвигательного, дистальных отделов лицевого нерва) с развитием соответствующих симптомов (чаще двоения в глазах, парезов);
- иногда боль в области глаза, головные боли;
- спонтанное выздоровление.

Туннельные нейропатии связаны в первую очередь не с нарушением кровоснабжения или метаболизма нервов, а с их сдавлением в анатомически образованных туннелях. Возможны туннельные синдромы со сдавлением срединного, локтевого, лучевого, бедренного, латерального кожного нервов бедра, малоберцового, а также медиального и латерального подошвенных нервов. Наиболее часто при СД обнаруживают синдром запястного канала (сдавление срединного нерва).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Для туннельных синдромов характерны:

- медленное начало;
- постепенное прогрессирование и отсутствие спонтанного выздоровления (в отличие от типичных мононейропатий);
- клинические симптомы синдрома запястного канала, которые включают парестезию большого, указательного и среднего пальцев; по мере прогрессирования заболевания обнаруживают снижение болевой чувствительности в этих пальцах, атрофию короткой мышцы, отводящей большой палец.

Дифференциальная диагностика

Метаболические причины.

- Гипотиреоз.
- Нарушение функций почек.

Системные заболевания.

- Системные васкулиты.
- Несистемные васкулиты.
- Парапρωтеинемия.
- Амилоидоз.

Инфекции.

- ВИЧ.
- Гепатит В.
- Болезнь Лайма.

Воспалительные причины.

- Хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулопатия.

Связанные с питанием или нарушением всасывания.

- Витамин В₁₂.
- Последствия резекции желудка.
- Пиридоксин.
- Тиамин.
- Витамин Е (Токоферола ацетат*).

Отравление промышленными веществами.

- Акриламид.
- Органические фосфорсодержащие соединения.

Отравление ЛС.

- Алкоголь.
- Колхицин, дапсон, винкаалкалоиды, Платина металлическая*, паклитаксел (Таксол*).

Отравление тяжелыми металлами.

- Олово.
- Ртуть.

Лечение

Основной мерой профилактики и лечения при диабетической ней-ропатии при СД 1-го типа служит достижение и поддержание целевых значений гликемии, при СД 2-го типа, наряду с поддержанием долгосрочного контроля гликемии, важное значение имеют контроль липидов, АД и изменение образа жизни (отказ от курения и ограничение алкоголя, снижение массы тела, двигательная активность).

Лечение диффузных и фокальных нейропатий в основном симптоматическое.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

При болях, помимо нестероидных противовоспалительных средств, используют местные анестетики. В случае неэффективности нестероидных противовоспалительных препаратов обезболивающий эффект могут давать антидепрессанты (трициклические и тетрациклические, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) или проти-восудорожные препараты. Также для купирования нейропатических болей используют нейростимуляционные

методы лечения (чрескожно-ную электрическую стимуляцию нерва, стимуляцию спинного мозга). Для лечения автономной диабетической нейропатии применяют немедикаментозные и медикаментозные методы лечения (табл. 9.25).

- При автономной нейропатии ЖКТ рекомендуют прием пищи небольшими порциями, при опасности развития постпранди-альной гипогликемии целесообразно перед едой выпить содержащий сахар напиток. Используют препараты, нормализующие моторику ЖКТ, антибиотики при атонии желудка. При диарее, связанной с диабетической энтеропатией, применяют антибиотики широкого спектра действия.
- При автономной диабетической нейропатии сердечно-сосудистой системы с ортостатической гипотонией рекомендуют обильное питье, контрастный душ, ношение эластичных чулок, целесообразно несколько увеличить прием пищевой соли. С кровати

Таблица 9.25. Фармакотерапия диабетической нейропатии

Показания	Группа ЛС	Схемы лечения	Эффективность согласно показателю NNT* на 30–50%	Наиболее частые нежелательные явления
Лечение болевого синдрома				
При болях, вызванных диффузной или очаговой нейропатией	Противосудорожные препараты	Прегабалин (начальная доза — 25–75 мг 1–3 раза в сутки; эффективная доза — 300–600 мг/сут)	3,3–8,3	Сонливость Головная боль Головокружение Периферические отеки Атаксия Прибавка веса
		Габапентин (начальная доза — 100–300 мг 1–3 раза в сутки; эффективная доза 900–3600 мг/сут)	3,3–7,2	
	Антидепрессанты	Дулоксетин (начальная доза — 20–30 мг/сут 1–3 раза в сутки; эффективная доза — 60–120 мг/сут)	3,8–11	Тошнота Сонливость Головокружение
		Венлафаксин (начальная доза — 37,5 мг/сут; эффективная доза — 75–225 мг/сут) Амитриптилин (начальная доза — 10–25 мг/сут; эффективная доза — 25–100 мг/сут)	5,2–8,4 2,1–4,2	
	Опиоиды	Трамадол (начальная доза — 50 мг 1–2 раза в сутки; эффективная доза — 210 мг/сут)	3,1–6,4	Сонливость Тошнота
		Талентадол МВ (начальная доза — 50 мг 2 раза в сутки; эффективная доза — 50 мг 2 раза в сутки)	Нет данных	

Окончание табл. 9.25

Показания	Группа ЛС	Схемы лечения
Лечение автономной нейропатии		
При ортостатической гипотонии	Минералокортикоиды	Флудрокортизон внутрь по 0,1-0,4 мг 1 раз в сутки
При нарушениях ритма (при этом целесообразно ведение пациента совместно с кардиологом)	Антиаритмические ЛС	Мексилетин внутрь по 400 мг, далее по 200 мг каждые 8 ч, после достижения эффекта - по 200 мг 3-4 раза в сутки
При атонии желудка	Прокинетики	Домперидон внутрь по 10 мг 3 раза в сутки Метоклопрамид внутрь по 5-10 мг 3-4 раза в сутки
	Дополнительно можно применять	
	Антибактериальные ЛС	Эритромицин внутрь по 0,25-1,0 г 4 раза в сутки
При энтеропатии (диарее)	Антибактериальные ЛС	Доксициклин внутрь по 0,1-0,2 г 1 раз в сутки в течение 2-3 дней ежемесячно
	Дополнительно можно применять	
	Антидиарейные ЛС	Лоперамид внутрь по 2 мг, далее по 2-12 мг/сут до частоты стула 1-2 раза в сутки, но не более 6 мг на каждые 20 кг массы тела больного в сутки
При урогенитальной нейропатии	Препараты, нормализующие функцию детрузора и шейки мочевого пузыря	Эфедрин (Эфедрина гидрохлорида раствор для инъекций 5%*) по 50 мг внутрь ежедневно, имипрамин по 5-20 мг внутрь ежедневно
	Дополнительно можно применять	
	Препараты, стимулирующие развитие эрекции	Алпростадил по 5-20 мкг интракавернозно за 30 мин до полового акта; или силденафил по 25-100 мг, или тадалафил по 5-20 мг, или варденафил по 5-20 мг, или уденафил по 150-200 мг внутрь за 1 ч до полового акта. Альтернативно тадалафил по 5 мг ежедневно

*NNT- number need to treat (число пациентов, которых нужно пролечить для 30-50% облегчения боли у одного из них). и стула пациенту необходимо вставать медленно. При безуспешности таких мероприятий назначают минералокортикоиды. При аритмиях лечение проводят совместно с кардиологом.

• При автономной диабетической нейропатии с нарушением функции мочевого пузыря используют катетеризацию, препараты, нормализующие функцию детрузора, такие как эфедрин, имипрамин (лечение проводят совместно с урологом). При эректильной дисфункции возможно использование алпростадил, препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (силденафил, тадалафил, варденафил, уденафил) по стандартным схемам (при отсутствии противопоказаний). В случаях неэффективности фармакотерапии автономной урогенитальной нейропатии возможно проведение хирургического лечения: фаллопротезирования полового члена в случаях эректильной дисфункции и введения коллагеноподобного вещества в шейку мочевого пузыря в случаях ретроградной эякуляции. У пациентов с туннельными синдромами нередко приходится прибегать к хирургическому лечению в целях декомпрессии нерва.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

При назначении нестероидных противовоспалительных препаратов необходимо помнить о возможном нефротоксическом действии, при этом отсутствие обезболивающего эффекта требует не увеличения дозы препаратов, а оценки причин неэффективности данных препаратов.

Не обосновано назначение так называемых патогенетических средств, включающих водорастворимые витамины группы В, антиок-сиданты, препараты магния и цинка, а также другие средства, эффект которых при диабетической нейропатии не доказан клиническими испытаниями.

Об эффективности лечения диабетической нейропатии свидетельствуют купирование болевого синдрома, устранение нарушений функций внутренних органов, обусловленных автономной диабетической нейропатией.

Прогноз

Диабетическая нейропатия ухудшает прогноз в отношении больных СД. Это особенно относится к автономной диабетической ней-ропатии: поражение вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы в 4 раза повышает риск желудочковых аритмий (в том числе желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков) и, соответственно, внезапной смерти.

Контроль гликемии при СД 1-го типа снижает риск развития клинических и электрофизиологических проявлений периферической нейропатии и автономной нейропатии примерно на 50%. Контроль гликемии имеет важное значение и при СД 2-го типа, вместе с этим для снижения риска развития автономной диабетической нейропатии у пациентов с СД 2-го типа, наряду с оптимизацией контроля гликемии, необходимо стремиться к улучшению показателей липидного спектра, АД и изменению образа жизни.

9.8. ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Определение

Диабетическая нефропатия (ДН) - специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии (диализа или трансплантации почки). Наряду с ДН возможно развитие других вариантов почечной патологии (таких как инфекция мочевыводящих путей, хронический гломерулонефрит, лекарственный нефрит, атеросклеротический стеноз почечных артерий, тубуло-интерстициальный фиброз и др.). Для унификации подходов к диагностике, лечению и профилактике почечной патологии был введен термин «хроническая болезнь почек» (ХБП). Это наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующие в течение более 3 мес, независимо от первичного диагноза.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Коды по МКБ-10

- E10.2+. Инсулинзависимый сахарный диабет с поражением почек (СД 1-го типа с поражением почек).
- E11.2+. Инсулиннезависимый сахарный диабет с поражением почек (СД 2-го типа с поражением почек).

Эпидемиология

Распространенность ДН составляет 20-40%. Частота развития ДН зависит от длительности заболевания с максимальным пиком в сроки от 15 до 20 лет течения СД. Это особенно характерно для СД 1-го типа, у которого, как правило, известна точная дата дебюта заболевания. ДН при СД 2-го типа может развиваться при исходно имеющихся почечных заболеваниях, а также структурных и функциональных возрастных изменениях почек.

Профилактика

Профилактика ДН возможна только при своевременном определении и коррекции факторов риска развития и прогрессирования осложнения.

Скрининг

В ходе первого обследования пациентов с СД определяют уровень креатинина в сыворотке и рассчитывают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI. Если СКФ менее 60 мл/ мин/1,73 м², исследование повторяют через 3 мес или ранее. В случайной порции мочи определяют соотношение альбумина и креати-нина. Если соотношение альбумина и креатинина более 30 мг/г (более 3 мг/ммоль), повторяют исследование через 3 мес или ранее. Если значения СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² и/или соотношение альбумина и креатинина более 30 мг/г (более 3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 мес, диагностируют ДН с определением стадии ХБП и проводят лечение. Если оба исследования соответствуют нормальным значениям, то их следует повторять ежегодно.

Группы риска развития ДН, которым необходимо проводить ежегодное мониторирование альбуминурии и СКФ, представлены в табл. 9.26.

Таблица 9.26. Группы риска развития диабетической нефропатии, нуждающиеся в ежегодном скрининге альбуминурии и скорости клубочковой фильтрации

Категория больных	Начало скринирования
Больные СД 1-го типа, заболевшие в раннем детском и постпубертатном возрасте	Через 5 лет от дебюта диабета, далее ежегодно (класс рекомендаций I, уровень доказательности B)
Больные СД 1-го типа, заболевшие в пубертатном возрасте	Сразу при постановке диагноза, далее ежегодно
Больные СД 2-го типа	Сразу при постановке диагноза, далее ежегодно (класс рекомендаций I, уровень доказательности B)

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Диагностические критерии и классификация

Согласно концепции ХБП, оценка стадии почечной патологии осуществляется по величине СКФ, признанной наиболее полно отражающей количество и суммарный объем работы нефронов, в том числе связанной с выполнением неэкскреторных функций (табл. 9.27).

Таблица 9.27. Стадии хронической болезни почек по уровню скорости клубоч-ковой фильтрации

Стадия	Определение	СКФ, мл/мин/1,73м ²
I	Высокая и оптимальная	>90
II	Незначительно сниженная	60-89
IIIa	Умеренно сниженная	45-59
IIIб	Существенно сниженная	30-44

IV	Резко сниженная	15-29
V	Терминальная почечная недостаточность	<15

Уровень экскреции альбумина с мочой является другим важным показателем почечной функции. Методом количественной оценки альбуминурии, не подверженным влиянию гидратации, служит измерение соотношения альбумина и креатинина в нефиксированном по времени произвольном образце мочи (предпочтительно в утренней порции). Выделяют три категории альбуминурии (табл. 9.28).

Таблица 9.28. Классификация хронической болезни почек по уровню альбуминурии

Категория	А/кр мочи		СЭА,	Описание
	мг/ммоль	мг/г	мг/24 ч	
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3-30	30-300	30-300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена*

* Включая нефротический синдром [скорость экскреции альбумина (СЭА) более 2200 мг/24 ч, альбумин/креатинин (А/кр) более 2200 мг/г; более 220 мг/ммоль].

Пример формулировки диагноза

• ДН, ХБП на стадии I или IV), альбуминурия 2.
Наличие ДН - важный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, обеспечивающий действие дополнительных нетрадиционных факторов риска атерогенеза: альбуминурии, системного воспаления, анемии, гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина D и др. Категории СКФ и альбуминурии позволяют стратифицировать больных СД и ХБП по риску сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности (табл. 9.29).

Таблица 9.29. Комбинированный риск сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной недостаточности у пациентов с хронической болезнью почек в зависимости от категории скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии

				Альбуминурия*		
				A1	A2	A3
				Норма или незначительно повышена	Умеренно повышена	Значительно повышена
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30–300 мг/г 3–30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ, мл/мин/1,73м ²	C1	Высокая или оптимальная	≥90	Низкий**	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно снижена	60–89	Низкий**	Умеренный	Высокий
	C3a	Умеренно снижена	45–59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3b	Существенно снижена	30–44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко снижена	15–29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Почечная недостаточность	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

* Альбуминурия - определяется соотношение альбумина и креатинина в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ рассчитывается по формуле CKD-EPI.

** Низкий риск - как в общей популяции; при отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Этиология и патогенез

ДН - результат воздействия метаболических и гемодинамических факторов (таких как гипергликемия, гиперлипидемия, протеинурия, АГ, внутриклубочковая гипертензия, сверхвысокая активность локальной РААС, анемия) на почечную микроциркуляцию, модулируемый генетическими факторами.

Клиническая картина

- Симптомы ДН у большинства больных СД 1-го типа на ранних стадиях отсутствуют, редко отмечают эпизоды повышения АД. У больных СД 2-го типа ранние стадии ДН не имеет специфических клинических симптомов. Возможна АГ, при осмотре иногда можно обнаружить пастозность голеней и стоп.
- На стадии ХБП 3 и более - нарастание и постоянно высокое АД у 80-90% больных, отеки стоп, голеней, иногда бедер, лица, слабость, быстрая утомляемость, проявления кардиоваскулярной патологии.
- На стадии ХБП 5 (додиализная) - стабильно повышенное АД, задержка жидкости, выраженные стойкие отеки, тошнота, иногда рвота без облегчения состояния, зуд и желтушность кожного покрова, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации, снижение диуреза.

Анамнез и физикальное обследование

Подробный сбор анамнеза и тщательное обследование проводят у всех пациентов с СД (табл. 9.30).

Лабораторные и инструментальные исследования

Таблица 9.30. Мониторинг в зависимости от стадии диабетической нефропатии

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определения
ХБП C1-2 A2 или A3	HbA1C	1 раз в 3 мес
	Альбуминурия	1 раз в 6 мес
	АД	Ежедневно

	Креатинин и мочеви́на в сыворо́тке	1 раз в год
	СКФ	1 раз в год
	Липиды в сыворотке	1 раз в год при нормальных значениях; 1 раз в 3 мес при лечении статинами
	Гемоглобин	1 раз в год
	Железо в сыворотке	
	Ферритин в сыворотке	

Окончание табл. 9.30

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определения
	Насыщение трансферрина железом	
	С-реактивный белок	
	ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭхоКГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача
ХБП СЗ А2 или А3 (или ХБП СЗ без других признаков поражения почек)	НbA1C	1 раз в 3 мес
	Альбуминурия/протеинурия	1 раз в 6 мес
	АД	Ежедневно (утром, вечером)
	Креатинин и мочеви́на в сыворо́тке	1 раз в 6 мес
	СКФ	1 раз в 6 мес
	Альбумин в сыворотке	1 раз в 6 мес
	Липиды в сыворотке	1 раз в 6 мес при нормальных значениях, 1 раз в 3 мес при лечении статинами
	Гемоглобин	1 раз в 6 мес (чаще в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	Железо в сыворотке	
	Ферритин в сыворотке	
	Насыщение трансферрина железом	
	С-реактивный белок	1 раз в 6 мес
	ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭхоКГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
	Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача

кончание табл. 9.30

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определения
ХБП С4 А2 или А3 (или ХБП С4 без других признаков поражения почек)	НЬА1С	1 раз в 3 мес
	Альбуминурия/протеинурия	1 раз в месяц
	АД	Ежедневно (утром, вечером)
	Креатинин, мочеви́на и калий в сыворотке	1 раз в 1 мес (чаще в начале лечения ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента или БРА)
	СКФ	1 раз в месяц
	Альбумин в сыворотке	1 раз в месяц
	Кальций в плазмы (общий и ионизированный), фосфор	1 раз в 3 мес
	Липиды в сыворотке	1 раз в 3 мес
	Гемоглобин	1 раз в 3 мес (1 раз в месяц при начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	Железо в сыворотке	
	Ферритин в сыворотке	
	Насыщение трансферрина железом	
	С-реактивный белок	1 раз в 3 мес
	Паратгормон	1 раз в 3 мес
	Денситометрия	1 раз в год
	ЭКГ + нагрузочные тесты, ЭхоКГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации окулиста
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача
	Консультация невролога	1 раз в 6 мес
	Маркеры вирусных гепатитов	1 раз в 6 мес

Дифференциальная диагностика
Дифференциальная диагностика ДН представлена в табл. 9.31.
Таблица 9.31. Дифференциальная диагностика диабетической нефропатии

ДН	Другое поражение почек
Не развивается у детей с СД 1-го типа младше 10 лет	Может развиваться в раннем детском возрасте
Протеинурия появляется через 8-10 лет от начала СД 1-го типа	Протеинурия появляется менее чем через 5 лет от начала СД 1-го типа
Постепенное нарастание протеинурии и постепенное снижение СКФ	Быстрое нарастание протеинурии, внезапное развитие нефротического синдрома, быстрое снижение СКФ
Скудный мочевой осадок (отсутствие гематурии и лейкоцитурии)	Микро- или макрогематурия, лейкоцитурия, зернистые цилиндры в моче
Крупные почки (нефромегалия) даже на выраженной стадии	Сморщенные почки на выраженной стадии
Симметричное поражение почек (симметрия размера, экскреторной функции)	Асимметричное поражение почек (кроме гломерулонефрита)
Ретинопатия, нейропатия	Отсутствие других микрососудистых осложнений

Лечение
Показания к госпитализации:
• прогрессирование ДН;
• труднокорректируемая гипертензия;
• развитие оте́чного синдрома;
• необходимость верификации диагноза.

Немедикаментозное лечение
Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
• Активный образ жизни и физические нагрузки с учетом имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний и толерантности (по крайней мере, 30 мин физических упражнений 5 раз в неделю), снижение массы тела до оптимальных величин (ИМТ - 20-25 кг/м²).

- Низкобелковая диета (0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки).
 - Ограничение потребления соли и натрийсодержащих продуктов.
 - При уровне калия более 5 ммоль/л - исключение из питания продуктов с высоким содержанием калия; при гиперфосфате-мии- ограничение продуктов, богатых фосфором.
 - Прекращение курения.
- Основные принципы лечения ДН в зависимости от стадии осложнения представлены в табл. 9.32.
- Таблица 9.32.** Принципы лечения диабетической нефропатии

Стадия ДН ХБП 1-3 A2	Принципы лечения <ul style="list-style-type: none">• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c.• Умеренное ограничение животного белка (1 г/кг идеальной массы в сутки), соли.• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности.• Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД (не более 130/85 мм рт.ст.).• Гликозаминогликаны (сулодексид) при отсутствии противопоказаний.• Коррекция дислипидемии.• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликози-дов, нестероидных противовоспалительных препаратов).• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных исследований
ХБП 1-3 A3	<ul style="list-style-type: none">• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c.• Ограничение животного белка (0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки), соли.• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или БРА как препараты выбора; противопоказаны при беременности.• Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД (не более 130/85 мм рт.ст.).• Коррекция дислипидемии.• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликози-дов, нестероидных противовоспалительных препаратов).• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.• Контроль статуса питания
ХБП 4	<ul style="list-style-type: none">• Достижение индивидуальных целевых значений HbA1c.• Ограничение животного белка (0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки).• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или БРА как препараты выбора; уменьшение дозы при СКФ менее 30 мл/мин/1,73м².• Комбинированная антигипертензивная терапия для достижения целевого уровня АД (не более 130/85 мм рт.ст.).• Коррекция гиперкалиемии.• Коррекция дислипидемии.• Коррекция нарушений фосфорно-кальциевого обмена• Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа).• Избегать применения нефротоксических средств (аминогликози-дов, нестероидных противовоспалительных препаратов).• Осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.• Контроль статуса питания

Окончание табл. 9.32

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП 5	<ul style="list-style-type: none">• Гемодиализ.• Перитонеальный диализ.• Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

- Компенсация углеводного обмена:**
- HbA1c менее 7% (53 ммоль/моль) для профилактики развития и прогрессирования микроваскулярных осложнений, включая ДН;
 - не рекомендуется целевой уровень HbA1c менее 7% (53 ммоль/ моль) для пациентов с риском гипогликемий;
 - HbA1c для лиц на гемодиализе менее 8% (64 ммоль/моль).
- Рекомендации по применению сахароснижающих препаратов в зависимости от стадии ХБП представлены в табл. 9.33.

Таблица 9.33. Сахароснижающие препараты, допустимые на различных стадиях хронической болезни почек

Препарат	Стадии ХБП
Метформин	1-3а
Глибенкламид (в том числе микронизиро-ванный)	1-2
Гликлазид (Гликлазид* и Гликлазид MB*)	1-4*
Глимепирид	1-4*
Гликвидон	1-4
Глипизид и глипизид ретард	1-4*
Репаглинид	1-4
Натеглинид	1-3*
Пиоглитазон	1-4
Росиглитазон	1-4
Ситаглиптин	1-5*

Вилдаглиптин	1-5*
Саксаглиптин	1-5*
Линаглиптин	1-5
Алоглиптин	1-5*
Гозоглиптин	1-3а
Эксенатид	1-3
Лираглутид	1-3
Ликсисенатид	1-3
Дулаглутид	1-3

Окончание табл. 9.33

Препарат	Стадии ХБП
Акарбоза	1-3
Дапаглифлозин	1-2
Эмпаглифлозин	1-3а
Канаглифлозин	1-3а
Инсулины, включая аналоги	1-5*

*При ХБП СЗБ-5 необходима коррекция дозы препарата. Следует помнить о повышении риска развития гипогликемии у больных на инсулинотерапии по мере прогрессирования заболевания почек от ХБП С1-2 до С3-5, что требует снижения дозы инсулина.

Показания к началу заместительной почечной терапии у пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью.

- СКФ < 15 мл/мин/1,73м².
- Гиперкалиемия > 6 ммоль/л, не корригируемая консервативными методами лечения.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Тяжелая гипергидратация с риском развития отека легких.
- Нарастание белково-энергетической недостаточности.

Почечная анемия у пациентов с СД на диализе.

- Целевой уровень гемоглобина в крови - не менее 110 г/л, но не более 115 г/л. У некоторых пациентов возможна индивидуализация терапии для достижения концентрации гемоглобина выше 115 г/л, но не более 130 г/л.
- Лечение средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа. Целевой уровень ферритина- не более 500 нг/мл, насыщение трансферрина железом - не более 30%.

Минеральные и костные нарушения при ХБП у пациентов с СД на диализе.

- Целевые значения: паратгормон - 150-300 пг/л, фосфор - 1,1-1,52 ммоль/л, общий кальций - 2,10-2,37 ммоль/л, производство Са^хР - менее 4,44 ммоль²/л².
 - Лечение фосфатсвязывающими препаратами, метаболитами витамина D и их аналогами, селективными активаторами рецепторов витамина D, кальцимиметиками.
- Хирургическое лечение

- Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы (осуществляют на стадии терминальной почечной недостаточности).
- Изолированная трансплантация поджелудочной железы для лечения СД нецелесообразна.

У лиц с ХБП требуется осторожность при использовании препаратов, потенциально токсичных или имеющих узкий терапевтический диапазон, а также препаратов с почечной элиминацией (табл. 9.34).

Таблица 9.34. Применение лекарственных препаратов при хронической болезни почек

Препараты	Меры предосторожности
Антигипертензивные/кардиологические	
Блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА, антагонисты альдостерона, прямые ингибиторы ренина)	<ul style="list-style-type: none">Избегать при подозрении на стеноз почечной артерии.Начинать с более низких доз при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м².Контроль СКФ и калия в сыворотке крови через неделю после начала терапии или увеличения дозы.Временная отмена при интеркуррентных заболеваниях, плановом внутривенном введении рентгеноконтрастных препаратов, подготовке к колоноскопии, перед большими оперативными вмешательствами.Не отменять необоснованно при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², если применяются для нефро-протекции
Дигоксин	Уменьшить дозу с учетом плазменных концентраций
Обезболивающие	
Нестероидные противовоспалительные средства	<ul style="list-style-type: none">Избегать назначения при СКФ менее 30 мл/ мин/1,73 м².Нежелателен длительный прием при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².Не применять вместе с препаратами лития.Избегать назначения на фоне приема блокаторов РААС
Опиаты	<ul style="list-style-type: none">Уменьшить дозу при СКФ менее 60 мл/мин/ 1,73 м².Назначать с осторожностью при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м²
Антибиотики	
Пенициллины	<ul style="list-style-type: none">Риск кристаллурии при СКФ менее 15 мл/ мин/1,73 м² и назначении высоких доз.Бензилпенициллин нейротоксичен при СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² и назначении высоких доз (максимально - 6 г/сут)

Продолжение табл. 9.34

Препараты	Меры предосторожности

Аминогликозиды	<ul style="list-style-type: none">• Уменьшить дозу и/или увеличить интервал между приемами при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².• Контроль за сывороточной концентрацией.• Избегать одновременного приема ототоксичных препаратов (фуросемида)
Макролиды	Уменьшить дозу на 50% при СКФ менее 30 мл/ мин/1,73 м ²
Фторхинолоны	Уменьшить дозу на 50% при СКФ менее 15 мл/ мин/1,73 м ²
Тетрациклины	Уменьшить дозу при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м ² (может усилить уремию)
Противогрибковые	<ul style="list-style-type: none">• Избегать назначения амфотерицина В при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м².• Уменьшить поддерживающую дозу флуконазола на 50% при СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м².• Уменьшить дозу флуцитозина при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²
Гипогликемические	
Препараты сульфонилмо-чевины	<ul style="list-style-type: none">• Избегать назначения препаратов с почечной элиминацией (глибенкламида).• Препараты, метаболизирующиеся в печени, можно применять при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² в сниженных дозах (гликлазид, гликвидон)
Инсулин	Учитывая частично почечную элиминацию, может возникнуть необходимость в снижении дозы при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²
Метформин	Избегать назначения при СКФ менее 30 мл/ мин/1,73 м ² , но следует оценить соотношение риска и пользы при стабильной СКФ
Гиполипидемические	
Статины	<ul style="list-style-type: none">• Нет признаков токсичности при приеме симва-статина по 20 мг/сут или комбинации симваста-тина по 20 мг и эзетимиба по 10 мг/сут при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² и у пациентов на диализе.• В других исследованиях со статинами токсичность также отсутствовала у пациентов с СКФ менее 15 мл/мин/1,73 м² и на диализе
Фенофибрат	Повышает креатинин в сыворотке приблизительно на 0,13 мг/дл (12 мкмоль/л)

Окончание табл. 9.34

Препараты	Меры предосторожности
Химиотерапевтические	
Цисплатин	<ul style="list-style-type: none">• Уменьшить дозу при СКФ менее 60 мл/ мин/1,73 м².• Избегать назначения при СКФ менее 30 мл/ мин/1,73 м²
Мелфалан	Уменьшить дозу при СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ²
Метотрексат	По возможности избегать назначения при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м ²
Антикоагулянты	
Низкомолекулярные гепа-рины	<ul style="list-style-type: none">• Уменьшить дозу на 50% при СКФ менее 30 мл/ мин/1,73 м².• Попытаться заменить нефракционированным гепарином или контролировать содержание антифактора Ха в плазме при высоком риске кровотечений
Варфарин	<ul style="list-style-type: none">• Повышенный риск кровотечений при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м².• Использовать низкие дозы и строго контролировать международное нормализованное отношение при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²
Другие препараты	
Литий	<ul style="list-style-type: none">• Нефротоксичен, может вызвать канальцевую дисфункцию при длительном приеме даже в терапевтической дозе.• Контроль СКФ, электролитов, концентрации лития каждый месяц или чаще, если изменяется доза или состояние пациента ухудшается.• Избегать одновременного приема нестероидных противовоспалительных средств.• Гидратация при интеркуррентных заболеваниях.• Оценка соотношения риска и пользы в особых ситуациях

Профилактика почечных повреждений при визуализирующих исследованиях у пациентов с СД и ХБП.

- Избегать применения высокоосмолярных препаратов.
- Использовать минимально возможную дозу рентгеноконтраст-ного препарата.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Отменить метформин, нестероидные противовоспалительные средства, ингибиторы НГЛТ-2, ангиотензинпревращающего фермента, БРА, диуретики (по возможности), потенциально нефро-токсичные препараты за 48 ч до процедуры.
- Провести адекватную гидратацию пациента с использованием физиологического раствора до, во время и после исследования (1 мл/кг в час).
- Оценить СКФ через 48-96 ч после исследования.
- Возможно применение гадолиниевых препаратов на основе макроциклических хелатных комплексов для пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м², но не менее 15 мл/мин/1,73 м² (риск развития нефрогенного системного фиброза).

Показания к консультации других специалистов

Консультация и наблюдение пациентов нефрологом начиная со стадии ХБП 3а. Консультации и наблюдение пациентов кардиологом, офтальмологом, неврологом. Консультация трансплантолога на выраженных стадиях ХБП для решения вопроса о целесообразности и возможности трансплантации почки.

Информация для пациента

Пациенту необходимо объяснить важность диетических рекомендаций и постоянной медикаментозной терапии, которая становится пожизненной.

Режим мониторингования включает систематический контроль гликемии, АД, креатинина, СКФ, мочевины, калия, альбумина, кальция, фосфора, ПТГ, липидного спектра, железа в сыворотке крови, гемоглобина, гематокрита, альбуминурии, а также наблюдение у нефролога и кардиолога.

Прогноз

Прогноз в отношении жизни серьезный. Стадии ХБП 1, 2 - обратимые при соблюдении в полном объеме лечебных рекомендаций и достижении целевых значений мониторируемых параметров. При более выраженных стадиях ХБП прогноз более сложен и определяется своевременностью начала патогенетической терапии и генетической предрасположенностью. На стадии ХБП 1 трудоспособность, как правило, сохранена. При выраженных стадиях ХБП трудоспособность ограничена.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

9.9. СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова

Синдром диабетической стопы определяется как инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и/или снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей различной степени тяжести (консенсус по диабетической стопе International Diabetic Foot Study Group, 2015).

Эпидемиология

Синдром диабетической стопы регистрируется у 15-25% больных СД. Это основная причина ампутаций нижних конечностей у данной категории пациентов, которые проводятся в 17-45 раз чаще, чем у лиц без нарушения углеводного обмена, что приводит к ранней инвалидизации и повышению уровня летальности. Согласно данным Государственного регистра больных СД, в России частота ампутаций варьирует от 0,76 до 8,2 случая на 1000 больных (в среднем по стране 6,4 на 1000 больных СД).

Профилактика

У большинства пациентов развитие трофических язв можно было бы предотвратить. Пусковым моментом формирования нейропатиче-ской язвы стопы является травма (механическая, термическая, химическая). При нейроишемической или ишемической форме синдрома влияние травмы усугубляется имеющейся ишемией мягких тканей, вызванной артериальной недостаточностью. На скорость развития и выраженность формирующихся поражений мягких тканей стопы влияет и состояние контроля за углеводным обменом.

Выделяют следующие меры профилактики поражений стоп при СД.

- Поддержание хорошего метаболического контроля.
- Своевременное выявление и адекватное лечение начальных поражений мягких тканей нижних конечностей у больных СД. Для этого стопы пациента врач должен осматривать при каждом визите.
- Организация долгосрочного контроля и профессионального подиатрического ухода за пациентами группы высокого риска.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Обучение пациентов и их родственников правилам ухода за ногами и выбора обуви.
- Обеспечение пациентов группы риска развития трофических язв стоп профилактической, а при наличии показаний - сложной ортопедической обувью.

Основные требования к профилактической обуви для больных СД.

- Большое внутреннее пространство.
- Отсутствие жесткого подноски (делает верх обуви мягким и податливым).
- Ригидная подошва (значительно снижает давление в области передней подошвенной поверхности стопы).
- Отсутствие швов внутри обуви (исключается вероятность образования потертостей).

Профилактика развития трофических язв - основная задача кабинетов диабетической стопы, где средний медицинский персонал, прошедший специальную подготовку, осуществляет профессиональный подиатрический уход. Правильно проведенные подиатрические процедуры позволяют снизить нагрузочное давление в зонах риска формирования трофических язв более чем на 30%.

Скрининг

Оценку состояния нижних конечностей осуществляет врач, наблюдающий больного СД (эндокринолог, диабетолог, врач общей практики).

Оценка состояния стоп включает:

- **осмотр** - цвет, целостность и состояние кожного покрова, в том числе в межпальцевых промежутках, наличие деформаций, состояние ногтевых пластин;
- **пальпацию** - оценку температуры кожного покрова и определение пульса на артериях стопы и голени (тыльной артерии стопы, передней и задней большеберцовых артериях на обеих ногах);
- **оценку периферической чувствительности и сухожильных рефлексов** с помощью неврологического молоточка, монофила-мента 10 г, градуированного камертона 128 Гц.

Частота обследования:

- при СД 1-го типа длительностью более 5 лет - не реже 1 раза в год;
- при СД 2-го типа - ежегодно с момента установления диагноза.

Классификация

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

По этиопатогенетическому признаку выделяют следующие формы синдрома диабетической стопы:

- нейропатическую (до 50-60% случаев);
- ◊ без остеоартропатии;
- ◊ диабетическая остеоартропатия (стопа Шарко);
- нейроишемическую (смешанную, до 40-50% случаев);
- ишемическую (до 5% случаев).

Данная классификация отражает этиологию и патогенез поражений и определяет тактику ведения больных, однако не учитывает тяжесть поражения.

Классификация раневых дефектов по глубине поражения была предложена F.W. Wagner. Согласно ей, хронические раневые дефекты можно разделить на пять категорий:

- 0 степень - интактная неповрежденная кожа;
- I степень - поверхностная язва (процесс захватывает эпидермис, дерму);
- II степень - инфекционный процесс захватывает кожу, подкожную клетчатку, мышцы;
- III степень - глубокая язва, абсцесс, остеомиелит, септический артрит;
- IV степень - сухая/влажная гангрена: некроз всех слоев кожи отдельных участков стопы (например, часть пальца/палец);
- V степень - сухая/влажная гангрена части стопы/всей стопы.

Данная классификация широко используется как хирургами, так и эндокринологами - специалистами по диабетической стопе, но она имеет существенный недостаток - не учитывает наличие и выраженность возможной ишемии конечности и состояние периферической иннервации. В связи с этим в последние годы стали пользоваться вариантами комбинированных классификаций. Одна из них предложена Техасским университетом (табл. 9.35).

Таблица 9.35. Классификация язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы Техасского университета

Степень			
0	I	II	III
A Пре- или постязвенные изменения на стадии полной эпителизации дефекта	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей	Раны, захватывающие сухожилия или капсулу суставов	Раны с вовлечением костей или суставов
B До- или постязвенные поражения на стадии полной эпителизации с признаками инфицирования	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей с признаками инфицирования	Раны, захватывающие сухожилия или капсулу суставов с признаками инфицирования	Раны с вовлечением костей или суставов с признаками инфицирования
C Пре- или постязвенные поражения на стадии полной эпителизации на фоне ишемии конечности	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей на фоне ишемии конечности	Раны, захватывающие сухожилия или капсулу суставов на фоне ишемии конечности	Раны с вовлечением костей или суставов на фоне ишемии конечности
D Пре- или постязвенные поражения на стадии полной эпителизации на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования	Поверхностные раны без вовлечения сухожилий, капсулы суставов или костей на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования	Раны, захватывающие сухожилия или капсулу суставов на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования	Раны с вовлечением костей или суставов на фоне ишемии конечности с признаками инфицирования

Этиология и патогенез

Среди патогенетических механизмов синдрома диабетической стопы наиболее значимые - дистальная сенсомоторная и автономная нейропатия. Снижение чувствительности вследствие сенсорной нейропатии, деформация стопы, обусловленная моторной нейропатией, сухость кожи и интенсификация кровообращения в системе артериовенозных шунтов - основные общеизвестные составляющие

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

данной патологии. Важно отметить, что эти нарушения непосредственно не вызывают нарушений целостности кожного покрова. Как правило, образование язвенного дефекта происходит под воздействием внешних повреждающих факторов, среди которых наиболее часто встречается избыточное давление на определенные участки стопы. Повреждение может возникнуть быстро, когда пациент не чувствует внешнего повреждающего воздействия, например, механическая травма острым предметом или термический ожог. Однако чаще всего имеет место перманентное воздействие избыточного давления на отдельные участки стопы с образованием зон гиперкератоза, приводящего к ауто-лизу мягких тканей и последующему развитию язвенного дефекта. Патогенез синдрома диабетической стопы представлен на рис. 9.5.

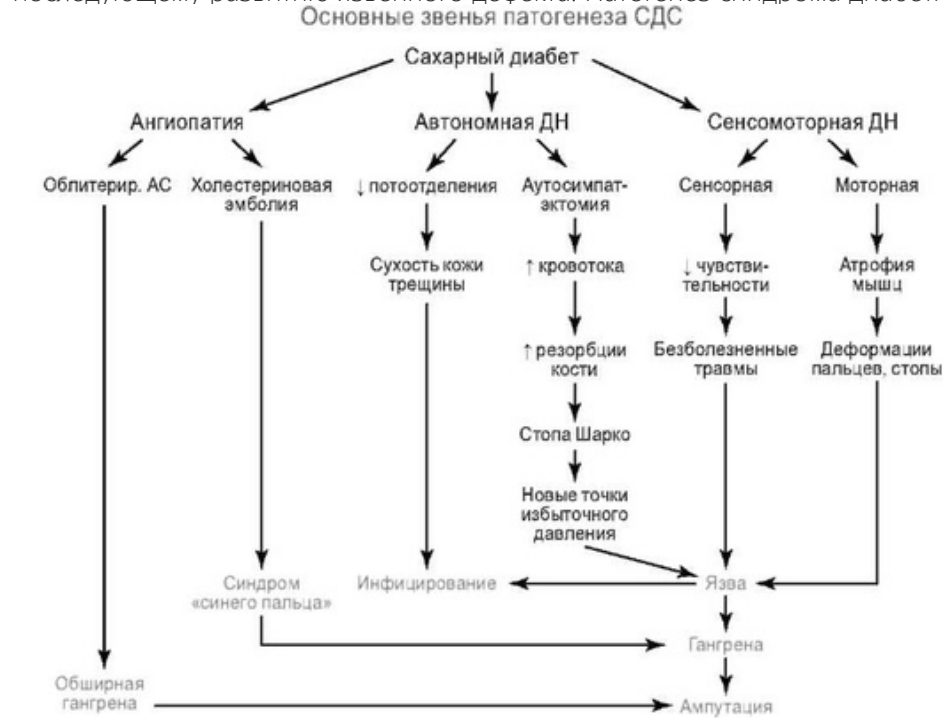


Рис. 9.5. Патогенез синдрома диабетической стопы

Окклюзирующие заболевания периферических артерий у больных СД имеют ряд отличительных черт, поскольку в большинстве случаев им сопутствует дистальная полинейропатия. Особенности касаются как локализации процесса, так и клинической картины заболевания, включая болевую симптоматику, и его прогноза. У пациентов с тяжелой сенсорной нейропатией может полностью отсутствовать болевой синдром: даже на фоне критической ишемии лишь половина пациентов предъявляет жалобы на боли в покое. У лиц с диабетом, по сравнению с больными с аналогичными нарушениями кровоснабжения без СД, имеют место дистальный, чаще двусторонний тип поражения, худший прогноз в отношении вероятности высокой

ампутации конечности и летального исхода. Важно отметить, что и в этом случае непосредственной причиной формирования акральных некрозов (дис-тальные фаланги пальцев, пяточная область) чаще всего выступает внешнее повреждение. Пациенты с нарушенным кровотоком и сопутствующей сенсорной нейропатией более восприимчивы к воздействию избыточного давления на стопу.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Механизм формирования трофических язв у больных СД представлен на рис. 9.6 (см. цв. вклейку).

Критическая ишемия нижних конечностей - это наличие ишемической боли в покое, требующей регулярного обезболивания, более чем в течение 2 нед и/или наличие язв или гангрены стопы или пальцев при систолическом давлении в тибиальных артериях менее 50 мм рт.ст. или систолическом давлении в артерии I пальца менее 30 мм рт.ст. Характерная перемежающаяся хромота на дистанции менее 30 м у больных СД практически не встречается в связи с потерей болевой чувствительности на фоне диабетической нейропатии.

Критическая ишемия конечности у пациента с СД - показание к экстренной госпитализации в хирургический стационар. Показаниями к ангиохирургическому вмешательству (хирургической реваскуляризации, рентгеноэндоваскулярной реваскуляризации, гибридным операциям) являются незаживающие язвенные дефекты на фоне ишемии конечности, ишемическая боль в покое.

Сопутствующие хронические осложнения СД - существенные факторы риска развития трофических язв стоп. К ним относят диабетическую ретинопатию в стадии нарушения остроты зрения и тяжелую нефропатию (формирование периферических отеков при нефроти-ческом синдроме, хПн). Значительная вариабельность объема стоп в течение суток может стать причиной незамеченного пациентом сдавления мягких тканей тесной обувью и формирования участков локальной ишемии и последующего некроза.

СД - самая частая причина формирования остеоартропатии (ней-роостеоартропатии Шарко). Иницилирующим моментом для формирования данной патологии считают малую механическую травму костно-суставного аппарата стопы на фоне диабетической полинейропатии.

У половины больных это не сопровождается болевой симптоматикой или болевая симптоматика не соответствует тяжести изменений костно-суставного аппарата. Указанные нарушения становятся причиной позднего обращения пациентов, приводят к диагностическим ошибкам и, соответственно, неадекватному лечению. Терапевтическая тактика зависит от стадии нейроостеоартропатии. Наиболее эффективна, с точки зрения предотвращения дальнейшей деструкции костного скелета стопы, ранняя иммобилизация конечности с помощью индивидуальной фиксирующей повязки (Total Contact Cast) в острой стадии процесса. Клинические признаки этой стадии: отечность и гипертермия пораженной стопы. Разница в температуре поверхности

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

кожи стоп в 2 °С и более может являться диагностическим критерием острой стадии стопы Шарко. Более точным методом диагностики данного осложнения СД является МРТ пораженного сустава, при которой выявляется отек костного мозга. Современная классификация ней-роостеоартропатии, базирующаяся на результатах визуализирующих диагностических методов, представлена в табл. 9.36.

Таблица 9.36. Классификация нейроостеоартропатии на основании клинической картины, признаков мультиспиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии (Chantelau E.A., Grutzner G., 2014)

Стадия	Клиническая картина	МСКТ-/МРТ-признаки
Активная стадия. Фаза 0	Умеренно выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травма-тизации при ходьбе), нет выраженных деформаций	Обязательные: отек костного мозга и мягких тканей, нет нарушения кортикального слоя. Возможные: субхондральные трабекулярные микротрещины, повреждения связок
Активная стадия. Фаза 1	Выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженная деформация	Обязательные: переломы с нарушением кортикального слоя, отек костного мозга и/или отек мягких тканей. Возможные: остеоартрит, кисты, повреждения хряща, остеохондроз, внутрисуставной выпот, скопление жидкости в суставах, костные эрозии/некрозы, лизис кости, деструкция и фрагментация кости, вывихи/ подвывихи суставов, повреждения связок, теносиновиты, дислокация костей
Неактивная стадия. Фаза 0	Нет признаков воспаления, нет деформации	Отсутствие изменений или незначительный отек костного мозга, субхондральный склероз, кисты кости, остеоартроз, повреждение связок
Неактивная стадия. Фаза 1	Нет воспаления, стойкая выраженная деформация, анкилозы	Остаточный отек костного мозга, кортикальная мозоль, выпот, суб-хондральные кисты, деструкция и дислокация суставов, фиброз, образование остеофитов, ре-моделирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз

На сегодняшний день единственный подтвержденный данными клинических исследований метод лечения - иммобилизация пораженного сустава.

Клиническая картина

Характерным признаком синдрома диабетической стопы является длительно незаживающий раневой дефект, локализующийся на стопе (ниже уровня голеностопного сустава).

Сравнительная характеристика нейропатической и ишемической форм приведена в табл. 9.37

Таблица 9.37. Сравнительная характеристика нейропатической и ишемической форм синдрома диабетической стопы

Признак	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Средний возраст пациентов	Любой	Старше 45 лет
Длительность диабета	При СД 1-го типа более 10 лет. При СД 2-го типа от дебюта заболевания	При СД 1-го типа более 15 лет. При СД 2-го типа от дебюта заболевания
Другие осложнения СД	Встречаются часто	Могут отсутствовать
Сердечно-сосудистые заболевания	Могут сопутствовать	АГ, дислипидемия, ИБС, окклюзирующие поражения артерий шеи, головного мозга

Вредные привычки	Злоупотребление алкоголем	Курение
Язвы стоп в анамнезе	Часто	Редко
Характер язв	Безболезненные, окруженные гиперкератозом	Могут быть болезненными, окружающая кожа истонченная, очаги сухого некроза (часто)
Локализация язв	Участки наибольшего нагрузочного давления на стопе (проекции головок плюсневых костей, плантарная поверхность пальцев)	Акральные зоны стопы (пятка, дистальные фаланги пальцев)
Состояние кожи стоп и пульсации периферических артерий	Кожа розовая, сухая, теплая на ощупь. Пульсация на артериях стоп и голеней сохранена	Кожа бледная или циано-тичная, холодная на ощупь. Пульсация на артериях стоп и голеней снижена или отсутствует

Окончание табл. 9.37

Признак	Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Чувствительность	Значительное снижение или полное отсутствие вибрационной, болевой, тактильной и температурной чувствительности (по типу носков), снижение коленного и ахиллова рефлекса	Чувствительность может быть сохранена или умеренно снижена
Костные изменения	Имеют место деформации пальцев (клювовидные, молоткообразные пальцы), при остеоартропатии может развиваться типичная деформация (стопа-качалка, стопа Шарко)	Костные изменения развиваются редко и могут быть обусловлены сопутствующими заболеваниями (деформирующим остеоартрозом, подагрой)

Исходно, непосредственно после нарушения целостности кожного покрова, такой раневой дефект не содержит болезнетворных бактерий, однако при отсутствии своевременной медицинской помощи быстро инфицируется. **Местными признаками** раневой инфекции являются гнойное отделяемое, гиперемия, гипертермия, отек (уплотнение тканей) и боли в ране (или болезненность при пальпации). Диагноз раневой инфекции устанавливается при наличии двух из указанных признаков и более при отсутствии других возможных причин воспалительной реакции (травмы, подагры, диабетической остеоартропатии и др.). К **системным признакам** инфекции относят лихорадку, лейкоцитоз, а также угнетение функций ЦНС (заторможенность), нарастание почечной недостаточности, декомпенсацию углеводного обмена, кето-ацидоз. Однако ввиду частой гипореактивности иммунной системы при СД (особенно у пожилых пациентов) лихорадка и лейкоцитоз могут отсутствовать даже при тяжелой раневой инфекции.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Выделяют также различные **степени тяжести** раневой инфекции при синдроме диабетической стопы (IWGDF, 2003).

- **Неинфицированная язва/рана.**
- **Легкая инфекция.** Инфекционный процесс, вовлекающий лишь кожу и подкожную клетчатку. Присутствуют вышеописанные признаки раневой инфекции без признаков вовлечения глубже-лежащих структур и системного воспалительного ответа. Радиус зоны эритемы - менее 2 см.
- **Инфекция средней тяжести.** Обширное воспаление кожи и подкожной клетчатки (те же признаки инфекции + радиус зоны эритемы более 2 см) или вовлечение глубжележащих структур (абсцесс, остеомиелит, гнойный артрит, фасциит).
- **Тяжелая инфекция.** Синдром системной воспалительной реакции (SIRS), соответствующий современному пониманию сепсиса. Для его констатации необходимо наличие двух из нижеперечисленных признаков и более.
 - ◊ Температура тела более 38 или менее 36 °С.
 - ◊ ЧСС более 90 в минуту.
 - ◊ Одышка (частота дыхательных движений менее 20 в минуту).
 - ◊ р_aCO₂ (парциальное давление CO₂ в артериальной крови) менее 32 мм рт.ст.
 - ◊ Уровень лейкоцитов более 12 или менее 4000 в мкл.
 - ◊ Сдвиг лейкоцитарной формулы влево [10% и более незрелых (палочкоядерных) форм лейкоцитов].Основным методом диагностики инфекционного процесса в ране и определения показаний к антибактериальной терапии является бактериологическое исследование. Для анализа необходимо брать образцы тканей из разных участков, так как микрофлора может различаться в разных областях дефекта. У пациентов с нейроишемической и ишеми-ческой формой синдрома диабетической стопы необходимо выявлять не только аэробные, но и анаэробные микроорганизмы и определять их чувствительность к современным антибактериальным препаратам. Клинически значимым считается содержание бактериальных тел выше 1×10⁶/г ткани или обнаружение β-гемолитического стафилококка.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Показанием к антибактериальной терапии могут служить также местные и системные признаки раневой инфекции, о которых было сказано выше.

Диагностика

- Анамнез
- При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие и длительность существования раневых дефектов, интенсивность возможных болевых ощущений, время обнаружения больным изменений со стороны стоп, вероятную причину, вызвавшую образование язвенного дефекта. Также важно выявить факт травматизации стопы, оценить результаты предшествующего лечения, наличие сопутствующих осложнений СД и их лечение. Нельзя забывать о сопутствующих заболеваниях (таких как ХСН, ХПН, онкологические заболевания, алиментарные нарушения, прием глюкокортикоидных препаратов и иммуносупрессоров), которые могут в значительной степени повлиять на скорость заживления раневых дефектов.
- Лабораторные исследования
- Общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, бактериологическое исследование тканей раны.
- Инструментальные исследования
- Оценка вибрационной чувствительности градуированным камертоном с частотой колебаний 128 Гц.
 - Оценка тактильной чувствительности монофиламентом массой 10 г.
 - Оценка болевой чувствительности с помощью неврологической иглы.
 - Оценка сухожильных рефлексов (коленного, локтевого, ахиллова) с помощью неврологического молоточка.

Методика оценки периферической чувствительности представлена на рис. 9.7 (см. цв. вклейку).

1. Состояние магистрального кровотока оценивают доплеровским анализатором с измерением систолического давления в артериях голени и/или пальцевой артерии. При отсутствии признаков медиакальциноза информативно использование показателей лодыжечно-плечевого индекса, отношение систолического давления в артериях голени к систолическому давлению в плечевой артерии. Нормальные значения лодыжечно-плечевого индекса составляют 0,9-1,2. Его показатели ниже 0,7 свидетельствуют о наличии стенозирующего поражения артерий. У пожилых пациентов или у лиц с лодыжечно-плечевым индексом более 1,2 состояние артериального кровотока должно быть подтверждено уровнем АД в пальцевой артерии (величиной пальце-плечевого индекса), данными ультразвукового дуплексного сканирования или данными транскутанной оксиметрии (TcPO₂ более 40 мм рт.ст.).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Реовазография для оценки кровотока у больных СД не используется!

2. Рентгенография пораженной стопы в прямой и боковой проекциях (МСКТ).

3. При подозрении на острую стадию диабетической нейроостеоартропатии должна быть выполнена МРТ пораженных суставов.

Показания к консультации других специалистов

При признаках ишемии конечности показана консультация сосудистого хирурга. Совместно с ним необходимо решать вопрос о возможности реваскуляризации. При сопутствующей кардиологической патологии (ИБС, нарушении ритма сердца) пациент должен быть проконсультирован кардиологом для определения возможных показаний к коронарографии и коронаропластике. В том случае, если таковые выявляются, вмешательство на коронарных артериях должно быть выполнено до реваскуляризации нижней конечности. На выбор метода вмешательства (трансклюминарная баллонная ангиопластика, шунтирование, протезирование артерий) влияют локализация окклюзии, ее протяженность, возможность выполнения того или иного вида операции по сосудистому статусу, общее состояние пациента. Противопоказаниями к сосудистой реконструкции являются инфаркт миокарда и инсульт давностью менее 6 мес, тяжелое онкологическое заболевание.

Примеры формулировки диагноза

- СД 2-го типа. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Язвенный дефект плантарной поверхности правой стопы.
- СД 1-го типа. Синдром диабетической стопы, нейропатическая форма. Диабетическая остеоартропатия, острая фаза.
- СД 2-го типа. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с окклюзией задней большеберцовой артерии слева. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Язвенный дефект левой пяточной области.
- СД 1-го типа. ДН на стадии ХПН, ХБП 5 ст. Дистальная поли-нейропатия. Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей с окклюзией передней большеберцовой артерии и тыльной артерии стопы слева. Синдром диабетической стопы, нейроишемическая форма. Трофическая язва I пальца левой стопы.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Лечение

Цели лечения

Целью лечения пациентов с любой клинической формой синдрома диабетической стопы является предотвращение высокой ампутации и сохранение опорной функции конечности.

В случае нейропатической формы поражения при своевременно начатой адекватной терапии удастся предотвратить ампутацию более чем в 90% случаев. Для достижения этой цели необходимо проводить адекватную разгрузку пораженной конечности, хирургическую обработку раневого дефекта, использовать для местного лечения раны современные перевязочные средства.

Для эффективного лечения нейроишемической и ишемической формы синдрома необходимо восстановление артериального кровотока в объеме, достаточном для заживления раны. Также проводят санацию гнойного очага (инфицированной раны) и разгрузку конечности. Решение об использовании антибактериальных препаратов принимается с учетом данных бактериологического исследования тканей раны, результатов клинического обследования, наличия и выраженности других осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

При остеоартропатии (нейроостеоартропатия Шарко) в острой фазе - предотвращение дальнейшей деформации стопы. Основной компонент лечения - функциональная разгрузка конечности (см. выше).

Показания к госпитализации

Определяются индивидуально с учетом тяжести общего состояния пациента и наличия тяжелых сопутствующих заболеваний, характера раневого дефекта, выраженности раневой инфекции.

Медикаментозное лечение

Рациональное использование терапевтических возможностей, направленных на коррекцию гликемии, АГ и дислипидемии, - основа предотвращения тяжелых сосудистых осложнений СД. В связи с этим необходимо руководствоваться не видом лекарственной терапии, а достижением и поддержанием в длительной перспективе целевых значений следующих показателей:

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- гликемии и HbA1c в пределах индивидуальных целевых значений;
- АД (систолическое - 130-140 мм рт.ст., диастолическое - менее 90 мм рт.ст.);
- показателей холестерина ЛПНП плазмы менее 2,0 ммоль/л или динамики показателя ЛПНП не менее чем 50% исходного, что соответствует целевому уровню у пациентов группы очень высокого сердечно-сосудистого риска.

При наличии инфицированной раны проводят ее первичную хирургическую обработку. Первичная обработка раны направлена на удаление всех некротизированных и нежизнеспособных тканей и подготовку раневого ложа к заживлению. Метод обработки выбирается индивидуально исходя из состояния раны, общего состояния больного, возможностей клиники. После обработки рана должна быть закрыта стерильной асептической повязкой. В процессе лечения может возникнуть необходимость в повторной обработке раневого дефекта.

Важнейшим аспектом лечения трофических язв у пациентов с синдромом диабетической стопы служит **контроль за раневой инфекцией**. Первым этапом является полное удаление некротизированных и нежизнеспособных тканей хирургическим методом. Могут быть использованы как классический метод хирургической обработки, так и современные технологии (гидрохирургическое оборудование, ультразвуковая кавитация). При критической ишемии конечности проведение хирургической обработки раны опасно, так как может привести к расширению зоны некроза. В случае адекватной обработки раневого дефекта эпителизация должна начаться в течение 2 нед при условии соблюдения

оптимального режима разгрузки пораженной области. Если этого не произошло, показано бактериологическое исследование тканей раны.

При активном инфекционном процессе (фебрильная лихорадка, лейкоцитоз, гнойный раневой экссудат, гиперемия и гипертермия мягких тканей пораженной области) показано проведение системной антибактериальной терапии с учетом характера и чувствительности микрофлоры.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Важным условием при выборе антибактериального препарата является предварительная оценка функций почек (по СКФ). При СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² доза антибактериального препарата должна быть редуцирована. Пациентам даже с начальными проявлениями ДН (на стадии микроальбуминурии) **абсолютно противопоказаны** препараты из группы аминогликозидов, амфотерицин В и некоторые цефалоспорины I поколения.

При подозрении на наличие остеомиелита должно быть выполнены дополнительные исследования (зондирование раны, рентгенография, МСКТ). При подтверждении диагноза показано хирургическое лечение - удаление пораженной кости с последующей антибактериальной терапией в течение 2-4 нед.

После достижения бактериального баланса раны и заполнения ее объема здоровой грануляционной тканью на 75% и более возможны пластическое закрытие раны местными тканями или аутодермопла-стика.

Необходимо регулярно последовательно документировать состояние раны (локализацию, размеры, раневое дно, отделяемое, состояние окружающей кожи, выраженность болевого синдрома), скорость заживления и проводить оценку эффективности лечения. В том случае, если раневой дефект за 4 нед не сократился на 40%, тактика лечения должна быть пересмотрена.

При тяжелых формах раневой инфекции, таких как флегмона, глубокие абсцессы, влажная гангрена, сепсис, антибиотикотерапию необходимо проводить только парентерально, в условиях стационара, в сочетании с полноценным хирургическим дренированием гнойных очагов, детоксикацией и коррекцией углеводного обмена. При менее тяжелых состояниях (наличии только локальных признаков раневой инфекции и неглубоких гнойных очагах) антибиотикотерапию можно назначить перорально и проводить в амбулаторных условиях. При нарушенном всасывании из ЖКТ, что может быть проявлением автономной нейропатии, необходимо переходить на парентеральный путь введения препарата.

Наиболее часто используемые схемы антибиоти-котерапии представлены в табл. 9.38.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Таблица 9.38. Антибактериальная терапия при инфицированных раневых дефектах у пациентов с синдромом диабетической стопы

Микроорганизм	ЛС	
	внутрирь	внутривенно
Стафилококки (Staphylococcus aureus)	Клиндамицин по 300 мг 3-4 раза в сутки. Рифампицин по 300 мг 3 раза в сутки. Флуклоксациллин по 500 мг 4 раза в сутки	Клиндамицин по 150-600 мг 4 раза в сутки. Флуклоксациллин по 500 мг 4 раза в сутки
Метициллиноре-зистентный (Staphylococcus aureus)	Триметоприм по 200 мг 2 раза в сутки. Рифампицин по 300 мг 3 раза в сутки. Доксициклин по 100 мг/сут. Линезолид по 600 мг 2 раза в сутки	Ванкомицин по 1 г 2 раза в сутки. Линезолид по 600 мг 2 раза в сутки. Даптомицин по 4 мг/кг 1 раз в сутки

Окончание табл. 9.38

Микроорганизм	ЛС	
	внутрирь	внутривенно
Стрептококки	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в сутки. Клиндамицин по 300 мг 3-4 раза в сутки. Флуклоксациллин по 500 мг 4 раза в сутки. Эритромицин по 500 мг 3 раза в сутки	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в сутки. Клиндамицин по 150600 мг 4 раза в сутки
Энтерококки	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в сутки	Амоксициллин по 500 мг 3 раза в сутки
Анаэробы	Метронидазол по 250 мг 4 раза в сутки. Клиндамицин по 300 мг 3 раза в сутки	Метронидазол по 500 мг 3 раза в сутки. Клиндамицин по 150600 мг 4 раза в сутки
Колиформные (Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Enterobac-ter)	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки. Цефадроксил по 1 г 2 раза в сутки. Триметоприм по 200 мг 2 раза в сутки	Ципрофлоксацин по 200 мг 2 раза в сутки. Цефтазидим по 1-2 г 3 раза в сутки. Цефтриаксон по 1-2 г/сут. Пиперациллин + тазобак-там по 4,5 г 3 раза в сутки. Триметоприм по 200 мг 2 раза в сутки. Меропенем по 500 мг 1 г 3 раза в сутки. Тикарциллин + клавулано-вая кислота по 3,2 г 3 раза в сутки
Род Pseudomonas (P. aeruginosa)	Ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки	Цефтазидим по 1-2 г 3 раза в сутки. Меропенем по 500 мг 1 г 3 раза в сутки. Тикарциллин + клавулано-вая кислота по 3,2 г 3 раза в сутки

Хирургическое лечение

Пациенты с ишемией конечности нуждаются в реваскуляризиру-ющих вмешательствах. Показаниями к ангиохирургическому вмешательству (баллонной ангиопластике, баллонной ангиопластике со стентированием, открытым вмешательствам на сосудах нижних конечностей, гибридным операциям) являются критическая ишемия

стопы и/или наличие незаживающих раневых дефектов на фоне гемодинамически значимых стенозов и окклюзий артерий нижних конечностей. В периоперационном периоде эндоваскулярного вмешательства необходимо проводить профилактику контрастиндуци-рованной нефропатии. Для этого накануне вмешательства и после его проведения пациентам группы риска (ХБП 2 ст. и выше) нужно отменить метформин, петлевые диуретики и ввести 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно. **Первичная санация гнойно-некротического очага должна быть выполнена до ангиохирургического вмешательства.**

При невозможности выполнения реваскуляризирующего вмешательства показано назначение препаратов простагландинового ряда.

При выявлении остеомиелита (зондирование дна раны, рентгенография, МСКТ) показана хирургическая санация остеомиелити-ческого очага. В том случае, если хирургическое лечение остеомиелита невозможно (тяжелое общее состояние пациента), может быть использована длительная антибактериальная терапия.

Коррекция сахароснижающей терапии

При наличии показаний (превышении индивидуальных целевых показателей углеводного обмена) коррекция терапии должна проводиться параллельно с лечением трофической язвы стопы.

При интенсификации лечения необходимо проводить профилактику тяжелых гипогликемических состояний.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Пациенты с нейроишемической и ишемической формой синдрома диабетической стопы нуждаются в коррекции возможной дислипидемии, а больные после выполненной ангиопластики - в приеме двухкомпонентной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота + клопидогрел) в течение 6 мес.

Местное лечение раны

Выбор повязки зависит от состояния локальной гемодинамики (наличия или отсутствия ишемии) и фазы раневого процесса. Выбранная повязка должна поддерживать влажную среду в ране, контролировать уровень экссудата и препятствовать мацерации краев. Она должна быть хорошо зафиксирована на ране, чтобы не травмировать ее за счет своей подвижности.

В настоящее время в клинической практике используется широкий спектр перевязочных средств. Основные принципы выбора перевязочного средства представлены в табл. 9.39.

Таблица 9.39. Повязки в различные фазы раневого процесса

Стадия раневого процесса	Цель использования раневого процесса	Вид повязки
Экссудация и воспаление	Гемостаз. Очищение раны.	Альгинаты. Альгинаты с антисептиком.

Окончание табл. 9.39

Стадия раневого процесса	Цель использования раневого процесса	Вид повязки
	Предотвращение инфицирования	Нейтральные атравматические. Атравматические с антисептиком. Нетканые абсорбирующие. Коллагенсодержащие
Пролиферация и формирование грануляций	Контроль экссудации. Поддержание влажной среды в ране. Предотвращение инфицирования	Нейтральные атравматические. Атравматические с антисептиком. Гидроколлоидные (только при сохраненном артериальном кровотоке!). Гидрогели. Аморфные гидрогели. Губчатые повязки. Комбинация гидрогелей и гидрополимеров. Коллагенсодержащие
Эпителизация	Защита формирующегося эпителия	Нейтральные атравматические. Пленки

Дополнительные методы лечения

При отсутствии заживления на фоне стандартной терапии можно использовать дополнительные (адьювантные) методы: препараты на основе факторов роста, отрицательное давление, электростимуляцию. В отечественной клинической практике доступными являются препараты на основе тромбоцитарного и эпидермального ростовых факторов. Они доказали свою эффективность в лечении трофических язв у пациентов с синдромом диабетической стопы.

Использование отрицательного давления (Negative Presuare Wound Therapy) возможно у пациентов с нейропатической и нейроише-мической (после восстановления кровотока) формами синдрома. Абсолютно противопоказано использование Negative Presuare Wound Therару у пациентов с выраженной ишемией конечности (ТсрО₂ менее 30 мм рт.ст.), остеомиелитом, флегмоной и гангреной стопы.

Дальнейшее ведение

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Больные с синдромом диабетической стопы требуют активного пожизненного наблюдения в кабинете диабетической стопы и при необходимости обеспечения ортопедическим пособием. Частота визитов к специалисту определяется индивидуально и варьирует от 1 раза в 2 нед до 1 раза в 4-6 мес.

Рекомендуемая частота осмотра пациентов представлена в табл. 9.40.

Таблица 9.40. Кратность визитов в кабинет диабетической стопы в зависимости от категории риска развития трофических язв стоп у больных сахарным диабетом

Категория риска	Характеристика	Частота визитов
0	Нет нейропатии	1 раз в год
1	Есть нарушение чувствительности	1 раз в 6 мес
2	Есть нарушение чувствительности в сочетании с признаками нарушения магистрального кровотока и/или деформациями стопы	1 раз в 3 мес
3	Язвы и ампутации в анамнезе	1 раз в 1-3

		мес
--	--	-----

Пациенты и их родственники должны быть обучены правилам ухода за ногами и выбора обуви. Обучение должно проводиться индивидуально.

Прогноз

При нейропатической форме синдрома диабетической стопы заживление достижимо более чем у 90% больных. При нейроишемической и ишемической формах синдрома вероятность ампутации составляет около 50% в зависимости от исходного состояния пациента, тяжести сопутствующей патологии, глубины язвенно-некротических изменений стопы.

9.10. ВЕДЕНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА И СТРЕССОВОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ В ПЕРИОД ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

Е.Г. Старостина

Стрессовая гипергликемия - уровень глюкозы в венозной плазме натощак выше 6,1 ммоль/л или в случайной точке более 11 ммоль/л, возникает на фоне тяжелого биологического стресса и исчезает после его прекращения. Отрицательное влияние на прогноз и различия в тактике ведения больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), практически одинаковы при СД и стрессовой гипергликемии (здесь и далее - гипергликемия).

Как у больных СД, так и у лиц, ранее не страдавших им, любая причина пребывания в ОРИТ (травма, кровотечение, ожоги, гипоксия, инфекции, включая сепсис, шок, операции и т.д.), а также общая анестезия вызывают резкое повышение концентрации контринсулярных гормонов, цитокинов и активацию симпатической нервной системы. Это ведет к

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет периферической и печеночной инсулинорезистентности, относительной инсулиновой недостаточности, уменьшению утилизации глюкозы периферическими тканями и усилению ее продукции печенью, про-теолизу, липолизу с повышением уровня глюкозы, уровней свободных жирных кислот, лактата, нередко кетоновых тел и развитием ацидоза. Контринсулярная реакция на биологический стресс зависит от тяжести состояния, объема, хода оперативного вмешательства и обширности операционной травмы. Периоперационная метаболическая декомпенсация может усиливаться вследствие голодания и дегидратации.

- Последствия гипергликемии в ОРИТ.
- Увеличение частоты нозокомиальных и раневых инфекций, ухудшение процессов заживления.
 - Повышение риска инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения и смертности, расширение зоны инфаркта и инсульта, увеличение частоты постинфарктной сердечной недостаточности, повторных инфарктов.
 - Увеличение длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом.

Целевой диапазон гликемии

Вне зависимости от наличия СД в анамнезе и причины пребывания больного в ОРИТ для улучшения клинических исходов нужно поддерживать концентрацию глюкозы в диапазоне 7,8-10,0 ммоль/л. У отдельных пациентов ОРИТ хирургического профиля может быть целесообразным выбор более низкого целевого диапазона: у крайне тяжелых, по мнению ряда авторов, - 4,4-6,1 ммоль/л, при этом гипогликемии и гипергликемии выше 10 ммоль/л следует максимально избегать. При остром нарушении мозгового кровообращения рекомендован целевой диапазон 7,8-10,2 ммоль/л. В периоперационном периоде необходимо поддерживать уровень глюкозы от 6 до 10, а по мнению ряда авторов, - до 11 ммоль/л. Более строгий контроль гликемии (4-7 ммоль/л) не снижает смертность и количество осложнений. У больных СД, находящихся в обычных отделениях стационара (не ОРИТ), целевым диапазоном гликемии является менее 7,8 ммоль/л перед приемами пищи и не выше 10 ммоль/л в случайной точке. Для больных в стабильном состоянии, ранее очень хорошо компенсированных, целевой диапазон гликемии может быть ниже. У пациентов старческого возраста или страдающих тяжелыми сопутствующими заболеваниями целевой диапазон гликемии может быть несколько выше.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Инсулинотерапия в отделении интенсивной терапии и в периоперационном периоде

Непрерывная внутривенная инфузия инсулина - единственное средство хорошего контроля за уровнем гликемии у больных, находящихся в ОРИТ. Подкожное введение инсулина в условиях нарушения микроциркуляции при артериальной гипотонии, введении вазопрессоров, отеках или тучности не обеспечивает адекватного управления гликемией. Пероральные сахароснижающие препараты не позволяют управлять гликемией на фоне ее резких колебаний.

Методика непрерывной внутривенной инфузии инсулина

Готовят раствор ИКД со стандартной концентрацией 100 ЕД в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида (см. «Диабетический кетоацидотическая кома»). Непрерывную внутривенную инфу-зию инсулина проводят с помощью отдельного инфузомата (при его отсутствии - внутривенно капельно). Начинают ее у хирургических больных, ранее получавших сахароснижающую терапию, при гликемии более 6,7 ммоль/л; у всех остальных пациентов с уже известным СД - при гликемии более 3,9 ммоль/л. Если гипергликемия выявлена в ОРИТ впервые, то инсулинотерапию начинают при гликемии не выше 10 ммоль/л.

- Средняя начальная скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулина зависит:
- от **исходной гликемии**: около 0,5-1,0 ЕД/ч у хорошо компенсированных и 2-3 ЕД/ч у плохо компенсированных взрослых больных СД без избыточной массы тела (у детей - 0,3-0,4 или 0,5-1,0 ЕД/ч соответственно);
 - **массы тела**: возможная начальная скорость - 0,02 ЕД/кг массы тела в час.
- Более низкая начальная скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулина (менее 0,5 ЕД/ч) возможна при дефиците массы тела, почечной, печеночной недостаточности или хронической НН. Более высокую начальную скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулина (более 2 ЕД/ч) применяют при очень высокой гликемии, высокой потребности в инсулине до поступления в ОРИТ, при состояниях, связанных с инсулинорезистентностью (ожирении, инфекциях, хронической терапии стероидами и др.).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет Уровень гликемии определяют не реже 1 раза в час до тех пор, пока ее показатели не будут удерживаться в целевом диапазоне в течение как минимум 4 ч. Затем уровень гликемии определяют каждые 2 ч в течение 4 ч; если уровень глюкозы стабилен, то 1 раз каждые 4 ч. У пациентов в критическом состоянии определение концентрации глюкозы проводят 1 раз в час даже при стабильно хорошей гликемии. Более надежно определение глюкозы в артериальной или венозной крови. Результаты, полученные с помощью глюкометра, необходимо регулярно сверять с лабораторными. Источники аналитических ошибок:

- низкий и высокий гематокрит (соответственно, ложное завышение и занижение величины гликемии);

• шок, дегидратация и гипоксия (ложное занижение или завышение в зависимости от глюкометра);

• гипербилирубинемия и резко выраженная дислипидемия (ложное завышение);

• ЛС (аскорбиновая кислота, допамин, маннитол, салицилаты), передозировка парацетамола (ложное занижение или завышение в зависимости от глюкометра).

Одновременно с непрерывной внутривенной инфузией инсулина необходимо проводить медленную инфузию 5-10% раствора декстрозы. Средняя скорость ее введения, необходимая для профилактики гипогликемии, предотвращения голодного кетоза и протеолиза, - около 5 г в час; для парентерального питания - см. ниже. Если гликемия превышает 14-15 ммоль/л, декстрозу не вводят, но все необходимое должно быть наготове. Инсулин и декстрозу вводят отдельно (через разные инфузионные системы), так как для достижения целевых показателей гликемии требуется частая коррекция скорости инфузии двух растворов по отдельности.

Факторы риска **гипогликемии** в ОРИТ:

• отсутствие частого контроля гликемии и коррекции дозы инсулина в ОРИТ;

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

• возраст старше 75 лет;

• сопутствующие печеночная недостаточность, ХПН, ХСН, сепсис, злокачественные опухоли;

• недостаточное поступление углеводов в организм (как пероральное, так и парентеральное), особенно в периоперационном периоде;

• рвота;

• внезапная отмена или снижение дозы глюкокортикоидов.

При **гипогликемии** (менее 3,3 ммоль/л): остановить непрерывную внутривенную инфузию инсулина и внутривенно ввести 30 (если пациент в сознании) или 60 мл (если пациент без сознания) 40% раствора декстрозы. Определять гликемию каждые 20 мин, при уровне менее 3,3 ммоль/л - вводить по 30 мл 40% раствора декстрозы. Возобновить непрерывную внутривенную инфузию инсулина с меньшей скоростью после повышения гликемии до 3,9 ммоль/л и более (повторить определение дважды).

При непрерывной внутривенной инфузии инсулина и декстрозы обязателен тщательный контроль за уровнем K^+ плазмы.

При нормальных функциях почек и нормальном уровне K^+ плазмы вводят по 10-20 мэкв калия (18-20 мл 4% раствора калия хлорида) на каждый литр 5% раствора декстрозы (при гипокалиемии - больше).

Если вместо раздельной инфузии инсулина и декстрозы используют глюкозо-инсулино-калиевую смесь, то ее готовят так: к 500 мл 10% декстрозы добавляют 15 ЕД ИКД и 0,7-0,8 г калия хлорида (18-20 мл 4% раствора калия хлорида). При гликемии более 11 ммоль/л необходимо заменить инфузионный раствор другим, с более высокой концентрацией инсулина (20 ЕД ИКД в 500 мл 10% декстрозы); при гликемии менее 6 ммоль/л готовят новую смесь с содержанием 10 ЕД ИКД в 500 мл 10% декстрозы. Введение глюкозо-инсулино-калиевой смеси подходит больным с не очень высокой гликемией. Эта процедура не позволяет раздельно корректировать скорость введения инсулина и декстрозы, а также эффективно и безопасно управлять гликемией. Именно поэтому в ОРИТ целесообразно отказаться от применения готовой глюкозо-инсулино-калиевой смеси.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Корректировать скорость инфузии инсулина и декстрозы следует строго по протоколу (алгоритму) (табл. 9.41).

Таблица 9.41. Пример протокола непрерывной внутривенной инфузии инсулина

Алгоритм 1		Алгоритм 2		Алгоритм 3		Алгоритм 4	
гликемия	ЕД/ч	гликемия	ЕД/ч	гликемия	ЕД/ч	гликемия	ЕД/ч
менее 3,3 (гипогликемия) (проводимые мероприятия см. в тексте)							
Менее 3,9	Не вводить	Менее 3,9	Не вводить	Менее 3,9	Не вводить	Менее 3,9	Не вводить
3,9–6,1	0,2	3,9–6,1	0,5	3,9–6,1	1	3,9–6,1	1,5
6,2–6,6	0,5	6,2–6,6	1	6,2–6,6	2	6,2–6,6	3
6,7–8,3	1	6,7–8,3	1,5	6,7–8,3	3	6,7–8,3	5
8,4–9,9	1,5	8,4–9,9	2	>8,4–9,9	4	8,4–9,9	7
10–11,6	2	10,0–11,6	3	10,0–11,6	5	10,0–11,6	9
11,7–13,3	2	11,7–13,3	4	11,7–13,3	6	11,7–13,3	12
13,4–14,9	3	13,4–14,9	5	13,4–14,9	8	>13,4–14,9	16
15–16,6	3	15,0–16,6	6	15,0–16,6	10	15,0–16,6	20
16,7–18,3	4	16,7–18,3	7	16,7–18,3	12	16,7–18,3	24
18,4–19,9	4	18,4–19,9	8	18,4–19,9	14	>18,4	28
Более 20	6	>20	12	>20	16	—	—

Примечания. **Алгоритм 1:** начальный для большинства больных. **Алгоритм 2:** применяют, если на алгоритме 1 не достигнут контроль; при аортокоронарном шунтировании, пересадке солидных органов или β -клеток, на фоне терапии глюкокортикоидами и у больных СД, ранее получавших более 80 ЕД инсулина в сутки.

Алгоритм 3: используют в случае безуспешности предыдущего этапа. Нельзя применять этот алгоритм в качестве начального без консультации эндокринолога.

Алгоритм 4: применяют при неэффективности алгоритма 3. Нельзя использовать в качестве начального этапа. Переход на более высокий алгоритм проводят, если гликемия не попадает в целевой диапазон и не снижается хотя бы на 3,3 ммоль/л в час. Переход на более низкий осуществляют, если гликемия менее 3,9 ммоль/л 2 раза подряд.

Полное парентеральное питание при гипергликемии

При полном парентеральном и питании через желудочный зонд среднесуточная потребность в углеводах составляет 200

г, в ОРИТ – до 300 г/сут. Их вводят в виде растворов декстрозы различной концентрации (растворы фруктозы не показаны) и легко компенсируют увеличением скорости непрерывной внутривенной инфузии инсулина. Полное парентеральное питание у больных в ОРИТ сильнее повышает гликемию, чем энтеральное питание с применением медленно всасывающихся углеводов, и потребность в инсулине (в среднем 100±8 ЕД/ сут). В связи с этим полное парентеральное питание проводят на фоне непрерывной внутривенной инфузии инсулина по описанным выше правилам. Если используют растворы декстрозы с концентрацией более 5%, то на каждые 10 г декстрозы дополнительно вводят 1 ЕД ИКД. В послеоперационном периоде непрерывную внутривенную инфузию инсулина продолжают до начала самостоятельного приема пищи и перевода на подкожную инсулинотерапию. Непрерывную внутривенную инфузию инсулина прекращают утром, через 1-2 ч после первой подкожной инъекции инсулина перед завтраком.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Операционный риск и особенности анестезии

Больные СД входят в группу высокого хирургического и анестезиологического риска. Для его снижения необходимо до операции тщательно оценить степень компенсации СД, наличие его осложнений и частых сопутствующих заболеваний, которые повышают риск в анестезиологической и хирургической практике.

Параметры оценки.

- Степень компенсации СД (гликемия, ацетонурия; перед плановыми операциями - по возможности гликированный гемоглобин; глюкозурию определять не нужно).
- Степень гидратации (АД, диурез, ортостатическая гипотония); кислотно-основное состояние (как минимум pH и концентрация бикарбоната плазмы) и электролиты (K⁺, Na⁺), особенно у декомпенсированных больных СД.
- Состояние сердечно-сосудистой системы, особенно перед операциями средней тяжести и тяжелыми (ЭКГ, АД):
◊ оценить риск инфаркта миокарда как важной причины послеоперационной летальности (перед плановыми операциями при высокой вероятности ИБС целесообразно проведение нагрузочных тестов и холтеровского мониторирования).
- Вегетативная диабетическая нейропатия (у пациентов с продолжительностью СД более 10 лет), в частности:
◊ диабетический гастропарез и атоническая форма энтеропатии (замедление эвакуации и моторики повышает риск аспирации, послеоперационной тошноты и рвоты, паралитического илеуса);
◊ нейропатия сердечно-сосудистой системы (риск периоперационной артериальной гипотензии и ХСН, особенно при перегрузке жидкостью у молодых больных СД, не страдающих ИБС, необходимо проведение ортостатических проб);
◊ нейропатия мочевыводящих путей (риск послеоперационной атонии мочевого пузыря).
- Функции почек (креатинин в сыворотке крови, протеинурия, расчет СКФ по формуле).
- Глазное дно (вероятность кровоизлияний при препролиферативной и пролиферативной диабетической ретинопатии).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Риск тромбоэмболических осложнений (возрастает у декомпенсированных больных СД; у больных СД старше 60 лет, имеющих ожирение, тяжелую инфекцию и до операции малоподвижных в течение более 3 сут, в частности, с синдромом диабетической стопы).

Выбор метода анестезии. По возможности предпочтительна регионарная (эпидуральная, спинальная) анестезия, поскольку она сопровождается менее выраженными метаболическими и нейровегетативными изменениями. При диабетической вегетативной нейропатии высокая эпидуральная и спинальная анестезия противопоказаны.

Подготовка больного сахарным диабетом к операции

Экстренные вмешательства. Многие больные находятся к этому моменту в стадии декомпенсации, вплоть до кетоацидоза. Операцию следует по возможности отложить, чтобы с помощью непрерывной внутривенной инфузии инсулина и жидкости провести максимально возможную предоперационную коррекцию гипергликемии, степени гидратации, уровня калия и pH (по тем же принципам, что и лечение диабетического кетоацидоза).

Плановые вмешательства. Предоперационная подготовка зависит от уровня гликемии и объема предстоящей операции.

- Малые хирургические вмешательства (местное обезболивание, амбулаторные) не требуют специальной подготовки (изменения питания) и каких-либо принципиальных изменений сахароснижающей терапии.
- Средние и большие хирургические вмешательства (в условиях стационара с обязательным изменением питания, регионарной анестезии или наркозом) требуют отмены пероральных сахароснижающих средств (метформина за 48 ч до операции из-за риска лактат-ацидоза; препаратов сульфонилмочевины длительного действия за 24 ч до операции, короткого действия и глинидов за 12 ч или утром в день операции; тиазолидиндионов за 48 ч) и достижения оптимальной компенсации обмена веществ до операции, для чего, как правило, назначают инсулин. Обойтись без перевода на инсулин удастся лишь у больных СД 2-го типа, у которых ранее на фоне только диеты или небольших доз пероральных сахароснижающих средств гликемия натощак и в течение дня была менее 7 ммоль/л и HbA1c менее 6,5%.

Дополнительные факторы в пользу предоперационного перевода на инсулин:

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- ◊ длительность СД более 10 лет;
- ◊ перенесенная панкреатэктомия или тяжелое структурное поражение поджелудочной железы;
- ◊ выраженные колебания гликемии, диабетический кетоацидоз в анамнезе;
- ◊ в сомнительных случаях вопрос решают в пользу назначения инсулина. Если больной в предоперационном периоде был компенсирован, то перед ужином и на ночь накануне операции ему вводят обычную дозу инсулина (или обычную дозу ПСМ, остальные пероральные сахароснижающие средства отменяют). Если ужинать нельзя, то ИКД вечером не делают, оставляя лишь инсулин продленного действия на ночь. Если ранее пациент получал вечером только инсулин продленного действия, его дозу уменьшают на 20-50%, дозу ПСМ уменьшают вдвое. Наконец, если уровень гликемии вечером накануне операции более 7 ммоль/л, то даже при пропуске ужина следует ввести ИКД (возможно, в меньшей дозе), а дозу инсулина продленного действия почти не снижают.

Управление гликемией в день операции

Плановые оперативные вмешательства при СД проводят утром. Основа оптимального ведения больного - экспресс-определение гликемии 1 раз в час, при стабильно хороших показателях - 1 раз в 2 ч и соответствующая немедленная коррекция терапии.

В табл. 9.42 приведен ориентировочный алгоритм при плановых вмешательствах у пациентов с исходно хорошо компенсированным СД.

Таблица 9.42. Алгоритм при плановых вмешательствах у пациентов с исходно хорошо компенсированным сахарным диабетом

Терапия до операции	Терапия в периоперационном периоде
Легкие операции (например, имплантация электрокардиостимулятора, инвазив-ные диагностические процедуры)	
Только диета	Частое определение гликемии
Пероральные сахаро-снижающие средства	Отмена пероральных сахароснижающих средств перед операцией. Частое определение концентрации глюкозы. Возобновление приема пероральных сахароснижающих средств перед первым приемом пищи
Инсулин	Оперировать рано утром. До операции не завтракать, ввести 50% обычной утренней дозы инсулина продленного действия. До и во время операции провести инфузию 5% раствора декстрозы, определять концентрацию глюкозы ежечасно. Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от ее уровня и питания)

Окончание табл. 9.42

Терапия до операции	Терапия в периоперационном периоде
Операции средней тяжести (типа протезирования тазобедренного сустава, ампутации небольшого объема)	
Только диета	Внутривенная инфузия 5% раствора декстрозы, вплоть до первого приема пищи, частое определение гликемии
Пероральные сахаро-снижающие средства	Отмена пероральных сахароснижающих средств перед операцией. До операции не завтракать. Внутривенная инфузия 5% раствора декстрозы, вплоть до первого приема пищи, определять гликемию ежечасно. Инсулин иметь наготове. Возобновить прием пероральных сахароснижающих средств перед первым употреблением пищи
Инсулин	Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Вариант 1. Перед операцией ввести 50% (при СД 2-го типа) или 80-100% (при СД 1-го типа) обычной утренней дозы инсулина продленного действия. До и во время операции необходимо проводить инфузию 5-10% раствора декстрозы; определение гликемии ежечасно. Вариант 2. Непрерывная внутривенная инфузия инсулина и декстрозы (правила см. в тексте). Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от гликемии и питания)
Тяжелые операции с последующим парентеральным питанием на протяжении нескольких дней (типа резекции кишки)	
Только диета	Адекватное парентеральное питание. Частое определение гликемии, инсулин иметь наготове
Пероральные сахаро-снижающие средства	Отмена пероральных сахароснижающих средств и перевод на инсулин заранее, до операции. Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Во время операции и после нее, в течение периода парентерального питания применять непрерывную внутривенную инфузию инсулина и декстрозы (правила см. в тексте). Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от концентрации глюкозы и питания)
Инсулин	Вечером накануне операции 50% (при СД 2-го типа) или 80-100% (при СД 1-го типа) обычной вечерней дозы инсулина продленного действия. Оперировать рано утром. До операции не завтракать. Во время операции и после нее, в течение периода парентерального питания использовать непрерывную внутривенную инфузию инсулина и декстрозы (правила см. в тексте). Перед первым после операции приемом пищи измерить гликемию и ввести обычную дозу инсулина (с коррекцией в зависимости от гликемии и питания)

Утром в день операции вначале проводят экспресс-анализ гликемии. Если она превышает 10 ммоль/л, можно ввести небольшую кор-рекциянную (2-3 ЕД) дозу ИКД. При вмешательствах среднего объема возможны два варианта инсулинотерапии: подкожно и внутривенно (в последнее время все чаще применяют непрерывную внутривенную инфузию инсулина); при объемных вмешательствах - только непрерывную внутривенную инфузию инсулина. О правилах раздельной непрерывной внутривенной инфузии инсулина и декстрозы см. выше.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Периоперационная подкожная инсулинотерапия - только у очень хорошо компенсированных пациентов при малых и средних операциях небольшой продолжительности. Утром в день операции вводят половину обычной дозы инсулина продленного действия. В настоящее время от инъекционной инсулинотерапии во время операции отказываются (вследствие непредсказуемости всасывания инсулина из подкожной клетчатки в периоперационном периоде). В послеоперационном периоде рекомендуется интенсифицированная инсулинотерапия с применением ИУКД, ИКД и базального инсулина, но не дробная инсулинотерапия (только препаратом короткого действия, без базального). Выбор раствора декстрозы зависит от предполагаемой длительности введения и клинических особенностей больного. При относительно непродолжительных операциях в час вводят по 100-125 мл 5% раствора декстрозы в воде или в 0,45% растворе натрия хлорида. При более длительных вмешательствах во избежание перегрузки жидкостью используют 50 мл 10% раствора декстрозы в час. Если перегрузка жидкостью нежелательна для пациента, используют 20 или 40-50% раствор декстрозы в меньших объемах, а для поддержки гемодинамики и возмещения кровопотери используют растворы, не содержащие глюкозу.

Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом при некоторых видах хирургических вмешательств

Операции на открытом сердце: высокая интраоперационная потребность в инсулине в связи с применением растворов, содержащих глюкозу, и усилением инсулинорезистентности вследствие гипотермии. На каждый грамм глюкозы требуется в среднем втрое большая доза инсулина, чем при обычных операциях.

Кесарево сечение: особо частый контроль гликемии и экстренная коррекция скорости инфузии инсулина. Вначале скорость непрерывной внутривенной инфузии инсулина высокая, что связано с выраженной инсулинорезистентностью в конце беременности, применением некоторых токолитиков, иногда глюкокортикоидов. После отделения плаценты потребность в инсулине резко падает, что требует быстрого снижения скорости непрерывной внутривенной инфузии инсулина для предотвращения гипогликемии.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Малоинвазивные (лапароскопические) операции: метаболические нарушения и инсулинорезистентность выражены так же, как и при использовании традиционных хирургических методик, поэтому принципы периоперационного ведения больных одинаковые.

Другие мероприятия в периоперационном периоде направлены на уменьшение периоперационного стресса. Они включают:

- адекватную премедикацию, анестезию и послеоперационное обезболивание;
- предпочтительное применение эпидуральной анестезии (по возможности);
- предоперационную инфузию глюкозы (с инсулином) вместо традиционного ночного голодания;
- особо тщательную профилактику тошноты и рвоты. Препараты, улучшающие моторику ЖКТ (метоклопрамид), показаны пациентам с высоким риском аспирации (диабетический гастропарез) и при декомпенсации СД;

◊ при вегетативной нейропатии мочевого пузыря - тщательный контроль за его регулярным опорожнением для профилактики восходящей инфекции;

◊ у декомпенсированных больных СД - внимание на немедикаментозную и медикаментозную профилактику венозных тром-боэмболических осложнений;

◊ назначение глюкокортикоидов больным, находящимся в ОРИТ, - только в небольших, физиологически стрессовых дозах (не более 200-300 мг гидрокортизона в сутки) и по строгим показаниям, например, лабораторно верифицированная НН или пациенты с тяжелым сепсисом/септическим шоком и артериальной гипотонией, не отвечающие на стандартную инфузионную терапию и вазопрессоры;

◊ коррекцию с помощью непрерывной внутривенной инфузии инсулина гипергликемии, возникшей в условиях ОРИТ в ответ на введение стероидов;

◊ обеспечение своевременной раздачи питания больным СД, включая промежуточные приемы пищи и возможность экспресс-анализа гликемии в хирургическом отделении. Необходимо оперативно корректировать инсулинотерапию в зависимости от изменяющейся потребности;

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

◊ разрешение обученным больным СД, если позволяет общее состояние, самостоятельно контролировать гликемию и адаптировать дозу инсулина, записывая все показатели и изменения в дневнике диабета;

- перевод больных СД 2-го типа, которые ранее были компенсированы на диете или с помощью пероральных сахароснижающих средств, с инсулинотерапии обратно на них, но только после того, как хирург полностью убедится в отсутствии местных и системных гнойно-воспалительных осложнений и в хорошем заживлении раны (оптимально - не ранее чем будут сняты швы). Отмену инсулина и назначение пероральных саха-роснижающих средств проводят до выписки из стационара, а при необходимости - с переводом пациента в терапевтическое или эндокринологическое отделение.

9.11. ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА

И.В. Глинкина

В этом разделе обсуждается развитие гипогликемии у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию.

Гипогликемия (биохимическое определение) - снижение концентрации глюкозы в плазме менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики. Гипогликемия с потерей сознания называется **гипо-гликемической комой**.

Мероприятия по купированию гипогликемии у пациентов с СД, получающих сахароснижающую терапию, следует начинать при уровне глюкозы в плазме **менее 3,9 ммоль/л**.

Коды по МКБ-10

- E10.0. Инсулинзависимый сахарный диабет с комой.
- E11.0. Инсулиннезависимый сахарный диабет с комой.

Этиология

Основная причина гипогликемии - избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов и/или при ускорении их утилизации.

Причины гипогликемии.

- Связанные с сахароснижающей терапией:
 - ◊ передозировка инсулина, ПСМ, глинидов;
 - _ ошибка врача (низкий целевой уровень гликемии, высокие дозы препаратов);

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- ошибка пациента (неправильный набор дозы инсулина, увеличение дозы инсулина или препаратов);
- _ неисправность шприц-ручки/инсулиновой помпы (редко, чаще недостаточное введение инсулина), использование шприца, предназначенного для введения инсулина с более низкой концентрацией;
- неисправность глюкометра (завышенные цифры при измерении концентрации глюкозы в плазме);
- намеренная передозировка с суицидальными или манипуля-тивными целями;

◊ изменение фармакокинетики инсулина, ПСМ, глинидов:

- замедленное выведение (почечная или печеночная недостаточность);
- неправильная техника введения инсулина (изменение глубины или неправильный выбор места инъекции, массаж места инъекции, воздействие высокой температуры);
- смена препарата;
- лекарственные взаимодействия (β-адреноблокаторы, сали-цилаты, ингибиторы моноаминоксидазы потенцируют действие пероральных сахароснижающих препаратов);

◊ повышение чувствительности к инсулину:

- длительная физическая нагрузка;
- снижение массы тела;
- ранний послеродовой период;
- надпочечниковая и гипофизарная недостаточность.

- Связанные с питанием:
 - ◊ пропуск приема пищи или недостаточное количество углеводов (ХЕ) в рационе;
 - ◊ кратковременные незапланированные физические нагрузки без приема углеводов;

- ◇ прием алкоголя;
- ◇ ограничение питания или голодание для снижения массы тела (без уменьшения дозы пероральных сахароснижающих препаратов/инсулина);
- ◇ замедленная эвакуация пищи из желудка;
- ◇ рвота;
- ◇ синдром мальабсорбции.
- Беременность (I триместр) и кормление грудью.

Патогенез

Глюкоза - единственный энергетический субстрат для клеток ЦНС. Процессы, направленные на поддержание нормогликемии: гликоге-нолиз и глюконеогенез, липолиз, протеолиз, торможение утилизации инсулинзависимыми тканями, - регулируются контринсулярными гормонами (глюкагоном, катехоламинами, кортизолом, гормоном роста), секреция которых увеличивается при снижении уровня глюкозы в плазме до 3,8 ммоль/л. Снижение концентрации глюкозы в плазме до 3,3 ммоль/л проявляется вегетативными симптомами, до 2,7 ммоль/л - нейрогликопеническими симптомами. При резком развитии гипогликемии вегетативные и нейрогликопенические симптомы возникают одновременно. При непродолжительном анамнезе СД система контррегуляции функционирует так же, как у здоровых людей. При длительном течении заболевания снижается секреция глюкагона и адреналина, что повышает риск развития тяжелой гипогликемии.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Клиническая картина

Симптомы гипогликемии:

• вегетативные:

- ◇ адренергические - сердцебиение, тремор, бледность, нервозность и тревожность, ночные кошмары;
- ◇ холинергические - потоотделение, чувство голода, парестезии;

• нейрогликопенические: слабость, утомляемость, снижение концентрации внимания, головокружение, зрительные и речевые нарушения, изменение поведения, судороги, нарушение сознания. Симптом неспецифичны, порог их возникновения может варьировать. При длительной декомпенсации СД симптомы могут развиваться при гликемии 5-7 ммоль/л (ложная гипогликемия, не требующая вмешательства), в то время как пациенты с автономной нейропатией могут не распознавать истинную гипогликемию (снижение уровня глюкозы в крови менее 2,2 ммоль/л).

Эпидемиология

В исследовании Diabetes Control and Complications Trial распространенность тяжелой гипогликемии в группе пациентов с СД 1-го типа, получавших интенсифицированную инсулинотерапию, составила 65%. В United Kingdom Prospective Diabetes Study в течение 6 лет у пациентов с СД 2-го типа и уровнем HbA1c 7,0%, получавших терапию ПСМ, распространенность всех случаев гипогликемии составила 45%, среди них случаев тяжелой гипогликемии - 3,3%, а при инсулино-терапии - 76,0 и 11,2% соответственно. Гипогликемическая кома - причина смерти 3-4% больных СД.

Профилактика

Профилактика гипогликемии - обучение пациентов самостоятельно изменять дозу инсулина и/или количество потребляемых углеводов при изменении режима физической активности, приеме алкоголя и других состояниях, провоцирующих снижение уровня глюкозы в плазме. Профилактика тяжелой гипогликемии - своевременное распознавание и купирование легкой гипогликемии, которое начинают при уровне глюкозы в плазме менее 3,9 ммоль/л, для чего пациенту следует иметь при себе легкоусвояемые углеводы.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Классификация

- Легкая гипогликемия: для купирования не требуется посторонней помощи.
- Тяжелая гипогликемия: для купирования требуется помощь, так как сопровождается различной степенью нарушения сознания.

Диагностика

Анамнез

Гипогликемия возникает внезапно на фоне удовлетворительного самочувствия у пациентов с СД, принимающих пероральные сахароснижающие препараты или инсулин.

Физикальное обследование

Симптомы гипогликемии - см. выше. При гипогликемической коме (если ей не предшествовала длительная декомпенсация углеводного обмена) кожный покров влажный, обычной окраски, тургор мягких тканей нормальный, мышечный тонус нормальный или повышенный, дыхание ровное, неучащенное, АД повышено, пульс учащен, реакция зрачков на свет сохранена.

Лабораторные исследования

Снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клинической картиной или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики.

Измерение гликемии желательно до начала купирования гипогликемии ввиду сходства клинических симптомов гипогликемии с различными состояниями, в первую очередь тревожными расстройствами (особенно фобиями гипогликемий и паническими атаками). При невозможности определения уровня гликемии для подтверждения гипогликемии необходимо начинать мероприятия по ее купированию.

Инструментальные исследования

Инструментальные методы исследования используют для выяснения других возможных причин нарушения сознания после достижения нормогликемии (ЭКГ - для исключения инфаркта миокарда и другой патологии сердца; КТ или МРТ головного мозга - для исключения острого нарушения мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмы и т.д.).

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с другими острыми осложнениями СД (диабетической кетоаци-дотической комой, гиперосмолярной комой, лактат-ацидозом);
- Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
- причинами синдрома гипогликемии (см. соответствующий раздел);

- причинами нарушения сознания.

Пример формулировки диагноза
СД 1-го типа. Гипогликемическая кома.

Лечение

Цели лечения

Устранение симптомов и повышение уровня глюкозы в плазме выше 3,9 ммоль/л.

Показание к госпитализации

Отсутствие сознания после внутривенного введения 40-100 мл 40% раствора декстрозы.

Немедикаментозное лечение

Мероприятия по купированию гипогликемии начинают при уровне глюкозы в плазме < 3,9 ммоль/л.

При гипогликемии пациент должен прекратить физическую активность и принять легкоусвояемые углеводы в количестве 1-2 ХЕ:

- 3-5 кусков по 5 г или 3-5 чайных ложек сахара (предпочтительно растворенного в воде или чае);
- 100-200 мл фруктового сока или сахаросодержащего напитка;
- 1-1,5 столовой ложки меда или варенья;
- 4-5 таблеток декстрозы (по 3-4 г);
- 1-2 тубы с углеводным сиропом (по 13 г).

При развитии гипогликемии на фоне приема акарбозы единственный способ ее купирования - прием внутрь декстрозы в количестве 1-2 ХЕ (4-5 таблеток декстрозы по 3-4 г).

Через 15 мин после приема легкоусвояемых углеводов необходимо повторно измерить гликемию. Желательно избегать приема избыточного количества легкоусвояемых углеводов (более 2 ХЕ), ориентируясь лишь на полное исчезновение клинических симптомов.

После купирования гипогликемии, вызванной действием ИСД или ИДД, рекомендуется съесть еще 1-2 медленноусвояемые ХЕ (хлеб, батончик мюсли, крекеры и т.д.).

Медикаментозное лечение

Показано при тяжелой гипогликемии.

- Пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи (при потере сознания нельзя вливать в рот сладкие растворы из-за риска развития асфиксии).
- Внутривенно струйно ввести 40-100 мл 40% раствора декстрозы до полного восстановления сознания.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Альтернатива - внутримышечное или подкожное введение глюкагона (взрослые - 1 мг, дети - 0,5 мг) родственником пациента. Если через 10-15 мин после инъекции сознание не восстанавливается, то введение препарата необходимо повторить. После восстановления сознания необходимо принять внутрь легкоусвояемые углеводы для восстановления запасов гликогена в печени. Глюкагон неэффективен при алкогольной гипогликемии и гипогликемии, вызванной передозировкой инсулина, ПСМ или глинидов.

- Если после внутривенного струйного введения 100 мл 40% раствора декстрозы сознание не восстанавливается, начинают внутривенное капельное введение 5-10% раствора декстрозы и транспортировку пациента в стационар.

- Если причиной гипогликемии является передозировка перораль-ными сахароснижающими препаратами с большой продолжительностью действия, внутривенное капельное введение 5-10% раствора декстрозы продолжают до достижения нормогликемии и полного выведения препарата из организма.

Примерные сроки нетрудоспособности

При тяжелой гипогликемии сроки нетрудоспособности зависят от длительности пребывания в коме, развития осложнений, необходимости последующей реабилитации.

Дальнейшее ведение

- Выяснение причины гипогликемии и коррекция:

- ◊ сахароснижающей терапии: перевод пациента на сахаросни-жающие препараты и препараты инсулина с низким риском гипогликемии, замена средств введения инсулина - перевод с введения инсулина шприцами на введение инсулина шприц-ручками (точность дозирования), перевод пациентов с СД 1-го типа с режима множественных инъекций инсулина шприц-ручками на непрерывное подкожное введение инсулина инсулиновой помпой (в том числе с возможностью постоянного мониторингирования гликемии, что особенно актуально для пациентов с нераспознаванием гипогликемии) при условии мотивации пациентов к обучению, проведению самостоятельного контроля, учету углеводов и т.п.;

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- ◊ целей лечения;

- ◊ режима питания и физической активности.

- Обучение пациентов:

- ◊ распознаванию и купированию гипогликемии, своевременному уменьшению дозы инсулина или приему дополнительных углеводов при физической активности. Одним из критериев оценки эффективности обучения является демонстрация пациентом легкоусвояемых углеводов в карманах, сумке в ответ на просьбу врача;

- ◊ правилам безопасности при вождении автомобиля, в том числе необходимости измерения гликемии непосредственно перед вождением, и т.д.;

- ◊ правилам безопасного употребления алкогольных напитков [количество не более 1 у.е. в сутки для женщин и 2 у.е. для мужчин (1 у.е. - 15 г чистого этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г сухого вина, или 300 г пива); сочетать прием алкоголя с медленноусвояемыми углеводами. Сахар в алкогольном напитке не требует дополнительного введения инсулина].

- Обучение родственников, близких и коллег пациента подкожным и внутримышечным инъекциям глюкагона.

- Рекомендовать пациенту носить медицинский браслет/брелок/ кулон/«Паспорт пациента с СД» со своими данными и информацией о заболевании, телефоном врача и других людей, которым нужно сообщить о случившемся.

Прогноз

При своевременном и адекватном купировании легкой гипогликемии - благоприятный. При тяжелой гипогликемии прогноз определяется длительностью пребывания в коме, развитием осложнений и последствий (отек мозга, сердечно-сосудистые осложнения, черепно-мозговая травма и др.). Смертность вследствие гипогликемической комы среди больных СД составляет 3-4%.

9.12. ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

Е.Г. Старостина

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние - острая декомпенсация СД с резко выраженной гипергликемией (как правило, более 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Скрининг

Измерение концентрации глюкозы, натрия, калия в крови и расчет осмолярности плазмы при состояниях с выраженной дегидратацией или нарушением сознания любой степени.

Профилактика

См. «Диабетический кетоацидоз и кетоацидотическая кома». **Этиология**

Основная причина гиперосмолярного гипергликемического состояния - относительная инсулиновая недостаточность в сочетании с обезвоживанием.

Факторы риска: пожилой возраст, женский пол, острые инфекции, в 20% случаев - впервые диагностированный СД.

Важнейшие пусковые факторы:

- состояния, ведущие к обезвоживанию и инсулиновой недостаточности, например, инфекционный процесс, особенно с лихорадкой, рвотой и диареей;
- другие острые заболевания: инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, острый панкреатит, кишечная непроходимость, мезентериальный тромбоз, инсульт, массивные кровотечения, обширные ожоги, почечная недостаточность и др.;
- эндокринопатии: акромегалия, тиреотоксикоз, гиперкортицизм;
- перитонеальный диализ, операции, травмы, тепловой или солнечный удар;
- прием больших доз β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, диуретиков, диазоксида, иммунодепрессантов, фенитоина, аналогов соматостатина, симпатомиметиков, атипичных нейролептиков и особенно стероидов;
- низкая комплаентность больных и неправомерное ограничение потребления жидкости при жажде.

Патогенез

До конца не выяснен. Гипотезы, объясняющие развитие гипергликемии и гиперосмолярности без кетоза и ацидоза, следующие.

- При относительной инсулиновой недостаточности секреции инсулина хватает, чтобы подавить липолиз в жировой и мышечной тканях и, следовательно, образование кетоновых тел, но ее недостаточно, чтобы блокировать продукцию глюкозы печенью.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

• Гиперосмолярность и дегидратация сами по себе ингибируют липолиз и кетогенез.

• Эндогенный инсулин в небольшом количестве попадает в печень, а на периферии в условиях более выраженной инсулиновой недостаточности усиливается липолиз. Образующиеся в результате свободные жирные кислоты поступают в печень, где при наличии инсулина служат субстратом для глюконеогенеза, но не для кетогенеза.

• Меньшие концентрации контринсулярных гормонов, в частности СТГ, чем при диабетическом кетоацидозе.

Гиперосмолярность плазмы обусловлена высокоосмотическими соединениями, самые важные из которых - глюкоза и натрий. Они плохо диффундируют внутрь клеток, создавая осмотический градиент и вызывая перемещение жидкости из клеток вовне, что ведет к внутриклеточной дегидратации. Дефицит воды в организме составляет 100-200 мл/кг массы тела (8-12 л), соответственно, развивается гипо-волемия с резким снижением тканевого кровотока, в первую очередь почечного, и развитием олиго- и анурии после периода массивной полиурии. Вследствие дегидратации возможно развитие тромбозов, тромбоэмболий, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Гипернатриемия обусловлена компенсаторной гиперпродукцией альдостерона в ответ на дегидратацию. Содержание натрия повышается и в ликворе, который находится в осмотическом равновесии с плазмой в условиях гипергликемии.

Усиление потока Na⁺ из клеток мозга в ликвор и обратного потока K⁺ ведет к нарушению мембранного потенциала нейронов и резкой внутриклеточной дегидратации, что одновременно с гипоксией сопровождается психоневрологической симптоматикой. Гиперосмолярность плазмы и гипернатриемия ликвора определяют степень нарушения сознания.

Несмотря на гипернатриемию, происходит массивное выведение натрия с мочой и образуется дефицит натрия в организме около 5-13 ммоль/кг массы тела. Дефицит других электролитов: калия - 4-6, хлоридов - 5-15, кальция - 1-2, фосфатов - 3-7, магния - 1-2 мэкв/кг массы тела. В остальном патофизиологические события при гиперосмолярном гипергликемическом состоянии аналогичны таковым при диабетическом кетоацидозе.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Клиническая картина

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние развивается медленно, в течение нескольких дней или недель, с усилением полиурии, жажды, слабости, вялости, снижением массы тела, головными болями. У пациентов пожилого и старческого возраста жажда может отсутствовать, при этом обезвоживание наступает быстрее. В 25-60% присутствуют тошнота и рвота, вызванные заболеваниями, которые спровоцировали развитие гиперосмолярного гипергликемического состояния. Период массивной полиурии сменяется олиго- и анурией. Характерны делирий и полиморфная неврологическая симптоматика.

Диагностика

Анамнез

Следует обратить внимание на состояния, которые могут быть пусковым фактором развития гиперосмолярного гипергликемического состояния (прием ЛС) и особенно способствовать обезвоживанию.

Физикальное обследование

Признаки выраженной дегидратации: сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, тахикардия, позднее - артериальная гипотензия, затем нарастание недостаточности кровообращения, вплоть до коллапса и гиповолемического шока (АД менее 80/50 мм рт.ст.). При гиперосмолярном гипергликемическом состоянии на фоне сепсиса кожный покров может быть теплым и влажным. Температура тела чаще повышена, нормо- и даже гипотермия не исключают инфекции.

Нарушения сознания (почти у всех больных): спутанность, сонливость, сопор, собственно кома, возможен делирий с

психомоторным возбуждением, острым чувственным бредом и истинными галлюцинациями. Часто присутствует полиморфная неврологическая симптоматика в виде судорог, дизартрии, двустороннего спонтанного нистагма, гипертонуса мышц, парезов и параличей, гемипарезов, вестибулярных нарушений и др. Она не укладывается в какой-либо определенный синдром, неустойчива, изменчива и исчезает на фоне нормализации осмолярности.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Необходим тщательный поиск:

- возможных очагов инфекции (в полости рта, придаточных пазухах носа, ЦНС, грудной клетке, брюшной полости, почках, органах малого таза, нижних конечностях);
- лимфопролиферативных заболеваний (обязательна пальпация лимфатических узлов);
- сердечно-сосудистых осложнений.

При развитии коагулопатии возможно появление соответствующей клинической картины (тромбозов, тромбоэмболий). Лабораторные исследования

- Основные показатели – как при диабетическом кетоацидозе, включая обязательный расчет скорректированного Na^+ , так как от его значения зависит выбор раствора для инфузии.
- Поскольку гиповолемическая недостаточность кровообращения и тканевая гипоксия могут осложняться лактат-ацидозом, резко ухудшающим прогноз, желательна определить концентрацию лактата.
- Измеряют протромбиновое и активированное частичное тромбо-пластиновое время.

Инструментальные исследования

- Если после явного снижения гиперосмолярности психоневрологические симптомы не уменьшаются, показана КТ или МРТ головного мозга. В остальном – как при диабетическом кетоа-цидозе.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят, как при диабетическом кетоацидозе. Особенность: сопор или кома при отсутствии явного повышения осмолярности (< 320 мосмоль/л) указывают на другую причину нарушения сознания. Особое внимание следует уделять дифференциальной диагностике с отеком мозга в силу схожести неврологической симптоматики, но кардинально различных подходов к терапии.

Лечение

Цели

Регидратация, снижение гиперосмолярности плазмы путем уменьшения гипернатриемии и гипергликемии, устранение гиповоле-мической недостаточности кровообращения и гипоксии, лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной гиперос-молярного гипергликемического состояния.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Медикаментозное лечение

На догоспитальном этапе – внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида для регидратации. В ОРИТ лечение проводят почти по тем же принципам, что и диабетический кетоацидоз, но с некоторыми особенностями.

- Гликемию ни в коем случае не следует снижать быстрее чем на 4 ммоль/л в час, а осмолярность сыворотки – не более чем на 3-5 мосмоль/л в час. Более резкое снижение опасно развитием осмотического дисбаланса между вне- и внутриклеточным пространством и отека мозга.
- Основа терапии – регидратация. Объем: в 1-й час вводят 1,01,5 л жидкости, в 2-й и 3-й – по 0,5-1,0 л, в последующие часы – по 300-500 мл. Регидратацию осуществляют под контролем центрального венозного давления, с особой осторожностью – у больных старческого возраста или имеющих сердечно-сосудистую патологию.
- При гиповолемическом шоке (АД менее 80/50 мм рт.ст.) вначале внутривенно очень быстро вводят 1 л 0,9% раствора натрия хлорида или коллоидные растворы. Затем при концентрации скорректированного Na^+ 145-165 ммоль/л регидратацию проводят 0,45% раствором натрия хлорида; при снижении содержания скорректированного Na^+ до менее 145 ммоль/л продолжают

инфузию 0,9% раствора натрия хлорида. При концентрации скорректированного Na^+ более 165 ммоль/л введение солевых растворов противопоказано и регидратацию проводят 2% раствором декстрозы. Потребности в вазопрессорах при гиперосмоляр-ном гипергликемическом состоянии как таковым, как правило, не возникает.

- Инсулинотерапия: с учетом того что при гиперосмолярном гипер-гликемическом состоянии адекватная регидратация ведет к снижению гликемии, а чувствительность к инсулину относительно высока, в начале инфузионной терапии 0,45% раствором натрия хлорида инсулин совсем не вводят или вводят в очень малых дозах – 0,05 ЕД/ч на кг массы тела внутривенно. Если через 4-5 ч от начала инфузии после частичной регидратации и снижения концентрации Na^+ сохраняется высокая гипергликемия, а также если регидратацию с самого начала проводят 0,9% раствором натрия хлорида, то используют режим дозирования инсулина, рекомендуемый при диабетическом кетоацидозе (около 0,1 ЕД/кг в час). Гликемию ни в коем случае не следует снижать быстрее чем на 4 ммоль/л в час, а осмолярность сыворотки – не более чем на 10 мосмоль/л в час. Более резкое снижение опасно развитием осмотического дисбаланса между вне- и внутриклеточным пространством и отека мозга.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- Инфузию 5% раствора декстрозы добавляют после снижения гликемии до 16 ммоль/л.
- Остальные мероприятия – как при диабетическом кетоацидозе. Особенности: обычно необходимо большее количество K^+ , чем при диабетическом кетоацидозе, в силу его более выраженного дефицита. Щелочные растворы не показаны, так как рН, как правило, превышает 7,3. Исключение – редкие случаи гиперосмо-лярного гипергликемического состояния с подтвержденным рН менее 6,9 (сочетание с диабетическим кетоацидозом, либо метаболический ацидоз при присоединении гнойно-некротических процессов, либо респираторный – при нарушении дыхания).
- При развитии острых тромбозов и тромбоэмболий показаны прямые антикоагулянты (нефракционированный или низкомолекулярные гепарины).

Информация для пациента

Гиперосмолярное гипергликемическое состояние возникает при присоединении других заболеваний, сопровождающихся потерей жидкости. Следует регулярно самостоятельно определять концентрацию глюкозы в крови. При ее стойком повышении, а также при увеличении объема мочи и усилении жажды необходимо немедленно обратиться к врачу. В качестве меры самопомощи нужно увеличить объем выпиваемой жидкости до 3-5 л в сутки.

9.13. ЛАКТАТ-АЦИДОЗ

Е.Г. Старостина

Определение

Лактат-ацидоз - метаболический ацидоз с большой анионной разницей (не менее 10) и концентрацией молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л (по некоторым данным, более 2 ммоль/л).

Профилактика

- Соблюдение противопоказаний к назначению метформина, включая его отмену за 48 ч до операции и возобновление не ранее полной нормализации клинико-лабораторных показателей и отмену при любом предстоящем рентгенологическом исследовании с внутривенным введением контраста.
 - Лечение сопутствующих заболеваний, провоцирующих лактат-ацидоз.
- Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
- Поддержание адекватного контроля гликемии.

Скрининг

Измерение концентрации лактата в крови при состояниях с нарушением сознания любой степени и при появлении миалгий у больных, принимающих метформин.

Классификация

- Лактат-ацидоз типа А (гипоксический): кардиогенный, эндо-токсический, гиповолемический шок, ХСН, асфиксия, отравление СО, синдром сдавления, ожоги, травмы, обширные гнойно-некротические процессы в мягких тканях, мезентериальная ишемия.
- Лактат-ацидоз типа В, связанный с усиленным образованием и снижением утилизации лактата.
- Типа В₁: почечная или печеночная недостаточность, тяжелая анемия, острый алкогольный кетоацидоз, онкологические заболевания и гемобластозы, тяжелые инфекции, декомпенсированный СД, судорожные синдромы, физическая нагрузка, панкреатит, тепловой удар, ФХЦ, авитаминоз В₁, синдромы мальабсорбции, передозировка теofilлина, эпинефрина.
- Типа В₂: бигуаниды, нуклеозидные аналоги, β-адреномиметики, кокаин, эфир диэтиловый, пропoфол, изониазид, стрихнин, сульфасалазин, вальпроевая кислота, линезолид; избыточное парентеральное введение фруктозы, ксилита или сорбита; отравление парацетамолом, салицилатами, спиртами, гликолями, цианогенными.
- Типа В₃: гликогенозы 1-го типа, болезнь Гирке, метилмалоновая ацидемия.

Этиология

При СД чаще развивается лактат-ацидоз смешанной этиологии (тип А + тип В), часто при противопоказаниях к приему метформина (состояниях, которые сами способны вызвать лактат-ацидоз).

Патогенез

Лактат - продукт метаболизма углеводов. В норме в состоянии натощак лактат расходуется на синтез глюкозы, после приема пищи метаболизируется с образованием ацетил-кофермента А; оба процесса идут только в присутствии кислорода.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Гиперлактатемия возникает в результате:

- усиленного образования лактата: при выраженной декомпенсации СД, ацидозах различного генеза;
 - тканевой гипоксии, подавления аэробного и активации анаэробного гликолиза: при тяжелых болезнях органов дыхания, анемиях, тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях (ХСН, ИБС, облитерирующих заболеваниях периферических артерий);
 - снижения клиренса лактата и/или метформина: поражения паренхимы печени, алкоголизма, ХПН, внутривенного введения рентгеноконтрастных средств;
 - сочетания указанных звеньев патогенеза: острого тяжелого стресса, в том числе операционного, старческого возраста, тяжелого общего состояния, распространенных стадий злокачественных новообразований, беременности.
- Гиперлактатемия и ацидоз снижают реакцию миокарда на катехоламины и его сократимость, уменьшают порог фибрилляции и прессорные эффекты катехоламинов с развитием острой сердечной недостаточности, тяжелых аритмий и периферической вазодилатации, которые ведут к артериальной гипотонии, коллапсу и остановке сердца. Вследствие снижения почечного и печеночного кровотока еще более угнетаются метаболизм и выведение лактата, нарастает ацидоз.

Клиническая картина

Специфических признаков нет. Единственныйстораживающий симптом - стойкие боли в мышцах, как правило, не купируемые обычными обезболивающими препаратами.

Диагностика

Анамнез

Следует обратить внимание на прием метформина и других препаратов, а также наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию лактат-ацидоза.

Физикальное обследование

Нарушение сознания различной степени выраженности, бледность и сухость кожи, холодные конечности, артериальная гипотония, тахикардия, приглушенные тоны сердца, нарушения сердечного ритма, ацидотический тип дыхания (дыхание Куссмауля). Возможны многочисленные клинические признаки заболеваний, провоцирующих лактат-ацидоз.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Лабораторные исследования

- Диагноз лактат-ацидоза подтверждается при концентрации лактата более 5,0 ммоль/л и рН менее 7,35 и весьма вероятен при концентрации 2,2-5,0 ммоль/л в сочетании с рН артериальной крови менее 7,25. Кровь для определения лактата хранят на холоде не более 4 ч.
- Кислотно-основное состояние: концентрация бикарбоната в сыворотке - не более 18 мэкв/л, анионная разница - не менее 15 мэкв/л (с коррекцией на гипоальбуминемию).
- Гликемия: любая, хотя более типична гипергликемия.
- Биохимический анализ крови, включая электролиты: возможно повышение концентрации креатинина и мочевины, нередко гиперкалиемия (из-за снижения почечного кровотока или почечной недостаточности иного генеза).
- Общий клинический анализ крови и общий анализ мочи: изменения, характерные для сопутствующих заболеваний, которые могли спровоцировать лактат-ацидоз.

Дифференциальная диагностика

Исключают другие виды ацидоза, в первую очередь диабетический, алкогольный и уремический (необходимо провести определение кетоновых тел в крови или моче); нередко обнаруживают сочетание указанных состояний.

Лечение

Цели

Выведение из организма лактата и метморфина, борьба с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями; лечение сопутствующих заболеваний, которые могли быть причиной лактат-ацидоза.

Немедикаментозное лечение

- На догоспитальном этапе следует обеспечить проходимость дыхательных путей и при необходимости предпринять меры по улучшению функции внешнего дыхания.
- При лактат-ацидозе на фоне приема метморфина единственное эффективное мероприятие - гемодиализ с безлактатным буфером.
- Искусственная вентиляция легких проводится в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO₂ (целевое значение pCO₂ - 25-30 мм рт.ст.).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Медикаментозное лечение

- На догоспитальном этапе - внутривенная инфузия 0,9% раствора натрия хлорида для восстановления тканевой перфузии.
- В ОРИТ - борьба с шоком, гипотонией, тканевой гипоксией по общим для интенсивной терапии правилам в условиях кардио-мониторинга вследствие высокой опасности тяжелых нарушений сердечного ритма.
- При лактат-ацидозе после недавней острой передозировки мет-формина назначают активированный уголь или другой сорбент.
- Для снижения образования лактата и усиления синтеза гликогена проводят внутривенную инфузию ИКД (2-5 ЕД/ч) с декстрозой (5,0-12,5 г/ч).
- Щелочи - инфузия натрия гидрокарбоната (Натрия бикарбоната*) при лактат-ацидозе не имеет преимуществ по сравнению с раствором натрия хлорида по показателям гемодинамики и ответу на вазопрессоры. Введение натрия гидрокарбоната может привести к парадоксальному усилению ацидоза вследствие повышения внутриклеточной концентрации H⁺, уменьшения сердечного выброса и усиления продукции лактата. Применение натрия гидрокарбоната возможно только при pH менее 6,9, не более 100 мл 4% раствора однократно путем медленной внутривенной инфузии с последующим увеличением минутной вентиляции легких для выведения избытка CO₂, образующегося при введении натрия гидрокарбоната. Данных о необходимости применения трисамина/триметамола недостаточно.

Дальнейшее ведение

Дальнейший прием метморфина исключают.

Информация для пациента

Лактат-ацидоз - угрожающее жизни неотложное состояние, которое может возникать у больных СД на фоне приема метморфина или при других тяжелых заболеваниях. При приеме метморфина необходимо контролировать содержание гемоглобина в крови, функцию печени и почек не реже 2 раз в год. Нельзя злоупотреблять алкоголем. При появлении болей в мышцах, слабости, тошноты или рвоты, болей в животе следует немедленно обратиться к врачу.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

9.14. ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ И КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ КОМА

Е.Г. Старостина

Определение

Диабетический кетоацидоз - острая декомпенсация СД, характеризующаяся абсолютной или относительной инсулиновой недоста-точностью, гипергликемией (более 13,9 ммоль/л) и гиперкетонемией (более 5 ммоль/л или не менее +), ацетонурией (не менее ++) и метаболическим ацидозом (pH менее 7,3) с различной степенью нарушения сознания или без нарушения, при которой необходима экстренная госпитализация больного.

Профилактика

- Назначение доз инсулина, адекватных уровню гликемии.
- Обучение больных СД самостоятельному распознаванию нарастающей декомпенсации по симптомам и данным методов самостоятельного контроля уровня гликемии и ацетонурии, а также мерам первой самопомощи.
- Информирование населения о симптомах СД (для своевременного обращения в дебюте СД).

Скрининг

Измерение уровня гликемии и ацетонурии при состояниях, сопровождающихся дегидратацией, лихорадкой, тошнотой, рвотой, абдоминальным болевым синдромом или нарушением сознания любой степени.

Классификация

- **Диабетический кетоацидоз легкой степени:** гликемия более 13 ммоль/л, pH артериальной крови 7,25-7,30, бикарбонат 15-18 ммоль/л, ацетонурия +, кетонемия слегка выше нормы, анионная разница более 10, нарушения сознания нет.
- **Диабетический кетоацидоз средней степени:** гликемия более 13 ммоль/л, pH артериальной крови 7,0-7,24, бикарбонат 10-15 ммоль/л, ацетонурия ++, кетонемия умеренно выше нормы, анионная разница более 12, нарушения сознания нет или могут появляться сонливость, оглушенность.
- **Диабетический кетоацидоз тяжелой степени:** гликемия более 13 ммоль/л, pH артериальной крови менее 7,0, бикарбонат менее 10 ммоль/л, ацетонурия + + +, кетонемия резко повышена, анионная разница более 14, сопор или кома.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Этиология

- Причина - абсолютная или выраженная относительная инсулино-вая недостаточность. Пусковые факторы:
- интеркуррентные заболевания (инфекционно-воспалительные процессы, особенно дыхательных и мочевыводящих путей; инфаркт миокарда, инсульт, острая абдоминальная патология и др.);
 - пропуск или самовольная отмена инсулина, ошибки в дозировании инсулина и технике инъекций, неисправность инсулиновых шприц-ручек или дозаторов;
 - невыполнение правил самостоятельного повышения дозы инсулина при интеркуррентных заболеваниях или дополнительном приеме углеводов;

- недостаточный контроль и самостоятельный контроль уровня гликемии;
- хирургические вмешательства и травмы;
- беременность;
- манифестация СД, особенно 1-го типа;
- врачебные ошибки: несвоевременное назначение инсулина при СД 2-го типа, неадекватная коррекция его дозы;
- продолжительная терапия стероидами, диуретиками в больших дозах, атипичными нейролептиками.

Патогенез

Инсулиновая недостаточность ведет:

- к гипергликемии вследствие снижения поглощения глюкозы печенью, мышцами и жировой тканью, усилению гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, повышению концентрации контрин-сулярных гормонов;
- распаду собственных белков организма на аминокислоты, которые включаются в глюконеогенез;
- распаду триглицеридов в собственных жировых депо с образованием свободных жирных кислот;
- кетозу - неполному окислению избытка свободных жирных кислот в печени с образованием кетоновых тел (ацетона, ацетоуксус-ной и β-оксимасляной кислот). Ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты диссоциируют с образованием H⁺ - возникает МА.

Гипергликемия ведет к глюкозурии, осмотическому диурезу и резко выраженной дегидратации; последняя усиливается при рвоте. Суммарный дефицит воды - 5-12 л, или 100 мл/кг. Развивается гиповолемическая недостаточность кровообращения с гипоперфузи-ей и тканевой гипоксией, включая ишемию почек. Ацидоз ухудшает сократимость миокарда, вызывает периферическую вазодилатацию, усиливая артериальную гипотонию, повышает риск желудочковых аритмий. Нарушение сознания развивается параллельно гипергликемии, дегидратации, гипоксии и тяжелому ацидозу ЦНС.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Концентрация K⁺ до начала лечения чаще нормальная или повышенная, однако в клетках существует дефицит K⁺.

Средний дефицит электролитов: K⁺ - 3-5, Na⁺ - 7-10, хлоридов - 3-5, Ca²⁺ - 1-2, фосфатов - 5-7, Mg²⁺ - 1-2 мэкв/кг.

Клиническая картина

Диабетический кетоацидоз развивается в течение нескольких дней, реже в течение суток с усилением симптомов дегидратации (полиурии, жажды, слабости и снижения работоспособности), анорексией, снижением массы тела. Затем присоединяются симптомы кетоза и ацидоза (тошнота, рвота, боли в животе, головные боли, раздражительность), дыхания Куссмауля, нарушения сознания различной степени.

Диагностика

Анамнез

Поиск пусковых факторов диабетического кетоацидоза, особенно интеркуррентных заболеваний и погрешностей инсулинотерапии.

Физикальное обследование

Признаки обезвоживания и гиповолемии: сухость кожи и слизистых оболочек, снижение тургора кожи и глазных яблок, тонуса мышц, артериальная гипотония, тахикардия. Запах ацетона в выдыхаемом воздухе, при выраженном ацидозе - частое, глубокое и шумное дыхание (дыхание Куссмауля). Примерно у половины больных развивается так называемый диабетический псевдоперитонит: боли в животе, напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение перистальтики; при абдоминальном обследовании возможен шум плеска (острый парез желудка вследствие гипокалиемии). Симптомы ложного острого живота вызваны действием кетоновых тел на ЖКТ и дегидратацией брюшины. Гипокалиемия чаще проявляется после начала лечения (возникают нарушения сердечного ритма, судороги в мышцах, парез перистальтики). Температура тела может быть повышенной, нормальной или сниженной, что не исключает инфекции. Нарушение сознания развивается постепенно: сонливость, оглушенность, сопор (прекома) и кома со снижением или выпадением рефлексов, коллапсом, олигоанурией.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Лабораторные исследования

На догоспитальном этапе или в приемном отделении - экспресс-анализ уровня гликемии и ацетонурии (по тест-полоскам).

В ОРИТ.

- Экспресс-анализ гликемии - 1 раз в час до снижения гликемии не более 13 ммоль/л, затем 1 раз в 3 ч, желательно проводить стандартным лабораторным методом, поскольку некоторые глюкоме-тры не определяют гликемию более 25 ммоль/л, что затрудняет расчет осмолярности и скорректированного Na⁺.
- Анализ мочи на ацетон, по возможности на кетоновые тела в сыворотке или β-гидроксibuтират в капиллярной крови - 2 раза в сутки в течение первых 2 дней, затем 1 раз в сутки (повышение до 4-12 ммоль/л).
- Общий анализ крови и мочи - исходно, затем 1 раз в двое суток.
- Электролиты в крови - Na⁺, K⁺ минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 ч до разрешения диабетического кето-ацидоза. При сверхвысокой гипергликемии рассчитывают скорректированный Na⁺:

измеренный Na⁺ + 1,6 × (глюкоза - 5,5) / 5,5.

- Фосфор - только при состоянии недостаточного питания и у страдающих хроническим алкоголизмом.

- Обязателен расчет эффективной осмолярности:

2 × [Na⁺ (мэкв/л) + K⁺ (мэкв/л) + глюкоза (ммоль/л)].

◊ Норма - 285-295 мосмоль/л.

- Остаточный азот, мочеви-ну, креатинин в сыворотке, хлориды, бикарбонат, желательно лактат измеряют исходно, затем 1 раз в трое суток, при необходимости чаще.

• Анализ газового состава и pH крови (можно венозной): 1-2 раза в сутки до нормализации кислотно-основного состояния. Расчет анионной разницы: (Na⁺) - (Cl⁻ + HCO₃⁻) (мэкв/л). Характерен декомпенсированный МА. Типы МА при диабетическом кето-ацидозе: ацидоз с большой анионной разницей (46%), смешанный ацидоз с анионной разницей + гиперхлоремический (43%), только гиперхлоремический МА (11%). Редко - нормальный или повышенный pH при поступлении (зависит от степени дыхательной компенсации и наличия метаболического алкалоза при частой рвоте или применении диуретиков).

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет
Инструментальные исследования

- Почасовой контроль диуреза, лучше по катетеру; контроль центрального венозного давления, АД, пульса и температуры тела каждые 2 ч; мониторинг ЭКГ (или регистрация ЭКГ не реже 1 раза в сутки); пульсоксиметрия.
- Исследования, необходимые для обнаружения пусковых факторов диабетического кетоацидоза: рентгенография легких, бактериологическое исследование крови, мочи или других биологических материалов при необходимости.

Дифференциальная диагностика

Проводят:

- с гиперосмолярным гипергликемическим состоянием (расчет осмолярности, анионная разница);
- «голодным» кетозом (отсутствие гипергликемии и ацидоза);
- метаболическим ацидозом с большой анионной разницей (лак-тат-ацидоз, отравление салицилатами, метанолом, этиловым спиртом, паральдегидом);
- алкогольным кетоацидозом. У больных СД возникает при злоупотреблении алкоголем на фоне недостаточного приема углеводов, гепатоза, рвоты. Характерна гликемия менее 16 ммоль/л, возможны ложноотрицательная реакция мочи на ацетон, гипо-калиемия (с самого начала), гипокальциемия и гипомагниемия.

Если есть кома уже при поступлении, проводят поиск дополнительных причин нарушения сознания (острое нарушение мозгового кровообращения, травмы головы, лекарственная интоксикация и т.д.).

При оценке лабораторных показателей при диабетическом кето-ацидозе важно учитывать:

- частое развитие стрессового лейкоцитоза (менее 15 тыс.), который не всегда указывает на инфекцию. Признак инфекции - количество лейкоцитов более 15 тыс.;
- повышение концентрации креатинина в крови; протеинурия и эритроцитурия, возможные олиго- и анурия могут быть признаками гиповолемии и гипоперфузии почек и за 23 дня нормализуются на фоне регидратации. Если нормализации нет, необходима дифференциальная диагностика с почечной недостаточностью другого генеза;

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

- транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы как следствие протеолиза и субклинического рабдомиолиза при дефиците инсулина; для исключения инфаркта миокарда следует определить концентрацию тропонина и креатинфосфокиназы (МВ-фракции);
- умеренное повышение содержания амилазы без панкреатита, что в сочетании с картиной ложного острого живота является вероятным источником диагностической ошибки.

Лечение

Цели

Устранение дефицита инсулина, снижение гипергликемии, реги-дратация, коррекция электролитных нарушений и ацидоза, лечение заболеваний, которые могли служить пусковыми факторами диабетического кетоацидоза.

Немедикаментозное лечение

На догоспитальном этапе - обеспечение проходимости дыхательных путей, при необходимости - мероприятия по улучшению функции внешнего дыхания.

В ОРИТ: при рО₂ менее 80 мм рт.ст. - кислород, при нарушении сознания или рвоте - постоянная аспирация через назогастральный зонд.

Медикаментозное лечение

На догоспитальном этапе - инфузия 0,9% раствора натрия хлорида. **Инсулиноterapia** (применяют режим малых доз).

- Внутривенная.

◊ Вариант 1. Начальная доза ИКД - 0,1-0,15 ЕД/кг внутривенно болюсно медленно, затем непрерывная инфузия через инфузо-мат по 0,1 ЕД/кг в час. Если непрерывную внутривенную инфу-зию инсулина начинают сразу после поступления больного, то болюсная доза необязательна, но начальная скорость инфузии при этом должна составлять 0,1-0,14 ЕД/кг массы тела в час. Детям болюсная доза не вводится, внутривенная инфузия про-водится со скоростью 0,05-0,1 ЕД/кг. Инфузионная смесь: 50 ЕД ИКД + 2 мл 20% раствора альбумина человека (Альбумина*) или 1 мл крови пациента, объем доводят до 50 мл 0,9% раствором натрия хлорида. Белок (альбумин или кровь) добавляют для предотвращения сорбции инсулина в системе. ◊ Вариант 2. Если инфузомата нет, раствор с концентрацией ИКД 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл вводят внутривенно капельно через обычную инфузионную систему. Для предотвращения сорбции инсулина также необходимо добавлять в раствор белок (4 мл 20% альбумина человека или 2 мл крови пациента на каждые 100 мл) или предварительно промывать систему 20-50 мл инсулиновой смеси. Недостатки: при коррекции малых доз ИКД по количеству капель или миллилитрам смеси необходимо постоянное присутствие персонала; малые дозы трудно отмерить из-за слишком большой шкалы деления инфузи-онной емкости; без применения белка сорбция полностью не устраняется.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

◊ Вариант 3. Удобнее всего при отсутствии инфузомата вводить ИКД внутривенно 1 раз в час шприцем в инфузионную систему. В инсулиновый шприц набирают ИКД в дозе 0,1 ЕД/кг и доводят объем до 1 мл 0,9% раствором натрия хлорида, что позволяет ввести инсулин очень медленно (за 2-3 мин). Длительность фармакологического эффекта ИКД - до 60 мин, что делает возможным болюсное введение 1 раз в час. Преимущества: полностью устраняется проблема сорбции инсулина; возможны точный учет и коррекция введенной дозы; меньшая занятость персонала, чем в варианте 2.

- Внутримышечная.

◊ Нагрузочная доза - 0,4 ЕД/кг (половина внутривенно, половина внутримышечно), затем внутримышечно по 5-10 ЕД/ч. Обязательное условие для внутримышечной инсулиноте-рапии - адекватная гидратация и отсутствие гиповолемии. Недостатки: проблемы с всасыванием внутримышечно введенного ИКД при нарушении микроциркуляции (коллапсе, преко-ме и коме); малая длина иглы инсулинового шприца затрудняет внутримышечную инъекцию; 24 внутримышечные инъекции в сутки дискомфортны для пациента. Внутримышечное введение проводят, когда внутривенный доступ невозможен, на начальных стадиях диабетического кетоацидоза, при отсутствии нарушений гемодинамики, нахождении пациента не в ОРИТ. Если через 2 ч после начала внутримышечной инсулинотерапии гликемия не снижается, необходимо переходить на внутривенное введение.

Скорость снижения гликемии должна быть не более 5 ммоль/л в час (опасность обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и отека мозга), в первые сутки следует снижать до концентрации не менее 13-15 ммоль/л.

Коррекция дозы инсулина: если в первые 2-3 ч уровень гликемии не снижается, то следующую дозу ИКД удваивают (0,2

ЕД/кг) и проверяют адекватность гидратации. При скорости снижения гликемии около 4 ммоль/л в час следующую дозу уменьшают вдвое (то же после снижения гликемии до 15 ммоль/л), при скорости снижения более 5 ммоль/л следующую дозу ИКД пропускают, продолжая контролировать уровень гликемии.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Перевод на подкожную инсулинотерапию - после улучшения состояния, при стабильном АД, гликемии не более 11-12 ммоль/л и рН более 7,3. ИКД вводят дробно по 10-14 ЕД каждые 4 ч (лучше сразу в сочетании с инсулином продленного действия по 10-12 ЕД 2 раза в сутки); внутривенное введение продолжают еще в течение 1-2 ч после первой подкожной инъекции.

Регидратация. В первые сутки восполняют не менее половины дефицита жидкости. При концентрации скорректированного Na^+ менее 145 ммоль/л регидратацию проводят 0,9% раствором натрия хлорида, при Na^+ не менее 150 ммоль/л - 0,45% раствором натрия хлорида (гипотоническим). Скорость регидратации с помощью 0,9% раствора натрия хлорида составляет 1,0-1,5 л (или 15-20 мл/кг массы тела) в первый час, далее по 250-500 мл/ч. Скорость регидратации корректируется в зависимости от гидратации, диуреза и центрального венозного давления (ЦВД): при ЦВД менее 4 см вод.ст. вводится 1 л жидкости в час, при ЦВД от 5 до 12 см вод.ст. - 0,5 л/ч, выше 12 см вод.ст. - 250-300 мл/ч. Общий объем инфузии в первые 12 ч терапии - не более 10% массы тела. Суммарная продолжительность регидратации у взрослых - около 48 ч. Если регидратацию при диабетическом кетоацидозе начинают с 0,45% раствора натрия хлорида (в редких случаях истинной гипернатриемии), скорость инфузии меньше - около 4-14 мл/кг в час. Инфузия коллоидных растворов показана только при гиповолемии-ческом шоке (систолическое АД стойко менее 80 мм рт.ст. или центральное венозное давление менее 4 см вод.ст.).

Скорость регидратации у детей - 10-20 мл/кг, при гиповолемии-ческом шоке - 30 мл/кг, но не более 50 мл/кг в первые 4 ч терапии. Регидратацию следует начинать не менее чем за 1-2 ч до внутривенного введения инсулина. При гликемии не более 13 ммоль/л - инфузия 5-10% раствора декстрозы (плюс 3-4 ЕД ИКД на каждые 20 г декстрозы) для профилактики гипогликемии и поддержания осмолярности, если больной не может принимать пищу.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Коррекция электролитных нарушений. На фоне инсулинотерапии, регидратации, снижения гликемии и уменьшения ацидоза K^+ в больших количествах поступает в клетку и продолжает выводиться с мочой, что повышает риск гипокалиемии, особенно через 3-4 ч от начала терапии (целевое значение - 4-5 ммоль/л). При исходной, лабораторно подтвержденной гипокалиемии начинают с введения калия (даже при олиго- и анурии), а инсулин назначают только при K^+ более 3,3 ммоль/л. При K^+ менее 5,5 ммоль/л (при отсутствии анурии) с самого начала инсулинотерапии внутривенно непрерывно вводят калия хлорид в дозе не более 3 г в первый час, затем по 1,5-2,25 г в час. Если концентрация калия неизвестна, введение K^+ начинают не позднее чем через 2 ч от начала инсулинотерапии в дозе около 1,5 г/ч под контролем диуреза и ЭКГ. Максимальная суточная доза - не более 15-20 г калия. Противопоказание к введению - K^+ более 6 ммоль/л.

Во избежание перегрузки хлоридами треть дозы калия вводят в виде фосфатов или ацетата.

Рутинное возмещение фосфатов не показано (только при концентрации фосфатов менее 0,35 ммоль/л). Коррекция Mg^{2+} в стандарт ведения не входит и остается на усмотрение врача (не более 10 мл 20% раствора однократно или 80 мл/сут); проводят с осторожностью при почечной недостаточности.

Коррекция ацидоза. Этиологическое лечение МА при СД - инсулинотерапия, которая, подавляя липолиз и кетогенез, устраняет ацидоз. Регидратация способствует коррекции рН благодаря нормализации гемодинамики. Отрицательные эффекты щелочей: гипокали-емия, внутриклеточный ацидоз (хотя рН крови может повышаться), гипокальциемия, замедление купирования кетоза, нарушение диссоциации оксигемоглобина и гипоксия, парадоксальный ацидоз ликвора и отек мозга.

Раздел III. Клинические рекомендации Глава 9. Сахарный диабет

Натрия гидрокарбонат можно вводить только при рН крови не более 6,9 и особенно при угрожающей жизни гиперкалиемии, всегда под контролем кислотно-основного состояния, газового состава крови, содержания K^+ , Na^+ . При рН менее 6,9 вводят 4 г натрия гидрокарбоната (200 мл 2% раствора внутривенно медленно за 1 ч), при более низком рН вводят 8 г натрия гидрокарбоната (400 мл 2% раствора за 2 ч). Риск введения щелочей без определения рН превышает потенциальную пользу.

Неспецифические мероприятия

- При гипертермии или другом подозрении на инфекционный процесс - немедленное назначение антибиотиков широкого спектра действия, не дожидаясь верификации инфекции.
- Гепаринопрофилактика тромбоза целесообразна, если у больного нет заболеваний, повышающих вероятность кровотечения, и крайне желательна у больных высоким риском по тромбозам глубоких вен, больных старческого возраста, при глубокой коме и при осмолярности более 380 мосмоль/л.

Критерии разрешения диабетического кетоацидоза - гликемия менее 11 ммоль/л и как минимум два из трех показателей кислотно-основного состояния: бикарбонат не менее 18 мэкв/л, венозный рН не менее 7,3 и анионная разница не более 12 мэкв/л. Небольшая ацетонурия может некоторое время сохраняться.

Пероральное питание начинают после восстановления сознания, глотания, при отсутствии тошноты и рвоты, с достаточным количеством углеводов и умеренным - белка, с дополнительным подкожным введением ИКД на прием пищи. Через 1-2 сут после начала питания можно переходить на обычную эукалорийную пищу.

Информация для пациента

Диабетический кетоацидоз - угрожающее жизни состояние с высоким содержанием глюкозы в крови и появлением ацетона в моче, обезвоживанием и интоксикацией. Чаще он возникает на фоне других заболеваний, а также при недостаточной инсулинотерапии. Следует регулярно самостоятельно определять уровень сахара в крови, а при его резком повышении или в любых случаях повышения температуры тела, тошноты или рвоты - исследовать мочу на ацетон. При появлении ацетона в моче, увеличении объема мочи, усилении жажды, при тошноте и рвоте необходимо немедленно обратиться к врачу, увеличить объем выпиваемой жидкости до 3-5 л в сутки и в случае приема инсулина увеличить его суточную дозу как минимум на 25% преимущественно за счет ИКД.

Глава 10. Ожирение

Н.В. Мазурина

Синонимы

Первичное ожирение, экзогенно-конституциональное ожирение, алиментарное ожирение.

Определение
Ожирение - хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани в организме: более 10-15% массы тела у мужчин, более 20-25% массы тела у женщин.

- Коды по МКБ-10**
- E66. Ожирение.
 - ◊ E66.0. Ожирение, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.
 - ◊ E66.2. Крайняя степень ожирения, сопровождаемая альвеолярной гиповентиляцией.
 - ◊ E66.8. Другие формы ожирения.
 - ◊ E66.9. Ожирение неуточненное.

Эпидемиология
В странах Западной Европы распространенность ожирения у мужчин составляет 20%, у женщин - 25%; у 55% населения ИМТ более 25 кг/м². В России, по данным Министерства здравоохранения (2009), заболеваемость ожирением составила 789,3 на 100 тыс. человек, в среднем 30% лиц трудоспособного возраста имеют ожирение. В США 68% населения имеют избыточную массу тела, в том числе у 36% зарегистрировано ожирение, у 6,3% - морбидное ожирение.

Классификация
Этиопатогенетическая классификация ожирения

- Экзогенно-конституциональное ожирение (первичное, алиментарно-конституциональное).
- Симптоматическое (вторичное) ожирение.

Сочетание абдоминального ожирения (окружность талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин) с нарушениями углеводного обмена, дислипидемией и/или АГ, то есть совокупность факторов риска развития СД и сердечно-сосудистых заболеваний, принято обозначать термином «метаболический синдром».

Этиология
Первичное ожирение развивается вследствие энергетического дисбаланса между поступлением и расходом энергии при определенной генетической предрасположенности. Причинами ожирения в первую очередь служат низкий уровень физической активности пациента и его неправильное питание, характеризующееся избыточным потреблением высококалорийных продуктов с преобладанием в рационе жиров и нарушенным суточным ритмом приема пищи. В целом образ жизни и стиль питания больного определяют развитие ожирения.

Глава 10. Ожирение

Диагностика
Для диагностики избыточной массы тела, диагностики ожирения и оценки его степени рекомендуется определение ИМТ (см. табл. 10.1).

Для диагностики абдоминального (висцерального) ожирения рекомендуется измерение окружности талии: окружность талии не менее 94 см у мужчин и не менее 80 см у женщин является диагностическим критерием абдоминального ожирения.

Дальнейшее обследование пациента будет направлено на исключение вторичных форм ожирения и выявление ассоциированных с ожирением заболеваний.

Анамнез
При сборе анамнеза заболевания необходимо обратить внимание на длительность ожирения, максимальную/минимальную массу тела после 18 лет, предшествующее лечение, наследственность (ожирение, АГ, ИБС, СД 2-го типа), наличие сопутствующих заболеваний, пищевые привычки, режим питания, энергетическую ценность суточного рациона, процент жиров в суточном рационе, нарушения пищевого поведения.

Физикальное обследование
Физикальный осмотр предусматривает измерение антропометрических параметров: массы тела, роста, окружности талии, оценку распределения жировой ткани. При осмотре кожного покрова следует обратить внимание на наличие стрий, участков гиперпигментации кожи, оволосение.

Лабораторные исследования
Лабораторная диагностика необходима для определения состояния липидного, углеводного обмена, функционального состояния печени и дифференциальной диагностики первичного и вторичного ожирения.

Таблица 10.1. Классификация ожирения по индексу массы тела (ВОЗ, 1997)

Степень ожирения	ИМТ	Риск сопутствующих заболеваний
Избыточная масса тела	25-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени (морбидное)	>40	Крайне высокий

Таблица 10.2. Классификация ожирения по стадиям с учетом коморбидных заболеваний (ААСЕ, 2014)

Диагноз	Антропометрические данные	Клинические данные
Избыточная масса тела	ИМТ 225,0-29,9 кг/м ²	Нет осложнений, связанных с ожирением
Ожирение:	ИМТ 230 кг/м ²	Нет осложнений, связанных с ожирением
• I стадии;	ИМТ 225 кг/м ²	Имеется одно или несколько осложнений средней тяжести, связанных с ожирением
• II стадии	ИМТ 225 кг/м ²	Имеется одно или несколько тяжелых осложнений, связанных с ожирением

ния. У всех больных проводят биохимическое исследование крови с определением общего холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов, глюкозы, АЛТ, АСТ, γ-глутамилтрансферазы, мочевой кислоты. При повышении уровня глюкозы натощак более 5,6 ммоль/л, отягощенном семейном анамнезе по СД, косвенных признаках инсулинорезистентности (acantosis nigritans, гирсутизм, абдоминальный тип ожирения и т.д.) показано проведение стандартного ПГТТ.

Глава 10. Ожирение

Обязательные гормональные исследования, проводимые для исключения эндокринных причин ожирения, включают определение уровня ТТГ, пролактина и исключение синдрома гиперкортицизма. При исходно низком уровне

тестостерона у мужчин проводят пробы с кломифеном (Клостилбегитом* в дозе 50 мг 1 раз в день в течение 10 дней, на 11-й день повторное определение уровня ЛГ, тестостерона) для исключения первичного/вторичного гипогонадизма (табл. 10.3). При морбидном ожирении рекомендуется определение уровня общего и ионизированного кальция, а также уровня 25(ОН) D и ПТГ крови для диагностики дефицита витамина D и исключения ВГПТ.

Инструментальные исследования

Обязательным является проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭКГ.

По показаниям: УЗИ ЩЖ, надпочечников, МРТ/КТ надпочечников, гипофиза. Наличие ассоциированных с ожирением заболеваний требует консультации кардиолога, гастроэнтеролога, гинеколога, андролога, сомнолога, окулиста.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика эндокринопатий у больных ожирением представлена в табл. 10.3.

Таблица 10.3. Дифференциальная диагностика эндокринопатий у больных ожирением

Жалобы больного	Осмотр больного	Эндокринопатии	Лабораторная диагностика
Общая слабость, вялость, сонливость, зябкость, отеки, одышка при нагрузке, нарушение половой функции	Одутловатое лицо, утолщенный язык с отпечатками зубов, брадикардия, глухие тоны сердца, запоры	Первичный гипотиреоз	ТТГ
Перераспределение подкожно-жировой клетчатки, покраснение лица, бордовые стрии, повышение АД, мышечная слабость, нарушение половой функции, головные боли, подавленное настроение	Андроидное распределение жира, матро-низм, гиперпигментация естественных складок кожи, бордовые стрии, гнойничковые/ грибковые поражения кожи, стойкое повышение АД	Синдром гипер-кортицизма	Экскреция кортизола с суточной мочой, ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, определение уровня кортизола в слюне
Нарушение менструального цикла, аменорея, выделения из сосков у женщин, снижение потенции, либидо, бесплодие, гинекомастия	Галакторея	Синдром гипер-пролактинемии	Пролактин, биологически активный пролактин

Окончание табл. 10.3

Жалобы больного	Осмотр больного	Эндокринопатии	Лабораторная диагностика
Снижение половой функции, бесплодие, увеличение грудных желез, снижение мышечной массы у мужчин	Евнухоидный тип телосложения, снижение тур-гора кожи, дряблость мышц, гинекомастия, недоразвитие наружных половых органов	Синдром гипогонадизма (первичный/вторичный)	Тестостерон, ЛГ, ФСГ, эстрадиол, секс-стероидсвязывающий глобулин, проба с кломифеном
Нарушение менструального цикла, аменорея, избыточный рост волос на теле у женщин	Андроидный тип телосложения, гирсутизм, вирилизация	Синдром гипер-андрогении	ЛГ, ФСГ, секс-стероидсвязывающий глобулин, тестостерон, 17-ОР, деги-дрозепиандростерон-сульфат

Примеры формулировки диагноза

- Ожирение I степени. Нарушенная толерантность к глюкозе. АГ I степени, риск 3.
- Морбидное ожирение. Нарушенная гликемия натощак. Неалкогольная жировая болезнь печени. ВГПТ на фоне дефицита витамина D. Синдром обструктивного ночного апноэ.

Лечение

В основе современного подхода к терапии ожирения лежит признание хронического характера заболевания, то есть невозможности его полного излечения и, следовательно, необходимости долгосрочного лечения. В настоящее время оптимальным считают постепенное умеренное снижение массы тела (не более чем на 0,5-1,0 кг в неделю), направленное не столько на улучшение антропометрических показателей, сколько на компенсацию сопутствующих метаболических и гормональных нарушений. Клинически значимым считают 5% снижение массы тела от исходной, причем успешным можно считать только такое лечение, которое приводит к улучшению здоровья пациента в целом. Целевые значения показателей метаболизма: АД менее 130/85 мм рт.ст., гликемия натощак в плазме менее 5,6 ммоль/л, три-глицериды менее 1,7 ммоль/л, холестерин ЛПВП более 1,03 ммоль/л у мужчин и более 1,29 ммоль/л у женщин, общий холестерин менее 5,2 ммоль/л.

Глава 10. Ожирение

Весь период лечения делят на два этапа: снижение (3-6 мес) и стабилизацию (6-12 мес) массы тела. Именно такая тактика ведения больных ожирением позволяет избежать рецидива сброшенной массы тела. Определяющими в выборе лечения являются степень выраженности ожирения, наличие у пациентов метаболических нарушений и хронических, ассоциированных с ожирением уже имеющихся заболеваний.

Показания к госпитализации

Госпитализация показана для подбора или коррекции терапии коморбидных заболеваний, для проведения хирургического лечения ожирения.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение ожирения включает диетотерапию, аэробные физические нагрузки и поведенческую терапию (см. «Диетотерапия»).

В настоящее время широкое распространение получила рекомендуемая ВОЗ система питания со сниженной калорийностью и ограничением жира до 25-30% общей калорийности рациона. Расчет калорийности для каждого пациента проводят индивидуально по специальным формулам с учетом пола, возраста и уровня физической активности.

Физиологическая суточная потребность в энергии (ккал):

- для женщин:
 - ◊ 18-30 лет:
(0,0621 × массу тела, кг + 2,0357) × 240;
 - ◊ 31-60 лет:
(0,0342 × массу тела, кг + 3,5377) × 240;
 - ◊ старше 60 лет:
(0,0377 × массу тела, кг + 2,7546) × 240;
- для мужчин:
 - ◊ 18-30 лет:
(0,0630 × массу тела, кг + 2,8957) × 240;
 - ◊ 31-60 лет:
(0,0484 × массу тела, кг + 3,6534) × 240;
 - ◊ старше 60 лет:
(0,0491 × массу тела, кг + 2,4587) × 240.

При низком уровне физической активности полученный результат умножить на коэффициент 1, умеренном - на 1,3, высоком - на 1,5. Для снижения массы тела полученную величину следует уменьшить на 20%. В случае исходного потребления больным 3000 ккал и более в сутки калорийность рациона питания снижают постепенно на 300-500 ккал в неделю до достижения рассчитанной индивидуаль-

Глава 10. Ожирение
ной нормы калорий. Не рекомендуется сокращение калорийности суточного рациона у женщин ниже 1200 ккал, а у мужчин - ниже 1500 ккал в сутки.
Рекомендован дробный прием пищи: обязательно завтракать, промежутки между едой - не более 4 ч, последний прием пищи - за 3-4 ч до сна.

Поведенческая терапия. Терапевтическое обучение проводят по структурированной программе для больных ожирением индивидуально или в группах. При выраженных расстройствах питания и других психопатологических нарушениях рекомендована индивидуальная консультация психолога/психотерапевта.
Физические нагрузки. Обязательной составляющей терапии служит увеличение физической активности: сочетание аэробных и умеренно силовых нагрузок. Всем пациентам рекомендуют ходьбу в аэробном режиме не менее 300 мин в неделю.

Медикаментозное лечение
Фармакологические препараты для лечения ожирения назначают пациентам с ИМТ более 27 кг/м² при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний и всем больным с ИМТ больше 30 кг/м² при низкой эффективности немедикаментозного лечения. ЛС, снижающие массу тела, не назначают детям, беременным и в период лактации, больным старше 65 лет. В настоящее время для фармакотерапии ожирения в России разрешены орлистат (ингибитор кишечной липазы), сибутрамин (препарат центрального действия, ингибирующий обратный захват моноаминов) и лираглутид (аналог ГПП-1) (см. «Препараты, снижающие массу тела»).

Хирургическое лечение
Хирургическое лечение показано больным с морбидным ожирением (ИМТ более 40 или ИМТ более 35 при наличии коморбид-ных заболеваний) при неэффективности консервативных методов лечения. Применяют следующие виды хирургических вмешательств: рестриктивные операции, связанные с уменьшением объема желудочного резервуара (регулируемое бандажирование желудка, продольная резекция желудка), и шунтирующие операции (желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование). Выбор оперативного вмешательства зависит от выраженности ожирения, сопутствующих заболеваний и пищевого поведения. В течение первого года после хирургического вмешательства избыточная масса тела уменьшается на 50-70% исходной, причем наиболее интенсивно в первые 6 мес. В дальнейшем наступает стабилизация массы тела. Корректирующие операции (абдоминопластика, липосакция) возможны лишь после стабилизации массы тела.

Глава 10. Ожирение
Дальнейшее ведение
Динамическое наблюдение после проведенного курса терапии проводят на протяжении всей жизни пациента. Рекомендуют не менее двух визитов пациента в год при постоянном самоконтроле.
Для коррекции дефицита микро- и макронутриентов пациентам после бариатрических операций необходим постоянный прием витаминов и минералов под контролем клинических и биохимических показателей. Объем и частота мониторинга клинических и биохимических показателей после хирургического лечения ожирения определяются видом бариатрического вмешательства.

Глава 11. Нервная анорексия
Е.Г. Старостина
Синоним
Anorexia nervosa.

Определение
Нервная анорексия - психическое расстройство из группы расстройств приема пищи, характеризующееся неприятием пациентом своего телесного образа и проявляющееся преднамеренным снижением массы тела, вызываемым и поддерживаемым самим пациентом с помощью ограничений в приеме пищи, создания препятствий для ее усвоения или стимулирования метаболизма.
Эндокринолог (или гинеколог-эндокринолог) в большинстве случаев является первым врачом, к которому обращаются больные нервной анорексией в связи с аменореей и другими гормональными нарушениями.

- Коды по МКБ-10**
- F50.0. Нервная анорексия.
 - F50.1. Атипичная нервная анорексия.

Эпидемиология
Заболеваемость нервной анорексией - около 8 на 100 тыс. населения в год. Распространенность данного заболевания в популяции оставляет 0,3-0,5% (до 1,2% среди женщин и 0,2% среди мужчин).

Профилактика

Эффективных мер нет. Необходимо не допускать хронического психического стресса, в первую очередь, в ближайшем окружении. Родителям рекомендуется воздерживаться от критических замечаний в отношении массы тела или формы частей тела подростка.

Скрининг

Не проводится. Нервную анорексию следует подозревать у любых пациентов с выраженным дефицитом массы тела в сочетании с нарушением менструального цикла или другими эндокринными нарушениями.

Классификация

Нервная анорексия подразделяется:

- на самостоятельное (первичное) заболевание;
- синдром при шизофрении и расстройствах шизофренического круга;
- рестриктивного типа (только с ограничением приема пищи или с небольшими элементами элиминирующего поведения);
- булимического типа (с эпизодами неконтролируемого переедания и выраженным элиминирующим поведением).

Глава 11. Нервная анорексия

Этиология

Этиология нервной анорексии, как и большинства психических расстройств, не установлена. Наследуемость - 56-84%, однако ее закономерности не изучены. Возможными пусковыми факторами, реализующими дефицит дофамина, мускариновых, меланиновых, кортикотропин-рилизинговых и эндоканнабиноидных рецепторов в ЦНС, являются пубертатные гормональные изменения и социальный стресс.

Патогенез

Психическое расстройство ведет к стойкому и длительному ограничению приема пищи с развитием недостаточности питания разной степени тяжести, типичных для голодания вторичных метаболических изменений и нарушений функций организма, в первую очередь, эндокринных.

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось: гипогонадотроп-ный гипогонадизм с аменореей (чаще вторичной, реже первичной). Нарушение секреции гонадотропинов и аменорея могут развиваться на фоне снижения массы тела всего на 10-15% исходно нормальной, особенно при резком ограничении потребления жира. Отмечается потеря положительной обратной связи, когда низкие уровни эстрогенов не стимулируют секрецию гонадотропинов. Чувствительность гипофиза и яичников к введению экзогенных гонадотропинов сохраняется. Резкое уменьшение объема жировой ткани ведет к снижению образования в ней эстрогенов вне яичников. После восстановления массы тела дефицит гонадотропинов потенциально обратим.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось: синдром низкого Т₃ и низконормальные значения Т₄ из-за замедления периферической конверсии. Уровни ТТГ нормальные или слегка снижены, возможно, в связи с нарушением гипоталамической секреции тироксинсвязывающего глобулина. После восстановления статуса питания все эти изменения полностью обратимы.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось: типичное для стресса усиление секреции кортикотропин-рилизинг-гормона, повышение уровня АКТГ, кортизола и катехоламинов. Циркадный ритм секреции кортизола не нарушен. В пробе с 1 мг дексаметазона секреция кортизола обычно не подавляется. Сокращение объема жировой ткани сопровождается аномалиями рецепторов к глюкокортикоидам и резистентностью к кортизолу, что объясняет отсутствие клинических симптомов Кушинга у больных нервной анорексией. Гиперактивация оси «гипоталамус-гипофиз-надпочечники» обратима после восстановления массы тела.

Глава 11. Нервная анорексия

СТГ и ИФР-1: резистентность к СТГ с повышением базаль-ной и стимулированной секреции СТГ и снижением уровня ИФР-1. Резистентность к СТГ, кортизолу, дефицит эстрогенов и тиреоидных гормонов сопровождаются нарушением роста подростков с нервной анорексией.

Костный метаболизм: низкий уровень обмена со снижением костной резорбции и костеобразования. Остеопения обнаруживается более чем у 50% подростков и 90% женщин с нервной анорексией, остеопороз - у 25 и 38% соответственно. Трабекулярная костная ткань поражается больше, чем кортикальная, но лучше восстанавливается после нормализации питания. После восстановления статуса питания МКП может увеличиться, но часто не нормализуется. Остеопения может сохраняться до 10 лет, а риск переломов - в течение многих лет после выявления и лечения нервной анорексии.

Обмен питательных веществ и синдром восстановления питания: как правило, голодание приводит к низким уровням глукемии и инсулина и повышению уровней глюкогона. Дефицит витамина D нетипичен для нервной анорексии; может наблюдаться дефицит других витаминов, требующий медикаментозной коррекции.

Синдром восстановления питания - тяжелое осложнение, развивающееся при попытке слишком быстро восполнить пищевой дефицит. Выражается в задержке натрия и жидкости с увеличением объема циркулирующей крови и развитием сердечной недостаточности; типичны гипокалиемия, гипомagneмия и гипофосфатемия с развитием аритмий, дыхательной недостаточности, резкой мышечной слабости и энцефалопатии.

Клиническая картина

Большинство пациентов с нервной анорексией упорно диссимилируют свое состояние. Признание самого пациента в резком ограничении приема пищи или в какой-либо из форм «очищающего» поведения не является обязательным для постановки диагноза нервной анорексии. Для обнаружения описанного выше пищевого и элиминирующего поведения необходимо внимательно негласное наблюдение за пациентом со стороны членов семьи, медицинского персонала

Глава 11. Нервная анорексия

или соседей по палате. Пациенты не принимают пищу в присутствии других людей или, приняв пищу в присутствии других (например, в условиях стационара), после еды идут в ванную комнату или туалет либо на некоторое время исчезают из поля зрения. Отказ от еды пациенты объясняют причинами, не связанными с массой тела, такими как нарушения пищеварения, отсутствие голода, плохое самочувствие после еды, якобы имеющиеся пищевая аллергия, запоры, метеоризм, подозрение на диабет. На разоблачение дают бурные эмоциональные реакции, возможны демонстративное самоповреждающее поведение и суициды.

Характерные особенности психического состояния и личности больных нервной анорексией:

- когнитивная сфера: сверхценные и навязчивые мысли, перфек-ционизм, своеобразие оценок самого себя, отсутствие критики к своему поведению и серьезности ситуации;

- сфера влечений: аномалии инстинктивных и психосоциальных потребностей, например, в пище, контроле (высокая потребность контролировать окружающих и себя), замкнутость, недоверчивость, подавление агрессии и сексуальных побуждений и их трансформация в аутоагрессию;
 - эмоциональная сфера: лабильность, тревога, депрессия, недовольство, угрюмость, протестное поведение.
- Указанные нарушения в сочетании с психологической незрелостью и нередко высоким формальным интеллектом позволяют характеризовать психическое состояние многих больных нервной анорексией как вариант высокофункционального аутизма. Окончательное исключение или подтверждение диагноза шизофрении возможно только при многолетнем наблюдении.

Диагностика

Достоверный диагноз нервной анорексии ставится на основании следующих критериев.

- Масса тела минимум на 15% ниже ожидаемой (у детей и подростков) или ИМТ не более 17,5 кг/м².
- Глава 11. Нервная анорексия
- Выраженное нарушение восприятия своего тела (искажение образа своего тела, или дисморфомания): пациент имеет низкую массу тела или дефицит массы тела, но считает себя недопустимо полным. Страх перед ожирением имеет вид навязчивой, сверхценной или бредовой идеи. Критика к серьезности своего состояния (почти) отсутствует.
 - Потеря массы тела вызвана пациентом за счет ограничения пищи (сначала определенных ее видов, затем любой) и одного или более приемов элиминирующего («очищающего») поведения: вызывание рвоты, прием слабительных, чрезмерная физическая нагрузка, прием аноректиков, диуретиков, слабительных, тирео-идных гормонов; больные СД 1-го типа для снижения массы тела могут не вводить инсулин.
 - Общее эндокринное расстройство, включающее ось «гипоталамус-гипофиз-половые железы» и проявляющееся у девочек и женщин аменореей, а у мужчин - потерей полового влечения и потенции. При раннем начале нервной анорексии возможна задержка или отсутствие пубертата.

Анамнез

Хронический психический стресс, чаще в семье. Нарушенные дет-ско-родительские отношения, эмоциональное насилие в детстве: один из родителей - холодный, гиперконтролирующий, требовательный, второй - обычно мягкий, не имеющий права голоса в семье, самоустранившийся. Характерны критические замечания в отношении внешнего вида пациента со стороны родителей или сверстников.

Сопутствующие психические расстройства и соматические заболевания

У больных нервной анорексией чаще, чем в популяции, встречаются депрессия (63-92%), обсессивно-компульсивное расстройство (1479%), биполярное аффективное расстройство (50-81%), генерализованное тревожное расстройство (24-49%), панические атаки (13-43%).

Из сопутствующих соматических заболеваний чаще, чем в популяции, обнаруживаются пищевод Барретта, неинфекционный гепатит, пневмонии.

Глава 11. Нервная анорексия

Физикальное обследование

Бледность и сухость кожи, гипотермия, возможно истончение и выпадение волос, хотя у многих больных парадоксально остаются густые волосы. Заеды в углах рта, поражение зубной эмали (если пациент вызывает рвоту). Выраженная недостаточность или практически полное отсутствие подкожно-жировой клетчатки. ИМТ - менее 17,5 кг/м² (описаны случаи ИМТ вплоть до 9 кг/м²), в тяжелых случаях - кахексия с гипотрофией мышц. Брадикардия, гипотония, запоры; возможны судороги, вызванные гипокальциемией, при остео-порозе - переломы. В терминальной стадии - симптомы печеночной и сердечной недостаточности.

Лабораторные исследования

- Общий клинический анализ крови: снижение уровня гемоглобина.
- Биохимический анализ: возможно повышение активности печеночных ферментов (до 10 раз и более); хронически низкие уровни калия, кальция, фосфора, магния, витаминов группы В. Уровни альбумина у больных нервной анорексией, в отличие от пациентов с кахексией иного генеза, чаще нормальные. Нередко имеется гиперхолестеринемия при нормальном содержании свободных жирных кислот.
- Углеводный обмен: возможны гипогликемии. При нарастании инсулинорезистентности, связанной с гиперкортизолемией и поражением печени, развивается гипергликемия, возможен манифестный СД.
- Гормоны: низкие уровни Т₃, эстрогенов, андрогенов, ЛГ, ИФР-1, ДЭА-S, лептина, повышение уровня кортизола, СТГ, грелина. Отсутствие подавления кортизола в малой пробе с дексаметазоном.

Инструментальные исследования

Специфичных методов исследования нет. Проводят исследования, необходимые для оценки эндокринно-метаболических нарушений и состояния внутренних органов.

Дифференциальная диагностика

Нервную анорексию дифференцируют от других заболеваний и состояний со снижением массы тела (таких как психогенная потеря аппетита, нервная булимия, опухоли мозга, болезнь Крона, синдром кишечной мальабсорбции, туберкулез и т.д.). Важный дифференциально-диагностический критерий для исключения первичной соматической патологии - высокий уровень психической и физической активности больных нервной анорексией и длительное отсутствие у них астении, несмотря на дистрофию и полиорганную дисфункцию. Эндокринные нарушения дифференцируют от гипогонадизма, гипотиреоза, гиперкортицизма, гипогликемии, остеопороза иной этиологии, а также от пангипопитуитаризма.

Глава 11. Нервная анорексия

Пример формулировки диагноза

Атипичная нервная анорексия, рестриктивный тип.
Гипогонадотропный гипогонадизм, вторичная аменорея.

Лечение

Цели лечения

Восстановление нормальной массы тела, устранение вторичных эндокринных и метаболических нарушений, максимально возможная коррекция психологических проблем и личностных особенностей, социальная адаптация.

Показания к госпитализации

Начальное лечение нервной анорексии и лечение рецидивов в большинстве случаев целесообразно проводить в психиатрическом стационаре. Первые недели восстановления статуса питания проводятся под тщательным наблюдением и мониторингом ЭКГ и уровней электролитов в сыворотке в стационаре в связи с высоким риском развития аритмий, делирия и острой энцефалопатии.

При наличии тяжелой кахексии с признаками органной недостаточности показана госпитализация по витальным показаниям в отделение реанимации психиатрической (предпочтительно) или общесоматической больницы.

Немедикаментозное лечение

Состояние питания восстанавливают медленно во избежание резких электролитных колебаний и перегрузки жидкостью. При угрожающей жизни прибавка массы тела не должна превышать 130-180 г/сут (!). Предпочтительно пероральное питание или (только в первые дни) энтеральное питание через желудочный зонд; парентеральное питание - лишь в крайне тяжелом состоянии. Белки и жиры менее опасны в плане развития синдрома восстановления питания, чем углеводы.

Медикаментозная терапия

Первый этап лечения:

- постепенное восстановление массы тела, коррекция дефицита электролитов, витаминов;
- раннее восстановление уровня фосфора (целевой уровень в сыворотке - выше 3 мг/дл);
- парентеральное введение витаминов группы В (особенно тиамина), аскорбиновой кислоты, по показаниям - других витаминов. Несмотря на нетипичность дефицита витамина D, его назначают внутрь до достижения уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке более 30 нг/мл во избежание дальнейших нарушений обмена в костной ткани.

Глава 11. Нервная анорексия

Большинство эндокринных нарушений при нервной анорексии исчезает после восстановления массы тела, но низкий рост, остеопороз и бесплодие могут сохраняться длительное время. Истинное прекращение аменореи у данных больных возможно только при достижении ими массы тела, при которой она ранее возникла («весовой порог менструации»). Обычно менструальный цикл восстанавливается не позднее 12 мес после достижения 90% нормальной для роста пациентки массы тела.

Второй этап лечения:

- коррекция эндокринных и метаболических нарушений, которые сохраняются после восстановления массы тела: заместительная терапия эстрогенами (подросткам трансдермально, взрослым внутрь); бисфосфонаты.

Показания к консультации других специалистов

Консультация психиатра - при любом подозрении на нервную ано-рексию. В процессе лечения целесообразна консультация диетолога для пищевой реабилитации. Для исключения других причин аменореи при первичном обращении показана консультация гинеколога, в дальнейшем, если на фоне прибавки массы тела менструальный цикл не восстанавливается, - гинеколога-эндокринолога. При наличии поражения печени или других органов ЖКТ - консультация гастроэнтеролога.

Примерные сроки нетрудоспособности

Около 1-6 мес и более в зависимости от длительности госпитализации в психиатрический стационар, тяжести исходной кахексии и ответа на лечение.

Дальнейшее ведение

Показано длительное амбулаторное наблюдение у психиатра, психотерапевта, при необходимости длительные и повторные курсы лечения психофармакологическими средствами и психотерапии.

Информация для пациента

Нервная анорексия - угрожающее здоровью и жизни заболевание, которое выражается в намеренном снижении массы тела менее критического уровня, нарушении функций половых желез (нарушение менструального цикла, невозможность беременности) и других эндокринных органов, повышении ломкости костей, поражении внутренних органов. Без лечения заболевание может привести к летальному исходу. Необходимо обратиться к психиатру в следующих случаях:

Глава 11. Нервная анорексия

- 1) если ваш ИМТ меньше 17,5 кг/м²;
- 2) если для снижения или поддержания желаемой массы тела вы длительно и резко ограничиваете себя в пище, вызываете рвоту, регулярно принимаете слабительные или мочегонные средства, занимаетесь чрезмерными физическими нагрузками;
- 3) если одновременно со снижением массы тела у вас прекратились менструации или если их никогда не было на фоне низкой массы тела.

Прогноз

Около 1/3 больных нервной анорексией не отвечают на лечение, частота рецидивов после выписки из стационаров - не менее 30%. Общая смертность - 20%, что в 5,2 раза выше аналогичного показателя среди женщин в возрасте 15-34 лет в общей популяции, а смертность от суицида - в 18,1 раза выше. Наиболее частые причины смерти - инфекции, отек легких, нарушения электролитного баланса, сердечная и дыхательная недостаточность, в том числе при синдроме восстановления питания, аспирация пищевых масс при кормлении через зонд, печеночная недостаточность.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

12.1. СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА

Н.Ю. Свириденко

Определение

Гипотиреоз - клинический синдром, вызванный стойким дефицитом гормонов ЩЖ или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

Коды по МКБ-10

- E02.0-E03.9.

Классификация и этиология гипотиреоза

- Первичный гипотиреоз.
 - ◇ Разрушение или недостаток функционально активной ткани ЩЖ:
 - хронический АИТ;
 - оперативное удаление ЩЖ;

- терапия радиоактивным I;
 - транзиторный гипотиреоз при подостром, послеродовом и «молчащем» (безболевым) тиреоидите;
 - агенезия и дисгенезия ЩЖ.
- ◇ Нарушение синтеза тиреоидных гормонов:
- врожденные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
 - тяжелый дефицит или избыток йода;
 - медикаментозные и токсические воздействия (тиреостати-ческие препараты, литий, калия перхлорат, интерферон-α и интерлейкин-2, амиодарон и др.).
- Центральный (гипоталамо-гипофизарный, вторичный и третичный) гипотиреоз.
- ◇ Разрушение или недостаток клеток, продуцирующих ТТГ и/или тиролиберин:
- опухоли гипоталамо-гипофизарной области;
 - травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонотерапия);
 - сосудистые нарушения (ишемические или геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии);
 - инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз);
 - хронический лимфоцитарный гипопизит;
 - врожденные нарушения (гипоплазия гипофиза, септооптиче-ская дисплазия).
- ◇ Нарушение синтеза ТТГ и/или тиролиберина:
- мутации, затрагивающие синтез рецептора тиролиберина, β-субъединицы ТТГ;
 - медикаментозные и токсические воздействия.
- Тканевый гипотиреоз (транспортный, периферический) - возникает вследствие нарушения транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов и включает:
- Глава 12. Болезни щитовидной железы
- ◇ генерализованную резистентность к гормонам ЩЖ;
- ◇ частичную (гипофизарную) резистентность к тиреоидным гормонам;
- ◇ инактивацию циркулирующих T₃ и T₄ или ТТГ.
- Гипотиреоз потребления (поглощение тиреоидных гормонов опухолью).
- Снижение уровня тиреоидных гормонов в организме вызывает нарушение функционирования различных органов и систем. Выраженность этих изменений зависит от степени тяжести гипотиреоза.
- Первичный гипотиреоз по степени тяжести классифицируется на субклинический, манифестный и осложненный (табл. 12.1).

Таблица 12.1. Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести

Степень тяжести	Лабораторные изменения	Клиническая картина
Субклинический	ТТГ повышен, свободный T ₄ в норме	Бессимптомное течение или только неспецифические симптомы
Манифестный	ТТГ повышен, свободный T ₄ снижен	Присутствуют характерные симптомы гипотиреоза, возможно и бессимптомное течение
Осложненный	ТТГ повышен, свободный T ₄ снижен	Развернутая клиническая картина гипотиреоза. Отмечают тяжелые осложнения: полисерозит, сердечную недостаточность, энцефалопатию, микседематозную кому и др.

Клиническая картина

Классические симптомы гипотиреоза: быстрая утомляемость, сонливость, выраженная сухость кожного покрова, выпадение волос, замедленная речь, отечность лица, пальцев рук, нижних конечностей, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, депрессивное состояние, нарушение менструального цикла, бесплодие и т.д. - достаточно неспецифичны и могут присутствовать при заболеваниях другой этиологии. Нередко больные гипотиреозом годами лечатся у врачей разных специальностей, пока их не направят к эндокринологу. Кроме того, симптомы гипотиреоза часто маскируются под другую патологию.

К маскам гипотиреоза можно отнести такие проявления, как:

- **гастроэнтерологические:** запоры, дискинезия желчных путей, желчнокаменная болезнь, хронический гепатит (желтуха в сочетании с повышением уровня печеночных трансаминаз);
- **кардиологические:** диастолическая гипертензия, дислипиде-мия, гидроперикард;
- **респираторные:** синдром ночного апноэ, плевральный выпот неясного генеза, хронический ларингит;
- **неврологические:** туннельные синдромы - синдром карпаль-ного канала, синдром канала малоберцового нерва;

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- **ревматологические:** полиартрит, полисиновит, прогрессирующий остеоартроз (часто соседствуют с неврологическими масками);
- **гинекологические:** при явном гипотиреозе часто наблюдают различные нарушения менструального цикла, такие как аменорея, полименорея, гиперменорея, меноррагия, дисфункциональные маточные кровотечения (определение уровня ТТГ входит в обязательный алгоритм исследований при женском бесплодии);
- **гематологические:** нормохромная нормоцитарная, гипохромная железодефицитная или макроцитарная B₁₂-дефицитная анемии;
- **психиатрические:** депрессия, деменция.

Неспецифичность клинической картины, нарушения функций различных органов и систем, маскирующие основные проявления болезни, пожизненная заместительная терапия формируют, с одной стороны, представление о гипотиреозе как о тяжелом заболевании, с другой стороны, достаточно простая гормональная диагностика и адекватное лечение позволяют предупредить развитие серьезных осложнений, обеспечить профилактику раннего развития атеросклероза и инфаркта миокарда, улучшить репродуктивное здоровье, повысить качество и продолжительность жизни пациента.

Диагностический алгоритм

Диагностика первичного гипотиреоза. Современная лабораторная диагностика гипотиреоза основана на

определении уровня ТТГ и свободного Т₄. Приоритет тестирования в диагностике гипотиреоза отдается определению ТТГ. Определение Т₃ для диагностики гипотиреоза не имеет дополнительного значения.

Диагностика вторичного гипотиреоза. Развитие вторичного гипотиреоза может быть связано с патологией гипофиза вследствие разрушения опухоли, оперативным вмешательством, облучением или нарушением кровообращения либо с патологией гипоталамо-гипофизарной области. Вторичный гипотиреоз редко бывает изолированным. Как правило, он сопровождается дефицитом других тропных гормонов гипофиза, в частности АКТГ, ФСГ, пролактина, и соответствующими клиническими проявлениями. В ряде случаев вторичный гипотиреоз может сопровождаться клинической картиной НД вследствие недостаточности АДГ. Диагностика вторичного гипотиреоза основана на определении пониженного уровня свободного Т₄. Уровень ТТГ при вторичном гипотиреозе может быть пониженным, нормальным или даже превышать верхнюю границу нормы, при этом его биологическая активность будет снижена.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Диагностика периферического гипотиреоза. Периферический гипотиреоз встречается достаточно редко. Его развитие обусловлено резистентностью к тиреоидным гормонам. Выделяют две формы резистентности: генерализованную и изолированную (гипофизарную). Характерным для генерализованной формы является повышенный уровень свободных Т₃ и Т₄ в сочетании с нормальным или увеличенным уровнем ТТГ и клинической картиной эутиреоза или гипотиреоза.

Гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам сопровождается повышенным уровнем свободных Т₃ и Т₄ в сочетании с нормальным или увеличенным уровнем ТТГ и клинической картиной тиреотоксикоза. При дифференциальной диагностике следует провести молекулярно-генетические исследования - THRБ (ERBA2), экзоны 9-10. Изолированное снижение содержания свободного Т₃ на фоне нормальных концентраций ТТГ и свободного Т₄ наблюдается при синдроме эутиреоидной патологии, связанном с развитием выраженных системных нарушений. В табл. 12.2 приведены ЛС, влияющие на функцию ЩЖ.

Таблица 12.2. Наиболее важные лекарственные препараты, влияющие на функцию щитовидной железы

Препараты	Механизм действия	Эффект
Допамин, добутамин, глюкокортикоиды, октреотид	Модификация продукции ТТГ гипофизом	
Контрастные средства, амиодарон, препараты местного действия	Нарушение синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов при поступлении избытка йода	±
Литий, глюкокортикоиды, аминоглутетимид	Влияние на синтез или высвобождение тиреоидных гормонов	-
Амиодарон, глю-кортикоиды, β-адреноблокаторы ¹ , контрастные средства (йопаноевая кислота, натрия йоподат)	Подавление Т ₄ -Т ₃ 5'-дейодирования	

Окончание табл. 12.2

Препараты	Механизм действия		Эффект
Интерлейкин-1β, интерферон-α, интерферон-γ человеческий рекомбинант-ный, моноклональные антитела	Модификация иммунного ответа		±
Эстрогены, героин, метадон, клофибрат, фторурацил, перфена-зин, тамоксифен	Изменение связывания Т ₄ и Т ₃ с белками плазмы	Изменение уровня Т ₄ -связывающего глобулина	+
Фуросемид, салицила-ты, фенитоин, карба-мазепин, нестероидные противовоспалительные средства, гепарин натрия ²		Вытеснение Т ₄ и Т ₃ из связи с белками	
Алкилирующие агенты, оральные холецисто-графические препараты	Вытеснение тканевого пула Т ₄		±
Амиодарон, фенитоин	Модификация действия тиреоидных гормонов		±
Барбитураты, фенито-ин, карбамазепин, ри-фампицин, сертралин, флуоксетин, дотиепин*	Усиление клиренса Т ₄ и Т ₃		+
Алюминия гидрохлорид*\ железа сульфат, колестирамин, колести-пол, сульфат, препараты сои, каексалат*	Нарушение кишечной абсорбции Т ₄		

Примечания: «-» - подавление; «+» - стимуляция; «±» - эффект зависит от функции ЩЖ.

¹ В сочетании с мембраностабилизирующим эффектом, например, пропранолол .

² Нарушение развивается при определении уровня тиреоидных гормонов in vitro после назначения гепарина натрия in vivo.

Клинический анализ крови
Нормоили гипохромная анемия, в ряде случаев В₁₂-дефицитная анемия.
Биохимический анализ крови
Повышение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов (чаще гиперлипидемия На или IIb по Фридериксену), увеличение уров-
ня креатинина, гипонатриемия, гипоосмолярность, снижение СКФ, повышение содержания в крови ферментов (креатининфосфокиназы, аспартаттрансаминазы, лактатдегидрогеназы).

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Инструментальные исследования

ЭКГ: уменьшение числа сердечных сокращений, низкий вольтаж зубцов , сглаженный или отрицательный зубец Т, отклонение электрической оси сердца влево, удлинение интервалов P-R, Q-T, расширение комплекса QRS.

Дифференциальная диагностика

Йододефицитный гипотиреоз. Первичный гипотиреоз вследствие дефицита йода развивается при крайней степени йодной недостаточности, когда уровень потребления йода не превышает 20 мкг/сут. В районах легкого и умеренного

йодного дефицита развитие йододе-фицитного гипотиреоза маловероятно.

Послеоперационный гипотиреоз. Гипотиреоз, развившийся в первые месяцы после резекции ЩЖ, гемиструмэктомии, может иметь транзиторный характер. О стойком характере гипотиреоза можно судить через 4-6 мес после операции.

Постлучевой гипотиреоз. При терапии радиоактивным йодом гипотиреоз является планируемым исходом, а не осложнением лечения. Гипотиреоз, развившийся в первые месяцы после лечения ¹³¹I, может иметь транзиторный характер. О стойком характере гипотиреоза можно судить через 6 мес после облучения.

Лекарственный гипотиреоз. Развивается на фоне приема препаратов, обладающих тиреостатическим действием. К ним относятся производные имидазола [тиамазол (Тирозол*, Мерказолил*)] и тио-урацила (пропилтиоурацил). В психиатрической практике для лечения маниакально-депрессивных состояний используются препараты лития, которые, помимо своего психотропного действия, обладают способностью блокировать аденилатциклазную систему ЩЖ и вызывать снижение ее функции и развитие зоба.

У лиц, имеющих сопутствующую патологию ЩЖ, прием амиодаро-на может вызвать функциональные нарушения с развитием симптомов гипотиреоза.

Цитокининдуцированный гипотиреоз. Цитокины интерферон-и интерлейкин-2 используются для лечения больных воспалительными заболеваниями, гепатитами В и С, в онкологии. Цитокины могут вызывать развитие деструктивного процесса и функциональных нарушений ЩЖ, которые носят, как правило, транзиторный характер и проходят после отмены препарата.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Врожденный гипотиреоз. Заболеваемость составляет 1 на 35004000 новорожденных. Ранняя диагностика врожденного гипотиреоза стала возможной благодаря внедрению государственной системы нео-натального скрининга новорожденных на врожденный гипотиреоз.

Лечение

При всех формах гипотиреоза показана заместительная терапия левотироксином натрия. Цель терапии гипотиреоза - клиническая и лабораторная компенсация гипотиреоза. Как правило, доза препарата подбирается индивидуально в зависимости от тяжести гипотиреоза, возраста пациента и наличия сопутствующей кардиальной патологии. В ряде случаев у пациентов с ожирением левотироксин натрия назначают из расчета 1,6 мкг на 1 кг идеальной массы тела. Исследование уровня ТТГ проводится не ранее чем через 2 мес после назначения препарата. В том случае, если доза была изменена в процессе лечения, определение уровня ТТГ также должно проводиться не ранее чем через 2 мес. Обычно контроль за уровнем ТТГ осуществляется 1 раз в год или при появлении признаков декомпенсации заболевания. У лиц моложе 50 лет, при отсутствии сердечно-сосудистой патологии, первоначальная доза препарата может составлять 50 мкг и более с быстрым повышением до полной заместительной. У лиц более старшего возраста следует проявлять большую осторожность, так как назначение заместительной терапии может вызвать обострение недиагностиро-ванного заболевания сердца.

Монотерапия левотироксином натрия является стандартной терапией пациентов с гипотиреозом. У пациентов, получающих лево-тироксин натрия, при наличии сохраняющихся жалоб, несмотря на нормализацию ТТГ и при условии исключения других хронических и аутоиммунных заболеваний, может быть рекомендована в качестве экспериментального подхода комбинированная терапия Т₄+Т₃. Доказательные данные, что комбинированная терапия Т₄+Т₃ имеет какие-либо преимущества перед монотерапией левотирокси-ном натрия, отсутствуют. Имеющиеся в настоящее время за рубежом препараты лиотиронина короткого действия содержат дозу трий-одтиронина, превышающую физиологическую, и фармакокинетика препарата может привести к нефизиологическим пикам этого гормона. В связи с отсутствием доказательных данных комбинированная терапия Т₄+Т₃ для заместительной терапии гипотиреоза не рекомендуется.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лечение больных гипотиреозом с кардиальной патологией. Увеличивая частоту и силу сердечных сокращений, тиреоидные гормоны повышают потребность миокарда в кислороде, что может в условиях коронарной недостаточности ухудшить его кровоснабжение. Лечение больных гипотиреозом с сопутствующей кардиаль-ной патологией, особенно ИБС, следует начинать с минимальных доз левотироксина натрия - 12,5-25,0 мкг, постепенно увеличивая дозу на 12,5-25,0 мкг каждые 1-2 мес до нормализации уровня ТТГ. Заместительную терапию проводят под контролем ЭКГ или монито-рирования ЭКг по Holter , не допуская при этом декомпенсации кар-диальной патологии или развития аритмии.

Лечение гипотиреоза у беременных. При выявлении у беременной как манифестного, так и субклинического гипотиреоза ей сразу показано назначение полной заместительной дозы левотироксина натрия из расчета 2,3 мкг/кг. Если женщина до беременности принимала левотироксин натрия, доза последнего должна быть увеличена примерно на 30%. Рекомендуется поддерживать уровень ТТГ менее 2,5 мМЕ/л и уровень свободного Т₄ ближе к верхней границе нормы в I триместре беременности. Контроль за уровнем ТТГ и свободного Т₄ осуществляется каждые 4-6 нед. В II-III триместре уровень ТТГ должен быть ниже 3 мМЕ/л. После родов дозу левотироксина натрия снижают до обычной заместительной (1,6-1,8 мкг/кг).

Женщины с высоким уровнем антител к тиреопероксидазе во время беременности, но с нормальным уровнем ТТГ должны длительно наблюдаться после родов в связи с высокой вероятностью развития послеродового тиреоидита и клинического гипотиреоза.

Лечение субклинического гипотиреоза. При субклиническом течении гипотиреоза вопрос о заместительной терапии решается индивидуально. Прежде чем начинать лечение, следует убедиться, что субклинический гипотиреоз не носит транзиторный характер. С этой целью рекомендуется повторить исследование ТТГ и свободного Т₄ через 3-6 мес. Показанием к назначению заместительной терапии левотироксином натрия у лиц пожилого возраста, особенно с кардиальной патологией, является стойкий характер субклинического гипотиреоза при уровне ТТГ не менее 10 мЕД/л или при уровне ТТГ между 5 и 10 мЕД/л и наличии сопутствующей дислипидемии.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лечение гипотиреоза у больных НН. При наличии у больного полиэндокринопатии необходимо учитывать взаимное влияние протекающих патологических процессов, что может существенно изменять типичную клиническую картину заболевания, маскируя или утяжеляя проявления дисфункции отдельных желез. Назначение заместительной терапии гипотиреоза при наличии дефицита глюко-кортикоидов может привести к проявлению или ухудшению течения существующей НН или развитию аддисонического криза. В этой связи лечение АПС всегда начинают с назначения

препаратов глюкокорти-коидного и минералокортикоидного ряда и только после компенсации НН назначают препараты левотироксина натрия.

Лечение вторичного гипотиреоза. Недостаточность ТТГ редко встречается изолированно. Как правило, она сопровождается дефицитом других тропных гормонов гипофиза. Оценка адекватности заместительной терапии вторичного гипотиреоза проводится по уровню свободного Т₄, так как уровень ТТГ еще до назначения лечения может быть сниженным или находиться в пределах нормы.

Оценка эффективности лечения гипотиреоза проводится по уровню ТТГ. Следует учесть, что прием пищи, препаратов кальция, анта-цидов может снижать абсорбцию левотироксина натрия в кишечнике, поэтому потребуется увеличение его дозы. Коррекция дозы левотирок-сина натрия может потребоваться и на фоне заместительной терапии эстрогенами или проведения контрацепции. На эффективность лечения может оказывать влияние комплаентность пациента, то есть готовность выполнять назначения врача. Часто пациенты игнорируют рекомендации врача, сознательно занижают дозу тиреоидных препаратов или принимают препарат нерегулярно и не натошак, при этом не ставя врача в известность. В таких случаях следует путем обучения повысить мотивацию пациента к правильному и аккуратному проведению заместительной терапии. При выявлении низких показателей ТТГ на фоне приема тиреоидных препаратов следует уменьшить дозу левотироксина натрия с последующим контролем за уровнем ТТГ через 2-3 мес.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

12.2. СИНДРОМ ТИРЕОТОКСИКОЗА

Н.Ю. Свириденко

Определение

Тиреотоксикоз - клинический синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Тиреотоксикоз может развиваться как при заболеваниях ЩЖ, протекающих с гипертиреозом или без него, так и при заболеваниях других органов или экзогенном введении тиреоидных гормонов. Редко гипер-тиреоз не сопровождается тиреотоксикозом, например, при периферической резистентности к тиреоидным гормонам.

Классификация

По происхождению выделяются:

- заболевания ЩЖ:
 - ◊ диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса-Базедова);
 - ◊ токсическая аденома (болезнь Платмера);
 - ◊ узловой и многоузловой токсический зоб;
 - ◊ АИТ (тиреотоксическая фаза);
 - ◊ подострый тиреоидит;
 - ◊ послеродовой тиреоидит;
 - ◊ лучевой тиреоидит;
 - ◊ РЩЖ (высокодифференцированный);
 - ◊ йодиндуцированный тиреотоксикоз (феномен «йод-Базедов»);
 - ◊ семейный неаутоиммунный тиреотоксикоз;
- заболевания других органов:
 - ◊ struma ovarii (атипично расположенная гиперфункционирую-щая тиреоидная ткань);
 - ◊ аденома гипофиза (ТТГ-продуцирующая);
 - ◊ гипофизарная резистентность к тиреоидным гормонам;
 - ◊ хорионэпителиома - опухоль, выделяющая ХГЧ, стимулирующий функцию ЩЖ;
 - ◊ искусственный тиреотоксикоз.

По **патогенетическим признакам** выделяют следующие формы тиреотоксикоза.

- Тиреотоксикоз, обусловленный гиперпродукцией тиреоидных гормонов, - развивается при болезни Грейвса, многоузловом токсическом зобе и некоторых других заболеваниях.
- Деструктивный тиреотоксикоз - развивается в результате разрушения фолликулов ЩЖ и выхода тиреоидных гормонов в кровеносное русло. Такой патогенетический вариант тиреотоксикоза развивается при подостром (тиреоидит де Кервена), послеродовом, безболево (молчащем) и цитокининдуцированных тиреоидитах.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- Медикаментозный (экзогенный) тиреотоксикоз - развивается при передозировке препаратов тиреоидных гормонов.

По **особенностям поглощения ¹³¹I** выделяют:

- заболевания, протекающие с увеличением поглощения ¹³¹I: О болезнь Грейвса;
 - ◊ многоузловой токсический зоб;
 - ◊ ТТГ-секретирующая аденома гипофиза;
 - ◊ трофобластическая болезнь;
- заболевания, сопровождающиеся снижением поглощения ¹³¹I:
 - ◊ подострый тиреоидит;
 - ◊ АИТ;
 - ◊ экзогенный прием тиреоидных гормонов;
 - ◊ амиодарониндуцированный тиреоидит.

По **степени выраженности** клинических проявлений и гормональных нарушений выделяют манифестный и субклинический тиреотоксикоз (табл. 12.3).

Таблица 12.3. Классификация тиреотоксикоза по степени выраженности клинических проявлений

Степень тяжести	Критерии
Субклинический тиреотоксикоз	Устанавливается на основании данных гормонального исследования при стертой клинической картине. Определяется сниженный уровень ТТГ при нормальных уровнях свободных Т ₄ и Т ₃
Манифестный тиреотоксикоз	Устанавливается на основании развернутой клинической картины заболевания и характерных гормональных сдвигов: сниженный уровень ТТГ при высоком свободных Т ₄ и/или Т ₃
Осложненный тиреотоксикоз	Имеются тяжелые осложнения: фибрилляция предсердий, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения, НН, токсический гепатит, дистрофические изменения

паренхиматозных органов, психоз, кахексия и др.

Клиническая картина

Клинические проявления синдрома тиреотоксикоза включают поражение различных органов и систем.

• Сердечно-сосудистая система:

- постоянная (реже пароксизмальная) синусовая тахикардия;
- экстрасистолия;
- пароксизмальная (реже постоянная) мерцательная аритмия;
- преимущественно систолическая АГ;
- миокардиодистрофия;
- сердечная недостаточность.

• Со стороны ЦНС:

- повышенная возбудимость, плаксивость;
- суетливость, расстройства сна;
- тремор пальцев вытянутых рук, тремор всего тела.

В тяжелых случаях может развиваться тиреотоксический психоз.

• Поражение ЖКТ:

- неустойчивый стул;
- боли в животе;
- тиреотоксический гепатит.

• Катаболический синдром:

- ◇ похудение;
- ◇ субфебрилитет;
- ◇ горячая кожа;
- ◇ повышенная потливость;
- ◇ повышенный аппетит;
- ◇ мышечная слабость.

• Эктодермальные нарушения:

- ◇ ломкость ногтей;
- ◇ выпадение волос.

• Поражение других желез внутренней секреции:

- ◇ развитие относительной НН;
 - ◇ дисфункция яичников вплоть до аменореи;
- Глава 12. Болезни щитовидной железы
- ◇ НТГ.

Для тиреотоксикоза также характерны глазные симптомы (Кохера, Грефе, Дальримпля, Жоффруа), вызванные нарушением вегетативной иннервации глаза и развитием ретракции век.

Йодиндуцированный тиреотоксикоз составляет 0,2-10% всех случаев тиреотоксикоза. Заболевание развивается на фоне приема препаратов йода как у пациентов с уже имеющимися тиреоидными нарушениями (узловой/многоузловой зоб, латентно протекающая болезнь Грейвса), так и у лиц без тиреоидной патологии. Наиболее часто встречается в йододефицитных регионах. Йодиндуцированный тиреотоксикоз часто возникает в результате приема амиодарона (см. «Амиодарониндуцированные тиреопатии»).

В некоторых случаях тиреотоксикоз развивается на фоне повышения содержания ХГЧ, имеющего структурное сходство с ТТГ и обладающего сродством к его рецепторам. У 2-3% беременных в I триместре беременности на фоне высоких концентраций ХГЧ развивается так называемый гестационный тиреотоксикоз. При пузырьном заносе и хориокарциноме, особенно при повышении концентрации ХГЧ более 300 тыс. ЕД/л, возможно развитие трофобластического тиреотоксикоза.

Дифференциальная диагностика

Диагностический алгоритм представлен в табл. 12.4.

Таблица 12.4. Дифференциальная диагностика болезни Грейвса и функциональной автономии щитовидной железы

Болезнь Грейвса	Функциональная автономия ЩЖ
Аутоиммунное заболевание	Йододефицитное заболевание
Чаще диффузное увеличение ЩЖ, в 10% случаев зоб отсутствует	Чаще многоузловой зоб
Молодой возраст (20-40 лет)	Возрастная группа старше 45-50 лет
Короткий анамнез	Длительный анамнез эутиреоидного зоба
Клинически явная ЭОП в 50% случаев	Не бывает ЭОП, хотя могут отмечаться глазные симптомы тиреотоксикоза
Часто манифестная клиническая картина	Часто субклинический вариант
В большинстве случаев выявляются антитела к ткани ЩЖ (наиболее чувствительные и специфичные антитела к рецептору ТТГ)	Антитела к ткани ЩЖ отсутствуют
Диффузное усиление захвата ^{99m} Tc при скintiграфии ЩЖ	Зоны повышенного накопления ^{99m} Tc («горячие» узлы)
Стойкая ремиссия после консервативной терапии у 25-30% пациентов	Тиреостатическая терапия только купирует тиреотоксикоз на время приема препаратов, бесперспективна для достижения стойкой ремиссии

Анамнез

При болезни Грейвса, в отличие от многоузлового токсического зоба, симптомы тиреотоксикоза развиваются и прогрессируют довольно быстро. В клинической картине доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиение, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. У 20% больных тиреотоксикоз манифестирует впервые возникшим пароксизмом фибрилляции предсердий. Глазные симптомы, как правило, отсутствуют. Часто эти больные страдают сопутствующими

заболеваниями сердечно-сосудистой системы, патологией пищеварительного тракта, неврологическими заболеваниями, что значительно затрудняет диагностику.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Симптомы, характерные для подострого тиреоидита, возникают через 5-6 нед после перенесенной инфекции. Наблюдают отчетливую сезонность заболевания (осень-зима).

Необходимо уточнить, принимал ли пациент препараты йода в любом виде (йодсодержащие витамины, пищевые добавки, йод + [калия йодид + глицерол], йодсодержащие антиаритмические препараты), проводились ли рентгенографические исследования с введением йодсодержащих контрастных веществ и т.д.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании отмечаются следующие симптомы:

- горячая кожа, повышенная потливость;
- ониходистрофия;
- депигментированные очаги (витилиго);
- тремор пальцев вытянутых рук, тремор всего тела;
- постоянная (реже пароксизмальная) синусовая тахикардия, экс-трасистолия, пароксизмальная (реже постоянная) мерцательная аритмия, преимущественно систолическая АГ;
- глазные симптомы тиреотоксикоза (симптомы Кохера, Грефе, Мебиуса, Жоффруа);
- ЭОП (только при болезни Грейвса);
- претибиальная микседема (при болезни Грейвса).

Пальпация ЩЖ. При болезни Грейвса ЩЖ, как правило, диффузно увеличена. При наложении на щитовидную железу фонендоскопа может прослушиваться систолический шум, что вызвано значительным усилением кровоснабжения органа. При функциональной автономии ЩЖ с помощью пальпации выявляют узловые образования.

Для подострого тиреоидита характерна плотная, резко болезненная ЩЖ. В зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс болезненность может быть локальной или диффузной.

Лабораторные исследования

Гормональное исследование:

- повышение концентрации свободных T_4 и T_3 ;
- снижение уровня ТТГ (кроме ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза);
- повышенное содержание антител к тиреопероксидазе, к рецептору ТТГ.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Клинический анализ крови:

- нормоцитарная или железодефицитная анемия при длительном течении тиреотоксикоза;
- увеличение СОЭ (более 40 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и неизменной лейкоцитарной формуле - подострый тиреоидит.

Биохимический анализ крови:

- снижение концентрации холестерина и триглицеридов;
- повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фос-фатазы;
- гипергликемия;
- гиперкальциемия.

Определение концентрации ХГЧ - при подозрении на struma ovarii, трофобластический тиреотоксикоз.

Инструментальные исследования

УЗИ ЩЖ:

- при болезни Грейвса примерно в 80% случаев обнаруживают диффузное увеличение ЩЖ, снижение эхогенности, значительное усиление кровотока в ткани ЩЖ;
- при функциональной автономии ЩЖ - одно или несколько узловых образований;
- при подостром тиреоидите - увеличение ЩЖ, облаковидные зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях, возможна миграция этих зон.

Сцинтиграфия ЩЖ с ^{99m}Tc :

- при болезни Грейвса - диффузное усиление захвата изотопа железой (^{131}I и ^{99m}Tc);
- при функциональной автономии ЩЖ - наличие «горячих» узлов - зон повышенного накопления ^{99m}Tc ;
- при деструктивном тиреотоксикозе - снижение захвата ^{99m}Tc .

ЭКГ: отмечают учащение сердечных сокращений, наблюдают высокие заостренные зубцы Р и Т, в осложненных случаях - фибрилляцию предсердий, экстрасистолию, депрессию сегмента ST, отрицательный зубец Т, признаки гипертрофии левого желудочка функционального характера, исчезающие после устранения тиреотоксикоза.

Рентгенография грудного пространства с контрастированным бария сульфатом пищевода или КТ - при наличии симптомов компрессии трахеи и пищевода.

УЗИ органов малого таза - при подозрении на struma ovarii, трофо-бластический тиреотоксикоз.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

MPT гипоталамо-гипофизарной области с контрастированием - при подозрении на ТТГ-секретирующую аденому гипофиза.

Показания к консультации других специалистов

Консультации специалистов рекомендуют в следующих случаях:

- окулиста - при наличии ЭОП;
- кардиолога - при тиреотоксической кардиомиопатии, нарушениях сердечного ритма;
- психиатра - при искусственном тиреотоксикозе.

Лечение

Лечение функциональной автономии (многоузловой и узловой токсический зоб) подразумевает хирургическое удаление ЩЖ или ее деструкцию с помощью радиоактивного йода.

Лечение деструктивного тиреотоксикоза (подострый, послеродовой тиреоидит, цитокининдуцированные тиреопатии), как правило, не требует применения тионамидов, так как это состояние не сопровождается гиперпродукцией тиреоидных гормонов. Для устранения симптомов тиреотоксикоза назначают

β-адреноблокаторы. Лечение подострого тиреоидита - см. в разделе «Подострый тиреоидит».

При пузырьном заносе или хориокарциноме применяют оперативное лечение пузырьного заноса и химиотерапию, тиреостатики не используют.

Лучший метод лечения ТТГ-продуцирующих аденом гипофиза - транссфеноидальная операция с последующей лучевой терапией или без нее.

Struma ovarii требует хирургического лечения яичников. В тяжелых случаях ятрогенного тиреотоксикоза проводят плазма-ферез или диализ.

Беременность и синдром тиреотоксикоза

Как было сказано выше, функциональная активность ЩЖ во время беременности имеет свои особенности. В норме концентрация ТТГ в плазме крови здоровых небеременных при определении высокочувствительными иммунометрическими методами составляет 0,44,0 мЕД/л. В I триместре беременности из-за стимуляции ХГЧ уровень Т₄ увеличивается, а уровень ТТГ уменьшается. У 20% беременных уровень ТТГ находится в диапазоне ниже референтных значений. Именно поэтому нижнюю границу нормального диапазона ТТГ нельзя использовать у беременных.

Определение общих тиреоидных гормонов для оценки функции ЩЖ во время беременности неинформативно, так как их уровень зависит от Т₄-связывающего глобулина, содержание которого в сыворотке крови увеличивается в I триместре беременности и остается высоким до родов. Именно поэтому уровни общих Т₄ и Т₃ во время беременности возрастают. Концентрация свободного Т₄ также увеличивается к концу I триместра беременности и может превышать верхнюю границу нормы, определяя снижение уровня ТТГ. Концентрация свободного Т₃ также повышается, но обычно не превышает нормального уровня. На протяжении II-III триместра уровни свободных Т₄, Т₃ и ТТГ постепенно возвращаются к исходному уровню. На поздних сроках беременности может определяться низконормальный уровень свободного Т₄ при нормальном уровне ТТГ.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

В I триместре беременности примерно у 2% женщин уровень свободного Т₄ превышает верхнюю границу нормы, а уровень ТТГ снижается. Это состояние определяется как транзиторный гестационный гипертиреоз. Это физиологическое состояние, которое не требует назначения лечения. Очень редко уровень свободного Т₄ может повышаться до 30-40 пмоль/л. В таких случаях следует проводить дифференциальную диагностику с тиреотоксикозом, обусловленным болезнью Грейвса. Гестационный тиреотоксикоз чаще развивается при многоплодной беременности, клинически сопровождается выраженным токсикозом первой половины беременности (тошнотой, иногда неукротимой рвотой - hyperemesis gravidarum).

12.3. УЗЛОВОЙ ЗОБ

В.Э. Ванушко

Узловой зоб - собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и УЗИ. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в щитовидной железе двух узловых образований и более.

Распространенность в популяции:

- по данным пальпации - 4-7%;
 - по данным УЗИ и аутопсии - около 50%.
- Основными направлениями диагностики пациентов с узловым зобом являются:
- определение риска злокачественности образования ЩЖ на основании ТАБ;
 - оценка принадлежности пациента к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ на основании анамнестических данных (см. соответствующую главу руководства);
 - диагностика симптомов, снижающих качество жизни пациентов при доброкачественных образованиях ЩЖ (функциональная автономия с тиреотоксикозом, синдром компрессии трахеи, косметический дефект).

Диагностика

Первичная диагностика

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ и регионарных лимфатических узлов. Также первичная диагностика включает сбор анамнеза для оценки принадлежности больного к группе риска развития РЩЖ.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина в крови.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы

УЗИ не является скрининговым методом.

Основной задачей УЗИ при узловом зобе является определение показаний к ТАБ и контроль за ее проведением.

Показания к УЗИ:

- пальпируемое образование на шее (в том числе в проекции ЩЖ);
- увеличенные шейные лимфатические узлы;
- семейный анамнез медуллярного РЩЖ (семейные формы папиллярного РЩЖ протекают менее агрессивно, чем спорадические);
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ, КТ и МРТ;
- операции на ЩЖ в анамнезе (в том числе и при РЩЖ);
- изменение уровня ТТГ.

Протокол УЗИ должен включать описание локализации и размеров образования ЩЖ, лимфатических узлов с учетом их ультразвуковых характеристик. Выделяют следующие подозрительные ультразвуковые признаки (оценивают только в солидных узлах или в солидных участках узлов), такие как:

- гипоехогенная солидная структура;
- неровный, нечеткий или полициклический контур;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- преобладание высоты узла над шириной («выше/чем/шире»);

При наличии подозрительных ультразвуковых признаков в задачу УЗИ входит оценка подвижности голосовых складок. При невозможности визуализации голосовых складок показана фиброларингоскопия.

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных лимфатических узлов, при котором оценивают следующие признаки:

- размер (необходимо оценивать диаметр или передне-задний размер, а не длину. Для всех шейных лимфатических узлов, кроме II уровня, диаметр - не более 6 мм, для II уровня - не более 7-8 мм);

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- соотношение длинной и короткой оси;
- наличие/отсутствие ворот;
- кистозные изменения;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- характер васкуляризации (ворота или весь лимфатический узел);
- повышение эхогенности лимфатического узла (сходство с нормальной тканью ЩЖ).

Радиоизотопное сканирование

Проводится при субклиническом или манифестном тиреотоксикозе. Неинформативно для первичной диагностики узлового зоба и РЩЖ.

Компьютерная томография

КТ применяется для оценки синдрома компрессии трахеи при наличии соответствующих жалоб.

ТАБ ЩЖ - см. «2.8. Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы».

Цитологическое исследование - см. «2.8. Тонкоигольная аспира-ционная биопсия щитовидной железы».

Лечение

Хирургическое лечение

- **Доброкачественное образование** - вероятность злокачественности - 0-4%, рекомендуется динамическое наблюдение. Показания к оперативному лечению:
 - ◊ синдром компрессии трахеи, установленный на основании КТ;
 - ◊ функциональная автономия с манифестным или субклиническим тиреотоксикозом при невозможности лечения радиоактивным йодом;
 - ◊ косметический дефект, снижающий качество жизни.
- **Атипия неопределенного значения** - вероятность злокачественности - 5-15%, рекомендуется повторная ТАБ.
- **Атипия неопределенного значения повторно** - вероятность злокачественности - 20-40%, рекомендуется гемитиреоидэк-томия.
- **Фолликулярная неоплазия** - вероятность злокачественности - 15-30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия.
- **Фолликулярная неоплазия более 5 см** - вероятность злокачественности - более 50%, обсуждение с пациентом целесообразности выполнения тиреоидэктомии.
- **Подозрение на злокачественную опухоль** - вероятность злокачественности - 60-75%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- **Злокачественная опухоль** - вероятность злокачественности - 97-99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Интраоперационное гистологическое исследование

В связи с неоднозначным мнением экспертов о пользе интраопе-рационного гистологического исследования, связанного с низкими показателями информативности, рекомендация о его выполнении при III-V категории заключений цитологического исследования не является обязательной и зависит от принятой тактики в конкретном лечебном учреждении.

Терапия радиоактивным йодом

Альтернатива операции при функциональной автономии.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

Не показана.

Альтернативные методы лечения

Являются предметом дальнейшего изучения.

Наблюдение

ТАБ не является методом динамического наблюдения доброкачественных образований ЩЖ.

Периодическое, 1 раз в 1-2 года, УЗИ и определение уровня ТТГ в крови.

12.4. АМИОДАРОНИНДУЦИРОВАННЫЕ ТИРЕОПАТИИ

Н.Ю. Свириденко

Амиодарон - антиаритмический препарат III класса, широко используется в кардиологической практике. Помимо своего антиаритмического действия, у ряда больных препарат оказывает влияние на функцию ЩЖ.

Определение

Амиодарониндуцированные тиреопатии - нарушения функции ЩЖ (гипотиреоз, тиреотоксикоз) на фоне приема амиодарона.

Коды по МКБ-10

- E05.8. Другие формы тиреотоксикоза.
- E03.2. Гипотиреоз, вызванный медикаментами и другими экзогенными веществами.
- E03.8. Другие уточненные гипотиреозы.

Профилактика

У всех пациентов, которым планируется назначение амиодарона, необходимо провести исследование функционального состояния ЩЖ и ее структуры до и во время лечения. Это позволит не только выявить сопутствующие изменения, но и спрогнозировать возможное развитие тиреотоксикоза или гипотиреоза после начала терапии.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Классификация

- Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа развивается в основном у лиц с исходной патологией ЩЖ, включая узловой зоб, функциональную автономию или субклинический вариант диффузного токсического зоба. Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к повышению синтеза тиреоидных гормонов в зонах автономии в железе.

- Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа развивается у пациентов без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ и связан с развитием деструктивных процессов в железе вследствие действия самого амиодарона, а не только йода (то есть форма лекарственного тиреоидита), и выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток.
- Тиреотоксикоз смешанного типа, сочетающий черты амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типа, как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ или исходя из клинической картины заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема тиреостатиков или преднизолона).
- Амиодарониндуцированный гипотиреоз может быть транзиторным или постоянным; последний почти всегда связан с предшествующими нарушениями в щитовидной железе. Гипотиреоз обычно манифестирует рано, но иногда и после 18 мес лечения.

Этиология

Амиодарон представляет собой йодированное жирорастворимое производное бензофурана, которое содержит 37% йода (75 мг йода в таблетке по 200 мг). Во время метаболизма из каждого 200 мг препарата высвобождается примерно 6-9 мг неорганического йода в сутки, что во много раз превышает суточную потребность в элементе, составляющую, по ВОЗ, 150 мкг. Амиодарон метаболизируется в печени, где он превращается главным образом в дезэтиламиодарон. Амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон обладают липофильностью, благодаря которой они в больших количествах накапливаются в печени, легких, коже, жировой ткани, щитовидной железе и других органах. Период полувыведения амиодарона составляет от 30 дней до 5 мес.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Патогенез

Влияние амиодарона на щитовидную железу
Амиодарон влияет на метаболизм тиреоидных гормонов и ТТГ гипофиза. Он подавляет активность 5'-дейодиназы 1-го типа в периферических тканях, особенно в печени, уменьшает конверсию T_4 в T_3 и вызывает уменьшение сывороточного уровня T_3 и повышение реверсивного T_3 , что часто сочетается с повышением уровня общего T_4 и свободного T_4 в связи с уменьшением клиренса последних (эутиреоидная гипертироксинемия). Эти изменения не требуют коррекции, а диагноз амиодарониндуцированного тиреотоксикоза не должен основываться на обнаружении только повышенного уровня T_4 . Применение амиодарона может привести к изменению концентрации тТг в сыворотке крови. Он подавляет активность 5'-дейодиназы 2-го типа, что приводит к уменьшению образования T_3 в гипофизе и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке.

На клеточном уровне амиодарон действует как антагонист тиреоидных гормонов за счет структурного сходства с T_3 . Кроме вышеописанных эффектов, амиодарон и его метаболит дизэтиламиодарон оказывают цитотоксическое действие на щитовидную железу. О прямом цитотоксическом влиянии амиодарона или его метаболитов на тироциты свидетельствуют нарушение нормальной архитектоники тиреоидной ткани, некроз и апоптоз, наличие включений, отложение липофусцина и расширение эндоплазматической сети. Возникновение гипотиреоза объясняется длительным блоком органификации йода в щитовидной железе вследствие нарушения «ускользания» от эффекта Вольфа-Чайкоффа. Кроме того, амиодарон оказывает токсическое влияние на щитовидную железу, приводя к уменьшению количества тироцитов, что в комбинации с высвобождением большого количества йода снижает функциональную активность железы. У пациентов без органической патологии ЩЖ и с нормальным уровнем антител к тиреоидным антигенам как причины АГ рассматриваются скрытые дефекты органификации йода и синтеза тиреоидных гормонов на фоне приема фармакологических доз йода и развитие деструкции тироцитов с уменьшением числа функционирующих клеток.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Клиническая картина

Благодаря антиадренергической активности амиодарона и его блокирующего влияния на конверсию T_4 в T_3 , классические симптомы тиреотоксикоза: зоб, повышенная потливость, тремор рук, потеря массы тела - могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства. Рецидивирование нарушений ритма сердца у пациентов, принимающих амиодарон, является показанием к обследованию функционального состояния ЩЖ в целях исключения тиреотоксикоза, единственным проявлением которого они могут являться. Развитие у пациентов гипотиреоза редко сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене.

Анамнез

У пациентов с тиреотоксикозом и гипотиреозом следует выяснить, принимали ли они амиодарон. В связи с длительным периодом полувыведения препарата (более 5 мес) амиодарониндуцированный тиреотоксикоз может развиваться и через год после отмены амиодарона. Следует уточнить наличие в анамнезе заболеваний ЩЖ (узловой/многоузловой эутиреоидный зоб, функциональная автономия ЩЖ, диффузный токсический зоб).

Дифференциальная диагностика

Для клинициста важно дифференцировать две формы амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза для выбора правильной тактики ведения пациентов. Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа развивается на фоне существующих или предшествующих заболеваний ЩЖ (табл. 12.5). Помимо повышения уровня свободного T_4 и свободного T_3 , снижения уровня ТТГ и определения повышенного уровня антител к рецептору ТТГ (в случаях манифестации диффузного токсического зоба), амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа характеризуется наличием захвата ^{99m}Tc . При УЗИ с доплеро-графией выявляются признаки сопутствующей патологии (узлового зоба) или изменения эхоструктуры ЩЖ с нормальным или повышенным кровотоком.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Таблица 12.5. Особенности амиодарониндуцированного тиреотоксикоза 1-го и 2-го типа

	Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа	Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа
Исходная патология	Есть	Нет

ЩЖ		
Пальпация ЩЖ	Узловой или диффузный зоб	Норма или небольшой зоб
Цветовое доплеровское картирование при УЗИ ЩЖ	Кровоток выражен умеренно	Кровоток отсутствует
Патогенетический механизм	Йод, высвобождаемый из препарата, приводит к чрезмерному синтезу и секреции тиреоидных гормонов, аналогичен феномену йод-базедов	Чрезмерное высвобождение тиреоидных гормонов вследствие деструкции ткани ЩЖ
Лабораторные показатели	Повышение уровней свободных Т ₄ и Т ₃ , антитела к рецептору ТТГ при диффузном токсическом зобе	Преимущественное повышение свободного Т ₄
Терапия	Тиреостатики	Глюкокортикоиды как монотерапия или в комбинации с тиреостатиками
Влияние избытка йода после тирео-токсической фазы	Вероятен йодиндуцирован-ный тиреотоксикоз	Вероятен йодиндуцированный гипотиреоз

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа развивается при отсутствии заболеваний ЩЖ. Главная клиническая особенность этой формы - тяжесть тиреотоксикоза. При исследовании с ^{99m}Tc отмечается снижение накопления препарата в железе. При УЗИ с доплерографией часто наблюдается отсутствие или снижение кровотока в щитовидной железе. Уровень антител к рецептору ТТГ не превышает нормальных значений.

Показания к консультации других специалистов

Рекомендуются консультации следующих специалистов:

- кардиолога - для решения вопроса о целесообразности продолжения приема амиодарона;
- хирурга или радиолога - при неэффективности медикаментозной терапии.

Лечение

Эффективность лечения зависит от правильно поставленного диагноза. Лечение амиодарониндуцированного тиреотоксикоза должны проводить совместно эндокринолог и кардиолог с учетом тяжести заболевания и формы тиреотоксикоза. Медикаментозное лечение

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 1-го типа. Для подавления синтеза тиреоидных гормонов рекомендуется применение больших доз антитиреоидных препаратов (тиамазол 40-60 мг или пропилтиоурацил 400-600 мг). Сроки медикаментозной компенсации удлиняются. Эутиреоз, как правило, восстанавливается через 6-12 нед. Доза тиреостатика должна снижаться после лабораторной компенсации тиреотоксикоза (нормализация уровней свободных Т₄ и Т₃). Длительная терапия высокими дозами тионамидов обычно необходима пациентам, которые продолжают получать амиодарон по жизненным показаниям.

Амиодарониндуцированный тиреотоксикоз 2-го типа (или смешанного типа). Назначают преднизолон в дозе 30-40 мг/сут. Курс лечения может продолжаться до 3 мес, так как описаны случаи возобновления симптомов тиреотоксикоза при попытке снизить дозу препарата. При тяжелом течении амиодарониндуцированного тиреотоксикоза (обычно при сочетании двух форм) используют комбинацию тионамида и глюкокортикоида.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Как было отмечено выше, амиодарон назначают при тяжелых, жизнеугрожающих аритмиях, часто рефрактерных к другой терапии. Отмена препарата в такой ситуации может быть недопустима по жизненным показаниям. Именно поэтому в лечебной практике в случае невозможности прекращения приема антиаритмика компенсацию тиреотоксикоза проводят на фоне продолжающейся терапии амиодароном. В каждом конкретном случае решение о смене антиаритмического препарата должны принимать совместно кардиолог и эндокринолог.

Амиодарониндуцированный гипотиреоз. Развитие гипотиреоза не сопровождается потерей антиаритмической эффективности амиодарона и не является показанием к его отмене. Проведение заместительной терапии левотироксином натрия не приводит к возобновлению нарушений ритма сердца. У лиц с явным гипотиреозом рекомендуется начинать заместительную терапию левотироксином натрия с минимальных доз (12,5-25 мкг/сут) с постепенным повышением с интервалом 4-6 нед до эффективных под контролем уровня ТТГ, ЭКГ или мониторингирования ЭКГ по Holter , не допуская при этом декомпенсации кардиальной патологии или развития аритмии.

Хирургическое лечение

У некоторых пациентов комбинированная лекарственная терапия может быть неэффективна, что требует хирургического вмешательства. Оперативное лечение обычно проводится в случае невозможности достижения компенсации заболевания после длительного (около 6 мес) курса медикаментозной терапии или при сочетании амиодарониндуцированного тиреотоксикоза с узловым токсическим зобом. При крайне тяжелом состоянии или в целях подготовки к оперативному лечению используют плазмаферез. При нормальном или повышенном поглощении радиоизотопа, отсутствии эффекта от консервативной терапии показано лечение радиоактивным йодом.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Ведение пациента

План обследования ЩЖ до назначения препарата включает:

- определение ТТГ;
- определение свободных Т₄ и Т₃ при измененном уровне ТТГ;
- УЗИ ЩЖ;
- определение уровня антител к тиреопероксидазе;
- скintiграфию ЩЖ - при подозрении на автономию (снижение уровня ТтГ, наличие узлового/многоузлового зоба);
- пункционную биопсию ЩЖ (при наличии узлов, подозрении на новообразование).

Определение уровня ТТГ можно повторить через 3 мес от начала терапии, а затем каждые 6 мес. При нормальных показателях мониторинг осуществляется по уровню ТТГ 1-2 раза в год, особенно у пациентов с измененной щитовидной железой. Появление рефрактерности к антиаритмической терапии может быть ранним признаком манифестации

амиодарониндуцированного тиреотоксикоза. Вопрос об отмене или продолжении лечения амиодароном должны решать индивидуально для каждого пациента совместно кардиолог и эндокринолог.

12.5. АУТОИММУННЫЙ ТИРЕОИДИТ

Н.Ю. Свириденко

Определение

АИТ является органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, приводящим к развитию клинического гипотиреоза вследствие разрушения ткани ЩЖ.

Код по МКБ-10

- E06.3. Аутоиммунный тиреоидит.

Из истории

В 1912 г. японский хирург Хашимото описал четырех пациентов с хроническим заболеванием ЩЖ, которое назвал struma lymphomatosa. Щитовидные железы этих пациентов характеризовались диффузной лимфоидной инфильтрацией, фиброзом, атрофией паренхиматозных клеток и эозинофильными изменениями в некоторых ацинарных клетках.

Классификация

По морфофункциональным особенностям выделяют:

- гипертрофический вариант АИТ (тиреоидит Хашимото) - увеличение объема ЩЖ; при гистологическом исследовании в щитовидной железе выявляются массивная лимфоидная инфильтрация с формированием лимфоидных фолликулов, оксифильная трансформация тироцитов, атрофированные, без четких границ тиреоидные фолликулы, гипертрофия соединительной ткани, отсутствие коллоида;

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- атрофический вариант АИТ - уменьшение объема ЩЖ; в гистологической картине доминируют признаки фиброза, атрофия тиреоидной ткани, отсутствие коллоида.

Иногда в ранней фазе АИТ могут наблюдаться умеренные симптомы тиреотоксикоза. С течением времени у пациентов может восстановиться эутиреоидное состояние или развиться стойкий гипотиреоз.

Патогенез

Клиническая картина

При развитии гипотиреоза клиническая картина будет характеризоваться симптомами данного состояния (см. «Синдром гипотиреоза»). АИТ может манифестировать транзиторной тиреотоксической фазой.

Диагностика

В 2002 г. Российской ассоциацией эндокринологов были приняты клинические рекомендации по диагностике АИТ.

- Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации ЩЖ, а также увеличения или уменьшения ее объема.
- «Большие» диагностические признаки АИТ: первичный гипотиреоз (манифестный или субклинический), наличие тиреоидных антител, ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения ЩЖ.
- При отсутствии хотя бы одного из «больших» диагностических признаков диагноз носит вероятностный характер.
- Пункционная биопсия ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана. Ее проводят преимущественно в рамках диагностического поиска при узловом зобе.
- После установления диагноза дальнейшее исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе в целях оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения.
- У женщин, планирующих беременность, при выявлении антител к ткани ЩЖ и/или ультразвуковых признаках АИТ необходимо исследовать функцию ЩЖ (содержание ТТГ и свободного Т₄ в сыворотке крови) перед наступлением зачатия, а также в каждом триместре беременности.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лабораторные исследования

Определение концентрации ТТГ и свободного Т₄ позволяет выявить клинический или субклинический гипотиреоз или эутиреоидное состояние.

Антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе выявляются у 80-90% больных АИТ. При воспалительных и деструктивных процессах в щитовидной железе неаутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких концентрациях. Определение антител к тиреоидной пероксидазе играет доминирующую роль по сравнению с антителами к тиреоглобулину как средство диагностики аутоиммунного процесса в щитовидной железе.

В течение АИТ выделяют тиреотоксическую фазу. Частота ее развития неизвестна, так как симптомы тиреотоксикоза не достигают той интенсивности, как при болезни Грейвса, и нередко носят субклинический характер, поэтому она часто не диагностируется. Одной из причин тиреотоксикоза при АИТ является разрушение тиреоид-ной ткани и поступление тиреоидных гормонов в кровь. Обычно тиреотоксикоз развивается в начале АИТ и продолжается не более 4 мес с последующим восстановлением функции ЩЖ или развитием гипотиреоза.

Инструментальные исследования

УЗИ ЩЖ: определяются диффузное снижение эхогенности ткани, неоднородность структуры, усиление васкуляризации.

Дифференциальная диагностика

В тиреотоксической фазе дифференциальная диагностика проводится с болезнью Грейвса. В пользу тиреотоксической фазы свидетельствуют умеренная выраженность клинической симптоматики, непродолжительный период тиреотоксикоза (менее полугода), отсутствие повышения содержания антител к рецептору ТТГ (необязательно).

Антитела к тиреоглобулину и тиреопероксидазе определяются у 80-95% больных АИТ и не могут служить диагностическим критерием аутоиммунного процесса при болезни Грейвса и АИТ. УЗИ не дает четких и надежных критериев для дифференциальной диагностики. Эхогенность железы при болезни Грейвса и при АИТ снижена, структура может быть неоднородной как в том, так и в другом случае, особенно на фоне тиреостатической терапии. Выраженная лимфоидная инфильтрация у пациентов с аутоиммунной патологией, к которой относятся болезнь Грейвса и АИТ, не позволяет морфологу верифицировать диагноз на основании цитологического исследования. Более информативным методом при дифференциальной диагностике является радиоизотопное сканирование ЩЖ. Поглощение радиоактивного изотопа при АИТ может быть нормальным или пониженным,

Глава 12. Болезни щитовидной железы

распределение изотопа неравномерное. В том случае, если результаты исследования не позволяют уточнить диагноз, необходимо тщательно наблюдать за течением заболевания и ответом на проводимую терапию. Если симптомы тиреотоксикоза не выражены, следует ограничиться назначением β -адреноблокаторов, седативных препаратов. Необходимо помнить, что тяжелая степень тиреотоксикоза и длительность тиреотоксической фазы более 4 мес не характерны для АИТ.

Дифференциальную диагностику проводят с подострым тиреоидитом (см. «Подострый тиреоидит»). Послеродовой тиреоидит развивается в течение первого года после родов. Возникает у 5-9% женщин (частота увеличивается в 3 раза, если женщина страдает СД 1-го типа). Заболевание аутоиммунной природы имеет фазовое течение, как любой деструктивный тиреоидит. Фаза умеренного тиреотоксикоза переходит в фазу транзиторного гипотиреоза и заканчивается спонтанной ремиссией с восстановлением эутиреоидного состояния. Продолжительность послеродового тиреоидита, как правило, не превышает 6-8 мес. В большинстве случаев послеродовой тиреоидит не диагностируется из-за стертости клинической картины заболевания и ошибочной трактовки причины плохого самочувствия женщиной. На наличие заболевания указывает его связь с предшествующими родами. Стойкий гипотиреоз развивается у 20-30% женщин.

Быстрый рост зоба с появлением признаков компрессии окружающих органов и тканей, с эхографическими признаками аутоиммунного поражения подозрителен на развитие лимфомы ЩЖ; гистологическая картина лимфомы ЩЖ не отличается от таковой при АИТ.

Хронический фиброзный тиреоидит (зоб Риделя) - редкая форма тиреоидита. Частое сочетание с ретроперитонеальным, меди-астиальным фиброзом, а также фиброзом других органов (слезных и слюнных желез, языка, ретробульбарным и др.) позволяет предположить, что инвазивный фибринозный тиреоидит является одним из проявлений генерализованного процесса, характеризующегося мультифокальным фибросклерозом. Патологический процесс в виде разрастания фиброзной ткани замещает нормальную ткань ЩЖ и распространяется на окружающие структуры. В процесс вовлекаются трахея, пищевод, гортань. В настоящее время обсуждается IgG4-ассоциированная природа заболевания (IgG4-A3). IgG4-A3 - иммунозависимое системное заболевание, сопровождающееся повышением содержания IgG4 в сыворотке крови и характеризующееся диффузной или очаговой воспалительной инфильтрацией пораженных органов и тканей плазматическими клетками, экспрессирующими IgG4, с последующим развитием облитерирующего флебита и фибро-склероза соответствующих органов.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лечение

Цели лечения

- Компенсация функции ЩЖ (поддержание концентрации ТТГ в референтных значениях).
- Коррекция нарушений, связанных с увеличением объема ЩЖ (если они есть).

Медикаментозное лечение

В настоящее время использование левотироксина натрия при отсутствии нарушений функционального состояния ЩЖ, а также применение глюкокортикоидных препаратов, иммунодепрессантов, плазмафереза/гемосорбции, лазерной терапии в целях коррекции содержания антитиреоидных антител признано неэффективным и нецелесообразным.

Медикаментозное лечение тиреоидными препаратами назначают больным гипотиреозом (см. «Синдром гипотиреоза»). Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов, физиологические дозы йода (около 200 мкг/сут) не оказывают отрицательного влияния на функцию ЩЖ при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.

Дальнейшее ведение

Исследование динамики содержания циркулирующих антител к щитовидной железе в целях оценки развития и прогрессирования АИТ не проводят, так как это не имеет диагностического и прогностического значения. Уровень ТТГ контролируют 1 раз в год или при появлении симптомов гипотиреоза.

Прогноз

Длительное наблюдение за больными субклиническим гипотиреозом показало, что в течение последующих 4-8 лет явный гипотиреоз развивается у 20-50% из них. При наличии тиреоидных антител у лиц старше 65 лет риск развития манифестного гипотиреоза в последующие 4 года составляет 80%. При субклиническом гипотиреозе и наличии тиреоидных антител риск развития явного гипотиреоза в общей популяции составляет 5% в год.

12.6. ДИФфуЗНЫЙ ЭУТИРЕОИДНЫЙ ЗОБ

Ф.М. Абдулхабирова

Синонимы

Диффузный нетоксический зоб, диффузный эндемический зоб.

Определение

Диффузный эутиреоидный (нетоксический) зоб - общее диффузное увеличение ЩЖ без нарушения ее функции.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Диффузный эндемический зоб - увеличение ЩЖ, обусловленное дефицитом йода, у части населения, проживающего в определенном регионе.

Код по МКБ-10

- E04.0. Нетоксический диффузный зоб.

Эпидемиология

По данным ВОЗ, в условиях дефицита йода живут более 2 млрд человек, среди них у 740 млн человек выявлен эндемический зоб. В РФ не существует территорий, на которых население не подвергалось бы риску развития йододефицитных заболеваний. Распространенность диффузного эндемического зоба в различных регионах России в среднем по стране составляет 31%.

Диффузный эутиреоидный зоб встречается преимущественно у детей, подростков, лиц молодого возраста и беременных.

Профилактика

Нормализация потребления йода. Потребность в йоде составляет: 90 мкг/сут - для детей в возрасте 0-59 мес, 120 мкг/сут - для детей в возрасте 6-12 лет, 150 мкг/сут - для подростков и взрослых, 250 мкг/сут - для беременных и кормящих. Обеспечение нормального потребления йода в регионах йодного дефицита возможно путем внедрения методов массовой, групповой и индивидуальной йодной профилактики.

Скрининг

В регионах должны проводиться специализированные эпидемиологические кластерные исследования в целях объективной оценки тяжести йодной недостаточности и зобной эндемии, а также для оценки эффективности проводимых

профилактических программ.

Регион считается эндемичным по зобу, если его распространенность у детей младшего и среднего школьного возраста составляет более 5%.

Классификация

Диффузное увеличение объема ЩЖ с сохраненной функцией наблюдают как при эндемическом зобе (встречается в йододефицит-ных регионах), так и при спорадическом зобе (не связан с недостатком йода в среде, а обусловлен врожденными или приобретенными дефектами биосинтеза гормонов ЩЖ).

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Для оценки степени увеличения ЩЖ методом пальпации ВОЗ (2001) рекомендована следующая классификация:

- степень 0 (нулевая) - зоба нет;
- степень I - зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи;
- степень II - зоб четко виден при нормальном положении шеи (рис. 12.1).



Рис. 12.1. Диффузный зоб II степени

Важно отметить, что не всегда определяемые пальпаторно размеры ЩЖ совпадают с истинными, например, по причинам анатомических особенностей строения шеи или загрудинного зоба.

Этиология

Существует множество этиологических факторов развития увеличения ЩЖ (зобогенные вещества, дефект синтеза тиреоидных гормонов, АИТ), однако наиболее частой причиной его развития является йодный дефицит. Диффузный эндемический зоб и узловой коллоидный зоб входят в спектр йододефицитных заболеваний.

Патогенез

Основным пусковым механизмом развития зоба в условиях хронического йодного дефицита является снижение концентрации йода в ткани ЩЖ. Доказано, что йод является не только структурным компонентом тиреоидных гормонов, но и мощным регулятором роста и пролиферации тиреоцитов. Снижение интратиреоидной концентрации йода сопровождается усиленной продукцией аутокринных факторов роста, таких как ИФР-1, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов. Повышается чувствительность аутокрин-ных факторов роста к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста- β , который в норме является ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Следствием этих процессов являются гипертрофия и гиперплазия тиреоцитов, которые имеют компенсаторный характер и направлены на обеспечение организма тиреоидными гормонами.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика может либо отсутствовать, либо проявляться косметическим дефектом или синдромом сдавления трахеи, пищевода, что зависит от степени увеличения объема ЩЖ.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Диагностика

Анамнез

При сборе анамнеза следует выявить регион проживания, количество беременностей, курение.

Как правило, зоб протекает бессимптомно, при значительном увеличении размеров ЩЖ может проявляться компрессией трахеи и пищевода.

Физикальное обследование

Пальпация ЩЖ: при пальпации определяют увеличение ЩЖ. Классификация размеров зоба (ВОЗ, 2001) представлена выше. Если по результатам пальпации сделан вывод об увеличении размеров ЩЖ или о наличии узловых образований, пациенту показано УЗИ ЩЖ.

Лабораторные исследования

Тест первого уровня - определение ТТГ в крови с помощью чувствительных методов, при его изменении-дополнительное определение свободных T_4 и T_3 .

Инструментальные исследования

УЗИ позволяет охарактеризовать размеры и форму ЩЖ, экзоген-ность и экоструктуру, исследовать региональные лимфатические узлы. С помощью УЗИ уточняют данные пальпаторного обследования и определяют степень увеличения

ЩЖ. Объем каждой доли подсчитывается путем перемножения длины (а), ширины (b) и толщины (с) с коэффициентом поправки на эллипсоидность 0,479.
Нормальный объем ЩЖ для женщин - до 18 мл, для мужчин - до 25 мл.
У детей объем ЩЖ сопоставляется с нормативными показателями в зависимости от площади поверхности тела, полученными в регионах без дефицита йода. В настоящее время общепринятые стандарты для объема ЩЖ у детей отсутствуют, что вызывает определенные разногласия при трактовке результатов УЗИ. Принятые нормативы объема ЩЖ у детей ВОЗ рекомендует использовать только при проведении эпидемиологических исследований. В клинической практике данные нормативы не применяются, оценка зоба у детей в практическом здравоохранении проводится методом пальпации.
МРТ или **КТ** ЩЖ рекомендуют при наличии зоба больших размеров, сопровождающегося симптомами компрессии трахеи и пищевода.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Определение уровня классических антитиреоидных антител (к тиреопероксидазе, тиреоглобулину) проводится в целях дифференциальной диагностики эндемического зоба и аутоиммунного заболевания ЩЖ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику диффузного эндемического зоба проводят с гипертрофической формой хронического АИТ.

Алгоритм диагностики диффузного зоба представлен на рис. 12.2.



Рис. 12.2. Алгоритм обследования пациентов с диффузным увеличением ЩЖ

Показания к консультации других специалистов

При компрессионном синдроме - консультация хирурга.

Пример формулировки диагноза

Диффузный эутиреоидный зоб I степени (ВОЗ, 2001).

Лечение

Цели лечения

Уменьшение и нормализация размеров ЩЖ.

Показания к госпитализации

Госпитализация показана только при наличии компрессионного синдрома - в хирургический стационар.

Немедикаментозное лечение

Отсутствует.

Медикаментозное лечение

Консервативная терапия. Существуют три варианта консервативной терапии диффузного эутиреоидного зоба:

- монотерапия препаратами йода;
- супрессивная терапия левотироксином натрия;
- комбинированная терапия йодом и левотироксином натрия.

На первом этапе лечения подавляющему большинству детей, подростков и молодых людей показано назначение йода (препаратов калия йодида) в дозе 100-200 мкг/сут, что приводит к подавлению гипертрофического компонента зоба. Преимущества терапии йодом: этиотропный характер, безопасность, отсутствие необходимости в подборе дозы и в проведении частых гормональных исследований.

Цель терапии левотироксином натрия при диффузном эутиреоидном зобе - поддержание ТТГ в пределах 0,1-0,4 мМЕ/л, что, как правило, требует назначения не менее 100 мкг левотироксина натрия. Недостатки супрессивной терапии: высокая вероятность рецидива зоба после отмены препарата, риск развития медикаментозного тиреотоксикоза, необходимость подбора дозы, частые гормональные исследования.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Хорошо себя зарекомендовала в клинических исследованиях комбинированная терапия препаратами йода и левотироксином натрия (200 мкг йода и 100-150 мкг левотироксина натрия). Основное преимущество комбинированной терапии - быстрое достижение уменьшения объема ЩЖ за счет левотироксина натрия и отсутствие феномена отмены левотироксина натрия.

Возможно и последовательное назначение - вначале левотирокси-на натрия, а затем препаратов калия йодида.

Хирургическое лечение

Операция при диффузном эутиреоидном зобе может быть показана лишь при его гигантском размере и/или при явлениях компрессии окружающих органов.

Лечение во время беременности

Всем беременным, проживающим в йододефицитном регионе, целесообразно назначение лекарственных препаратов, содержащих калия йодид. Такая же тактика ведения применяется и при диффузном эндемическом зобе,

диагностированном впервые во время беременности. Суточная потребность в йоде в период беременности и лактации составляет 250 мкг. Примерные сроки нетрудоспособности Трудоспособность ограничена при проведении оперативного лечения при диффузном эутиреоидном зобе с компрессионным синдромом. Сроки нетрудоспособности при условии адекватной предоперационной амбулаторной подготовки пациента в среднем составляют 7 дней.

Дальнейшее ведение
Для профилактики рецидива заболевания рекомендуется употребление йодированной соли с пищей.

Информация для пациента
Зобом называют увеличение ЩЖ более 18 мл у женщин и более 25 мл у мужчин. «Диффузный зоб» означает, что увеличение происходит равномерно во всех отделах ЩЖ. Наиболее частой причиной служит дефицит йода. В большинстве случаев зоб протекает бессимптомно. При подозрении на увеличение ЩЖ по результатам пальпации необходимо определение объема ЩЖ с помощью УЗИ. Если увеличение ЩЖ подтверждено, необходимо определить уровень ТТГ и исключить аутоиммунный тиреоидит.

Глава 12. Болезни щитовидной железы
Консервативное лечение диффузного нетоксического зоба проводится у детей, подростков и лиц молодого возраста. Первый этап в лечении диффузного эндемического зоба - назначение препаратов йода в средней суточной дозе 200 мкг в течение шести месяцев. При отсутствии эффекта от терапии йодом показана комбинированная терапия препаратами йода и левотироксином натрия. Для последующей профилактики рецидива заболевания рекомендуется применение препаратов йода в физиологической дозе (100-150 мкг) в зависимости от возрастной потребности или постоянное употребление йодированной соли с пищей. При гигантском зобе с наличием косметического дефекта и загрудинным расположением, как правило, проводится оперативное лечение в объеме удаления всей ткани щитовидной железы в специализированном хирургическом стационаре.

Для профилактики рецидива заболевания рекомендуется постоянное употребление йодированной соли с пищей.

Прогноз
При лечении диффузного эндемического зоба I степени нормализация объема ЩЖ происходит через 6-12 мес лечения. Без терапии и профилактики возможна трансформация дальнейших структурных изменений с развитием узлового зоба и функциональной автономии ЩЖ. Для снижения распространенности диффузного эндемического зоба в целом по стране необходимо принятие законодательных мер по государственной программе профилактики йододефицитных состояний.

12.7. КОЛЛОИДНЫЙ УЗЛОВОЙ ЗОБ

Ф.М. Абдулхабирова

СИНОНИМЫ
Коллоидный, в разной степени пролиферирующий узловой зоб, узловой коллоидный пролиферирующий зоб.

Определение
Коллоидный узловой зоб - неопухоловое заболевание ЩЖ, возникающее в результате очаговой пролиферации тиреоцитов и накопления коллоида, патогенетически наиболее часто связанное с хроническим дефицитом йода в организме.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- Коды по МКБ-10**
- E04.1. Нетоксический одноузловой зоб.
 - E04.2. Нетоксический многоузловой зоб.
 - E05.1. Тиреотоксикоз с токсическим одноузловым зобом.
 - E05.2. Тиреотоксикоз с токсическим многоузловым зобом.

Эпидемиология
Среди здорового населения при пальпации ЩЖ узловой зоб регистрируют у 3-5% обследуемых, при аутопсии ткани ЩЖ узловые образования обнаруживают более чем в 50% случаев. В регионах йодного дефицита РФ распространенность заболевания варьирует от 10 до 40%. На долю узлового коллоидного зоба приходится большинство (75-90%) всех узловых образований ЩЖ.

Профилактика
Нормализация потребления йода путем принятия законодательных актов по государственной профилактике йододефицитных состояний.

Скрининг
Скрининг может проводиться только в рамках специализированных региональных эпидемиологических кластерных исследований.

Классификация
Классификация зоба, рекомендуемая ВОЗ (2001), следующая.

- По степени увеличения:
 - ◊ степень 0 - зоб не пальпируется;
 - ◊ степень I - зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи;
 - ◊ степень II - зоб четко виден при нормальном положении шеи (рис. 12.3).

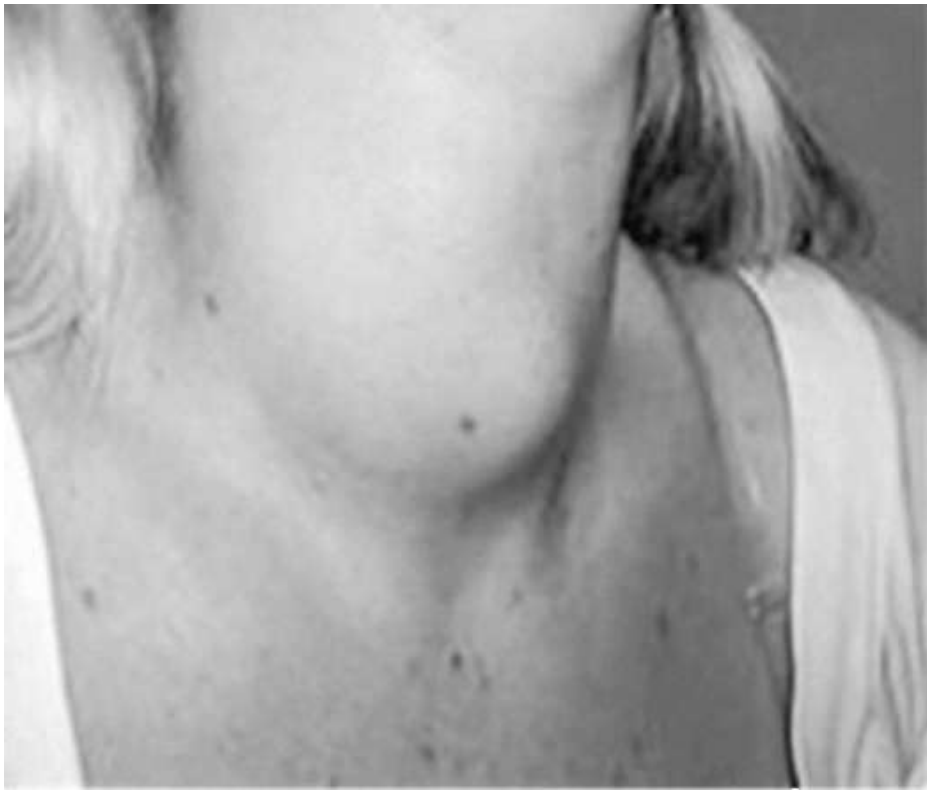


Рис. 12.3. Узловой зоб II степени

• По количеству узловых образований:

◊ узловой зоб - единственное инкапсулированное образование в щитовидной железе (солитарный узел);

◊ многоузловой зоб - множественные инкапсулированные узловые образования в щитовидной железе, не спаянные между собой;

◊ конгломератный узловой зоб - несколько инкапсулированных образований в щитовидной железе, спаянных друг с другом и формирующих конгломерат;

◊ диффузно-узловой (смешанный) зоб - узлы (узел) на фоне диффузного увеличения ЩЖ.

Этиология

Наиболее частая причина развития коллоидного узлового зоба - йодный дефицит, реже - генетические изменения и факторы окружающей среды (зобогенные факторы).

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Патогенез

В условиях йодного дефицита ЩЖ подвержена воздействию комплекса стимулирующих факторов, которые обеспечивают продукцию адекватного количества тиреоидных гормонов в условиях дефицита основного субстрата для их синтеза. В результате происходит увеличение объема ЩЖ - формируется диффузный эутиреоидный зоб. В зависимости от выраженности йодного дефицита он может формироваться у 10-80% всего населения. Тироциты исходно обладают различной пролиферативной активностью, то есть обладают микрогетерогенностью. Одни пулы тироцитов более активно захватывают

йод, другие быстро пролиферируют, третьи имеют низкую функциональную и пролиферативную активность. В условиях йодного дефицита микрогетерогенность тироцитов приобретает патологический характер: тироциты, обладающие наибольшей способностью к пролиферации, в большей степени отвечают на гиперстимуляцию. Таким образом, формируется узловой/многоузловой эутиреоидный зоб. В результате скопления ряда соматических мутаций в участках узлового/многоузлового зоба с течением времени происходит развитие функциональной автономии ЩЖ.

Клиническая картина

Клиническая симптоматика зависит от степени увеличения объема ЩЖ и может либо отсутствовать, либо проявляться синдромом сдавления близлежащих органов (трахеи, пищевода) или косметическим дефектом шеи. При формировании функциональной автономии возможна клиническая картина тиреотоксикоза.

Диагностика

Анамнез

Как правило, выявление узлового зоба является случайной клинической находкой. При узловых образованиях больших размеров возможны деформация шеи, клинические симптомы компрессии пищевода и трахеи; при длительно существующем зобе (более 10-15 лет) необходимо исключать наличие функциональной автономии ЩЖ. В анамнезе следует обязательно учитывать регион проживания пациента, семейный анамнез по заболеваниям ЩЖ, предшествующее облучение головы и шеи.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Физикальное обследование

При осмотре шея пациента может быть не изменена, однако узловое образование в щитовидной железе бывает видно при запрокинутой назад голове. При пальпации может быть обнаружено либо одиночное узловое образование в щитовидной железе, либо несколько узлов. Пальпаторно оценивают болезненность узла, его консистенцию, смещаемость по отношению к окружающим тканям, распространение зоба за грудину (достижимость нижнего полюса при глотании). При узлах больших размеров (более 5 см в диаметре) могут возникнуть деформация шеи, набухание шейных вен (бывает редко, только при очень значительных размерах узлов).

Лабораторные исследования

• Оценка содержания ТТГ высокочувствительными методами.

- При обнаружении измененного содержания ТТГ дополнительно проводят определение концентраций свободного Т₄ и свободного Т₃
- Инструментальные исследования
- УЗИ ЩЖ (рис. 12.4) - самый распространенный метод визуализации ЩЖ. При этом УЗИ не служит скрининговым методом и не показано при отсутствии данных о заболевании щитовидной железы.



Рис. 12.4. Узловой зоб. Продольное сканирование. Узловое образование с жидкостным содержимым и пристеночным компонентом средней эхогенности

- Абсолютным показанием к УЗИ является изменение ЩЖ по данным пальпации и/или функциональные нарушения ЩЖ по данным гормонального исследования.
- Сцинтиграфия ЩЖ проводится с технецием ^{99m}Tc для диагностики функциональной автономии ЩЖ и дифференциальной диагностики различных видов тиреотоксикоза (рис. 12.5, см. цв. вклейку).
- ТАБ ЩЖ - метод прямой морфологической (цитологической) диагностики при узловом зобе, позволяет провести дифференциальную диагностику заболеваний, проявляющихся узловым зобом, и исключить злокачественную патологию ЩЖ. Показания к ТАБ:

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- ◊ узловые образования ЩЖ, равные или превышающие в диаметре 1 см (обнаруженные при пальпации и/или УЗИ);
- ◊ случайно диагностированные образования меньшего размера при подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ (по данным УЗИ) при условии технической возможности выполнить пункцию под контролем УЗИ (в настоящее время является дискуссионным вопросом).
- При достаточном количестве клеточного материала цитологическое исследование позволяет диагностировать узловой коллоидный зоб. При наличии большого количества пролиферирующих клеток (тиреоцитов) может устанавливаться диагноз активно пролиферирующего или аденоматозного (паренхиматозного) зоба. Данный тип цитологического заключения относится к категории доброкачественных (неопухолевых) образований - диагностической категории II по системе Bethesda.
- МРТ и КТ ЩЖ рекомендованы при наличии у пациента коллоидного зоба больших размеров или загрудинном расположении зоба для исключения компрессии пищевода и трахеи.

Дифференциальная диагностика
Дифференциальную диагностику проводят с фолликулярной аденомой, АИТ с формированием ложных узлов, раком ЩЖ, а также с различными нетиреоидными заболеваниями (срединной кистой шеи, липомой, тимомой и т.д.).

Показания к консультации других специалистов
При компрессионном синдроме необходима консультация хирурга. При тиреотоксикозе - консультация радиолога. При развитии синдрома тиреотоксического сердца и при подготовке к оперативному лечению необходима консультация кардиолога.

Пример формулировки диагноза
Узловой эутиреоидный коллоидный зоб I степени (ВОЗ, 2001).

Лечение
В подавляющем большинстве случаев метод выбора - динамическое наблюдение с контролем оценки функции ЩЖ (определение содержания ТТГ) 1 раз в год и размеров узловых образований (УЗИ ЩЖ) 1 раз в год или реже.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Показанием к оперативному лечению является узловый/многоузловой коллоидный эутиреоидный зоб II степени с развитием косметического дефекта шеи (относительное показание) или компрессионного синдрома (абсолютное показание).

При изменениях в обеих долях операция выбора - тиреоидэк-томия.

Показанием к РИТ, как правило, является верифицированный узловый/многоузловой коллоидный токсический зоб.

Цели лечения

Цель радикального лечения - устранение компрессионного синдрома, косметической деформации шеи, нормализация функционального состояния ЩЖ.

Показания к госпитализации

Как правило, госпитализация не показана, кроме случаев узлового коллоидного зоба большого размера с компрессионным синдромом или тиреотоксикоза тяжелого течения для подготовки и проведения оперативного лечения или РИТ в специализированных медицинских учреждениях.

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение не проводят.

Медикаментозное лечение

Методов консервативного лечения узлового нетоксического зоба не существует.

Примерные сроки нетрудоспособности

Вопрос о нетрудоспособности ставят только при узловом коллоидном зобе с компрессионным синдромом или с тиреотоксикозом. Сроки нетрудоспособности напрямую зависят от возможных осложнений оперативного вмешательства или от тяжести течения тиреотоксикоза и в среднем составляют 7-14 дней. При проведении РИТ может потребоваться госпитализация пациента в специализированную закрытую палату на несколько суток.

Дальнейшее ведение

Рекомендуется исследование концентрации ТТГ 1 раз в год и проведение УЗИ ЩЖ 1 раз в год или реже. После радикального лечения - соответственно алгоритму ведения гипотиреоза.

Информация для пациента

Узловые образования в щитовидной железе, которые не пальпируются и/или не превышают в диаметре 1 см, не имеют клинического значения и, как правило, не требуют активного диагностического поиска. Пальпируемые и/или превышающие в диаметре 1 см узловые образования делают необходимым проведение пункционной биопсии ЩЖ. Подавляющее большинство узловых образований ЩЖ представлено узловым коллоидным зобом небольшого размера, при котором в большинстве случаев показано динамическое наблюдение.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Прогноз

При диагнозе узлового коллоидного зоба 0-I степени, подтвержденного цитологически, прогноз для жизни и трудоспособности благоприятный. С течением времени возможно развитие функциональной автономии ЩЖ, что диктует необходимость радикального лечения (метод выбора - терапия радиоактивным йодом). При развитии компрессионного синдрома прогноз определяется рисками оперативного вмешательства.

12.8. ПОДОСТРЫЙ ТИРЕОИДИТ

Н.Ю. Свириденко

Синонимы

Гранулематозный тиреоидит, тиреоидит де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит.

Определение

Подострый тиреоидит - воспалительное заболевание ЩЖ, предположительно вирусной этиологии. Заболевание впервые описано в 1904 г. французским патологоанатомом де Кервеном.

Код по МКБ-10

- E06.1. Подострый тиреоидит.

Эпидемиология

Обычно заболеванию предшествует вирусная инфекция. Число случаев подострого тиреоидита возрастает после эпидемий гриппа, аденовирусной инфекции, эпидемического паротита.

Классификация

В развитии заболевания выделяют четыре стадии:

- I - тиреотоксическая (4-10 нед);
- II - эутиреоидная (1-3 нед);
- III - гипотиреоидная (от 2 до 6 мес);
- IV - выздоровление.

Этиология

Предполагаемые возбудители: вирус Коксаки, аденовирусы, вирус эпидемического паротита, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа и вирус Эпштейна-Барр. Существует генетическая предрасположенность к подо-строму тиреоидиту, так как заболеваемость выше у лиц с HLA-BW35.

Патогенез

Отмечается инвазия ЩЖ полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами, образуются гранулемы, которые содержат гигантские многоядерные клетки. Наряду с деструктивными изменениями наблюдаются пролиферация тиреоидных клеток и образование новых фолликулов.

Клиническая картина

Клинически подострый тиреоидит протекает как типичное воспалительное заболевание. Отмечается увеличение частоты заболеваемости в осенне-зимний период во время эпидемий вирусных заболеваний. Заболеванию обычно предшествует продромальный период, затем в области ЩЖ появляются боли достаточной интенсивности, иррадиирующие в околоушную область, шею, затылок, иногда

Глава 12. Болезни щитовидной железы

отмечается боль при глотании и поворотах головы. ЩЖ увеличена, болезненна при пальпации. Отмечаются повышение температуры тела до 38-39 °С, слабость, повышенная потливость, раздражительность. В крови выявляется увеличенная СОЭ (до 40-60 мм/ч) при неизменном уровне лейкоцитов и небольшом лимфоцитозе.

При подостром тиреоидите в стадии интенсивных болей при УЗИ выявляется увеличение объема железы, появление в одной или в обеих долях зон пониженной эхогенности неправильной формы, без четких контуров. При динамическом наблюдении возможны миграция этих зон, появление их в других участках ЩЖ. Изменения эхо-граммы сохраняются длительное время и после устранения болевого синдрома и нормализации СОЭ.

Диагностика

Физикальное обследование

При пальпации ЩЖ плотная, резко болезненная. В зависимости от степени вовлечения железы в воспалительный процесс болезненность может быть локальной или диффузной. Надо отметить, что встречаются и безболевые формы

подострого тиреоидита.
Лабораторные исследования

- Увеличение СОЭ (более 50 мм/ч) при нормальном содержании лейкоцитов и нормальной лейкоцитарной формуле.
- Снижение уровня ТТГ и повышение уровней свободных Т₄ и Т₃.
- Антитела к тиреоглобулину в сыворотке (можно обнаружить в течение нескольких недель после появления симптоматики).

Через несколько месяцев антитела исчезают.
Инструментальные исследования

При УЗИ обнаруживают увеличение ЩЖ, облаковидные зоны пониженной эхогенности в одной или обеих долях. Описана миграция этих зон.
Данные сцинтиграфии указывают на снижение захвата РФП.

Дифференциальная диагностика
Дифференциальную диагностику проводят с другими патологиями ЩЖ и нетиреоидными заболеваниями, которые сопровождаются болями в области шеи, ухе, нижней челюсти и нарушениями функции ЩЖ:

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- острым тиреоидитом;
- болезнью Грейвса;
- РЩЖ;
- кровоизлиянием в кисту ЩЖ;
- фарингитом;
- эзофагитом;
- средним отитом;
- десневым или пародонтальным абсцессом;
- флегмоной шеи.

Для подтверждения диагноза подострого тиреоидита проводят тест Крайля с назначением 20-30 мг/сут преднизолона. При подостром тиреоидите через 24-72 ч после приема преднизолона наблюдают уменьшение болезненности в области шеи и постепенное снижение СОЭ.

Лечение
Цели лечения

- купирование болевого синдрома.
- нормализация температуры тела и общего анализа крови.
- восстановление функционального состояния ЩЖ.

Медикаментозное лечение

Основным методом лечения подострого тиреоидита является применение глюкокортикоидов. Обычно назначают преднизолон в дозе 20-30 мг/сут.

Критерием снижения дозы глюкокортикоидов служат уменьшение или исчезновение болей в щитовидной железе, нормализация СОЭ. Отсутствие клинического эффекта от применения глюкокортикоидов в течение 2 нед может быть диагностическим признаком иного характера патологического процесса в щитовидной железе. На фоне лечения глюкокортикоидами отмечаются уменьшение объема ЩЖ, положительная эхографическая динамика. Нормализация эхографической картины ЩЖ у больных запаздывает по сравнению с нормализацией клинико-лабораторных данных. Помимо глюкокортикоидов, при подостром тиреоидите широко используют нестероидные противовоспалительные препараты (кроме салицилатов), предпочтительнее препараты пролонгированного действия (напроксен). Применение тиреостатиков в тиреотоксической фазе нецелесообразно, так как тиреотоксикоз при подостром тиреоидите обусловлен ускоренным поступлением в кровь ранее синтезированных гормонов. Более предпочтительным является использование β-адреноблокаторов. Симптомы гипотиреоза при подостром тиреоидите обычно имеют преходящий характер. При необходимости назначают заместительную терапию тиреоидными гормонами. В случаях положительного результата дозу глюкокортикоидов снижают и добавляют нестероидные противовоспалительные средства. При легких формах можно назначить только нестероидные противовоспалительные средства. После исчезновения болевого синдрома, снижения температуры тела, нормализации СОЭ дозу постепенно снижают, вплоть до отмены.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Антибиотики не назначают - неэффективны.

Дальнейшее ведение

У пациентов с подострым тиреоидитом может быть рецидивирующее течение, которое требует возобновления приема глюкокортикоидов, контроля за уровнем тТг и тиреоидных гормонов, СОЭ, УЗИ ЩЖ.

Прогноз
Обычно подострый тиреоидит заканчивается полным выздоровлением через 1,5-2 мес. У ряда больных отмечают склонность к рецидивированию. При развитии стойкого гипотиреоза необходима пожизненная терапия тиреоидными гормонами.

12.9. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
П.О. Румянцев

Синоним
Карцинома ЩЖ.

Определение
Рак щитовидной железы (РЩЖ) - злокачественная эпителиальная опухоль, развивающаяся из фолликулярных или парафолликулярных клеток ЩЖ. РЩЖ представлен пятью гистологическими типами:

- 1) папиллярным (около 80-85% случаев);
- 2) фолликулярным (10-15%);
- 3) медуллярным (5%);
- 4) низкодифференцированным (1%);
- 5) анапластическим (0,1-0,2%).

Медуллярный РЩЖ в 30% случаев имеет наследственную природу, папиллярный РЩЖ - в 4% случаев.

Код по МКБ-10

- C73. Злокачественное новообразование щитовидной железы.

Эпидемиология

Удельный вес РЩЖ в структуре заболеваемости составляет 1% всех злокачественных новообразований. В 2015 г. заболеваемость РЩЖ в РФ составила 7,72 случая на 100 тыс. населения в год, что в основном связано с улучшением диагностики. С другой стороны, до сих пор сказываются медицинские последствия радиационной аварии на Чернобыльской атомной электростанции 1986 г. в Орловской, Тульской и Калужской областях. Заболеваемость РЩЖ среди населения, проживающего в юго-западных районах Брянской области, остается аномально высокой по сегодняшний день.

Профилактика

Избегать ионизирующего лучевого воздействия на область ЩЖ и нахождения в зоне радиоактивного загрязнения, особенно в детском и подростковом возрасте.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Скрининг

Скрининг папиллярного РЩЖ среди молодого населения обоснован на радиационно загрязненных территориях, а также среди полув-чавших лучевую терапию на область шеи. Семейный генетический скрининг необходимо проводить среди кровных родственников больного наследственной формой медуллярного рака в целях выявления носителей онкомутации в гене RET.

Классификация

Согласно гистологической классификации, выделяют пять основных гистологических типов РЩЖ:

- 1) папиллярный;
 - 2) фолликулярный;
 - 3) медуллярный;
 - 4) низкодифференцированный;
 - 5) недифференцированный (анapластический).
- С 2018 г. действует 8-я редакция классификации TNM. Если диагноз установлен клинически, то стадии предшествует префикс c (clinical). Если по результатам гистологического исследования - префикс p (pathology).

Стадия Т (Tumor)

Индексом t обозначается наличие дополнительных очагов опухоли в ЩЖ

- Tx - первичная опухоль не может быть оценена;
- T0 - первичная опухоль не обнаружена;
- T1 - опухоль ≤ 2 см, ограниченная ЩЖ:
 - T1a - опухоль ≤ 1 см;
 - T1b - опухоль ≥ 1 и ≤ 2 см;
- T2 - опухоль ≥ 2 и ≤ 4 см ограниченная ЩЖ;
- T3a* - опухоль ≥ 4 см ограниченная ЩЖ;
- T3b* - выход за пределы капсулы ЩЖ с прорастанием в претиреоидные мышцы вне зависимости от размера опухоли;
- T4 - прорастание опухоли в органы и структуры вне зависимости от размера;
 - T4a - рост опухоли в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод или возвратный гортанный нерв;
 - T4b - рост опухоли в предпозвоночную фасцию, сонную артерию, сосуды средостения.

Стадия N (Nodes). Метастазы в регионарные лимфатические узлы: В конце указывается количество метастатически пораженных и удаленных лимфоузлов

- Nx** - наличие регионарных метастазов невозможно оценить;
- N0** - отсутствие данных о наличии регионарных метастазов:

Глава 12. Болезни щитовидной железы

* (Важно!) Гистологическому исследованию в селективном блоке удаленной клетчатки должно стандартно подвергаться не менее 6 лимфатических узлов. Если лимфатические узлы метастатически не поражены, но исследовано меньшее их количество, стадия классифицируется как pN0.

* (Важно!) Гистологическому исследованию в селективном блоке удаленной клетчатки должно стандартно подвергаться не менее 6 лимфатических узлов. Если лимфатические узлы метастатически не поражены, но исследовано меньшее их количество, стадия классифицируется как pN0.

N0a** - Один или более подтвержденных морфологически (ТАБ или гистология) не пораженных метастазами лимфоузлов;

N0b** - Отсутствие клинических и радиологических (УЗИ, КТ/МРТ) проявлений регионарных метастазов;

N1 - наличие регионарных метастазов:

- N1a*** - метастаз(ы) в лимфоузел(ы) VI (преларингеальных/ Дельфийских, претрехеальных, паратрехеальных) или VII (верхнего средостения) уровня;
- N1b*** - метастаз(ы) в лимфоузел(ы) I-V уровня на стороне опухоли, на противоположной стороне или с обеих сторон.

Стадия M (Metastasis). Отдаленные метастазы:

Mx - невозможно оценить;

M0 - отсутствие;

M1 - наличие.

Пример: **pT2_mN1a_(8/12)M0 (стадия II).**

Таблица 12.6. Карцинома щитовидной железы

Клиническая стадия	Карцинома щитовидной железы		
	Папиллярная Фолликулярная Низкодифференцированная	Медуллярная	Анапластическая
I	Возраст < 55 лет Любая T, Любая N, M0 Возраст > 55 лет T1-2, N0/Nx, M0	T1, N0, M0	-
II	Возраст < 55 лет Любая T, Любая N, M1	T2-3, N0, M0	-

	Возраст > 55 лет T1-2, N1, M0 T3a/T3b, Любая N, M0		
III	Возраст > 55 лет T4a, Любая N, M0	T1-3, N1a, M0	-
IVA	Возраст > 55 лет T4b, Любая N, M0	T4a, Любая N, M0 T1-3, N1b, M0	T1-3a, N0/Nx, M0
IVB	Возраст > 55 лет Любая T и N, M1	T4b, Любая N, M0	T1-3a, N1, M0 T3b-4, Любая N, M0
IVC	-	Любая T, Любая N, M1	Любая T, Любая N, M1

Таблица 12.7. Прогностические факторы, выделенные в 8-й редакции классификации TNM UICC (2017) при МРЩЖ

Прогностический фактор	Опухоль-ассоциированный	Связанный с пациентом	Внешний фактор
Основные	Пред- и послеоперационный уровень кальцитонина и РЭА	Возраст	Объем операции
Дополнительные	Синдром МЭН Герминальная мутация <i>RET/MTC</i> Период удвоения кальцитонина	—	—
Новые и перспективные	Молекулярный профиль	—	—

Таблица 12.8. Прогностические факторы, выделенные в 8-й редакции классификации TNM UICC (2017) при ДРЩЖ

Прогностический фактор	Опухоль-ассоциированный	Связанный с пациентом	Внешний фактор
Основные	Экстратиреоидное распространение (T3-4) Отдаленные метастазы (M1) Уровень послеоперационного тиреоглобулина	Возраст	Радикальность резекции (R0, R1, R2)
Дополнительные	Стадия N Локализация метастазов Мутация <i>BRAF V600E</i>	Пол	Объем операции Радиойодабляция Эндемичный зоб
Новые и перспективные	Молекулярный профиль	—	—

Выбор тактики ведения (объем операции, РЙТ, терапия левотирок-сином натрия, диспансерная группа) у больных дифференцированным РЩЖ зависит от группы клинического риска (рецидива/прогрессиро-вания опухоли).

- Группа низкого риска.
 - ◊ Папиллярный РЩЖ** (со всеми перечисленными ниже признаками).

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- Без локорегиональных или отдаленных метастазов.
- Удалена макроскопически вся опухолевая ткань.
- Отсутствие экстратиреоидной инвазии.
- Отсутствие сосудистой инвазии.
- Неагрессивный гистологический вариант.
- Отсутствие метастатических очагов по данным первой сцин-тиграфии с ¹³¹I.

- ◊ cN0 или pN1 при поражении не более пяти лимфатических узлов, микрометастазы (менее 0,2 см в наибольшем измерении).
- ◊ Интратиреоидный, высокодифференцированный фолликулярный РЩЖ с капсулярной инвазией или без нее и минимальной сосудистой инвазией (менее четырех очагов).
- ◊ Интратиреоидная папиллярная микрокарцинома, унифокаль-ная или мультифокальная, независимо от мутации BRAFV600E.

- Группа умеренного (промежуточного) риска.
 - ◊ Агрессивный гистологический вариант**.
 - ◊ Интратиреоидный папиллярный рак менее 4 см при наличии мутации BRAFV600E.
 - ◊ cN1 или pN1 при поражении более пяти лимфатических узлов, макрометастазы (менее 3 см в наибольшем измерении).
 - ◊ Микроскопическая экстратиреоидная инвазия.
 - ◊ Папиллярный рак с сосудистой инвазией.
 - ◊ Мультифокальная папиллярная микрокарцинома с микроскопической экстратиреоидной инвазией и мутацией BRAFV600E.
 - ◊ Наличие метастатических очагов на шее, накапливающих радиоактивный йод по данным первой сцинтиграфии с ¹³¹I.
- Группа высокого риска.
 - ◊ Резидуальная опухоль**.
 - ◊ Опухоль при сочетании индуцирующих агрессивное течение мутаций (TERT ± BRAF).

♦ pN1 с любым метастатическим лимфатическим узлом более 3 см в наибольшем изменении.
♦ Макроскопическая экстракапсулярная инвазия. ♦ Широкоинвазивный фолликулярный рак (более четырех очагов). ♦ Доказанные отдаленные метастазы.
♦ Высокий уровень тиреоглобулина, характерный для отдаленных метастазов.
В группе низкого риска операцией выбора является гемитиреоид-эктомия + заместительная доза левотироксина натрия; в группе умеренного риска - тиреоидэктомия ± лимфодиссекция + РИТ (30 мКи) + мягкая супрессивная терапия тироксином (ТТГ - 0,2±0,1); в группе высокого риска показана тиреоидэктомия ± лимфодиссекция + РИТ (100 мКи) + жесткая супрессивная терапия тироксином (ТТГ менее 0,1).
* Изменения согласно 8-й редакции классификации TNM UICC (2017), Европа. ** Дополнения согласно 8-й редакции TNM AJCC (2017), США.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Этиология

Выделяют спорадические, семейные (наследственные) и радиаци-онно-индуцированные случаи заболевания.

Патогенез

Ионизирующее лучевое воздействие на ЩЖ в детском и подростковом возрасте повышает риск развития папиллярного РЩЖ через 4 года и более после внутреннего облучения (опыт Чернобыльской аварии) и через 8 лет и более - после внешнего облучения (лимфогранулематоз, опухоли мозга и др.). Наиболее уязвимый возраст - до 5 лет. Семейный характер дифференцированного РЩЖ регистрируют в 3-7% случаев, однако наследственная предрасположенность не доказана. В то же время медулярный РЩЖ в трети случаев имеет наследственную природу, при этом известен этиологический фактор - точковая онкомутация в гене RET. Различают три клинических варианта этого наследственного заболевания: семейный медулярный РЩЖ, синдром МЭН-2А и МЭН-2В. Вариантов мутаций в гене RET при медулярном РЩЖ описано более 30, наиболее частыми являются мутации в кодонах 634 и 620.

Клиническая картина

Наиболее частой причиной самостоятельного обращения к врачу служат такие неспецифические симптомы, как ощущение комка в горле, наличие объемного образования на шее, дискомфорт при глотании. Подозрителен на РЩЖ одиночный, плотный фиксированный узел ЩЖ, а также асимметричное безболезненное увеличение лимфатических узлов шеи при отсутствии иных причин лимфаденопатии воспалительного генеза. Настораживающим симптомом служит внезапно возникшая осиплость и односторонний (на стороне узла ЩЖ) паралич гортани. В ряде случаев заболевание манифестирует асимметричным увеличением лимфатических узлов шеи.

Диагностика

Анамнез

Повышенный риск развития РЩЖ имеют лица с отягощенным семейным (случаи РЩЖ у кровных родственников) и радиационным (облучение на область головы и шеи или проживание в зоне радиоактивного загрязнения), особенно в детском и подростковом возрасте, анамнезом. Неблагоприятный анамнестический фактор - работа в условиях контакта с ионизирующим излучением. При подозрении на медулярный РЩЖ во время сбора семейного анамнеза необходимо тщательно опросить кровных родственников на предмет наличия в семье случаев медулярного РЩЖ или других компонентов синдрома МЭН-2 - опухолей надпочечников и паращитовидных желез.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Физикальное обследование

При осмотре и пальпаторном обследовании шеи необходимо оценить локализацию, плотность, болезненность и смещаемость опухолевых узлов в проекции ЩЖ, а также лимфатического коллектора шеи. Злокачественная опухоль в щитовидной железе чаще всего плотная и безболезненная, увеличение лимфатических узлов шеи на одноименной стороне должно настораживать.

Лабораторные исследования

При подозрении на опухоль ЩЖ необходимо исследовать содержание кальцитонина в крови и при его повышении выполнить УЗИ и КТ надпочечников в целях исключения ФХЦ. У всех больных медулярным РЩЖ необходимо проводить молекулярно-биологический анализ гена RET на предмет наличия герминальной (наследуемой) онкомутации. При обнаружении таковой целесообразно провести семейный генетический скрининг кровных родственников больного, в первую очередь детей.

Инструментальные исследования

УЗИ - основной метод в первичной оценке структурной патологии ЩЖ и регионарных лимфатических узлов шеи. Исследование шеи проводят линейным датчиком 7,5-10 МГц. Если узел ЩЖ имеет нечеткие контуры, неправильную форму, кальцинаты, деформирована капсула железы, - это повод для предположения возможной злокачественной природы новообразования.

При выполнении УЗИ оценивается состояние зон регионарного лимфооттока для исключения метастатической диссеминации.

- Центральная (VI) зона (преларингеальная, пре- и паратрахе-альная, верхняя медиастинальная клетчатка) является первым лимфатическим барьером.
- Боковая (II-V) зона (параюгулярные лимфатические узлы) считается второй линией лимфатических узлов, поражаемых при РЩЖ.
- Лимфатические узлы других уровней (I, VII) поражаются редко, как правило, после массивного метастатического поражения лимфатических узлов центральной и боковой зон лимфоттока.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- При подозрении на асимметричное увеличение и/или изменение эхографических характеристик лимфатических узлов шеи необходимо назначить ТАБ под контролем УЗИ, которую разумно дополнить исследованием опухолевого маркера в смыве пункти-онной иглы - тиреоглобулина при папиллярном и фолликулярном РЩЖ и кальцитонина при медулярном РЩЖ.

ТАБ с последующим цитологическим исследованием - «золотой стандарт» предоперационной дифференциальной диагностики РЩЖ. Чувствительность ТАБ ограничена неинформативными пунктатами и цитологической картиной фолликулярной неоплазии (опухоли без возможности дополнительных уточнений), под которой в 20% случаев скрывается злокачественная природа новообразования ЩЖ. При заборе в достаточном количестве цитологического клеточного материала ТАБ в 80-96% случаев позволяет диагностировать РЩЖ и его гистологический тип - в 60-70% случаев. Чувствительность метода напрямую зависит от качества пункционного материала и опыта цитолога. В случае

неинформативных мазков ТАБ рекомендуют повторить.
ТАБ целесообразно использовать для уточнения морфологической характеристики впервые выявленных и/или увеличивающихся в размерах узлов ЩЖ при достижении ими размера 1 см. Технически образование ЩЖ можно пунктировать начиная с 3-4 мм, однако распространенность таких узлов в популяции довольно высока, а потенциал их злокачественности чаще всего невысокий. Именно поэтому Европейская тиреоидная ассоциация, как и Российская ассоциация эндокринологов, считает целесообразным выполнение ТАБ при размерах узла от 1 см. При подозрении на прорастание капсулы ЩЖ, асимметрично или округлых/кистозных увеличенных регионарных лимфатических узлах ТАБ следует выполнять независимо от размера образований.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Сцинтиграфия шеи с натрия пертехнетатом (^{99m}Tc) или радиоактивным йодом (¹²³I, ¹³¹I) не дает информации о морфологической природе опухоли и не применяется при РЩЖ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с доброкачественными опухолями (аденомой), узловым зобом, узловыми формами тиреоидита, тиреоидитом Риделя.

Показания к консультации других специалистов

При нарушении голоса необходима консультация оториноларинголога.

Пример формулировки диагноза

Папиллярный РЩЖ, pT3mN1aM0 (стадия III).

Лечение

Цели лечения

Радикальное хирургическое удаление местнораспространенных случаев заболевания и комбинированное лечение потенциально дис-семинированных форм РЩЖ.

Показания к госпитализации

Подозрение на опухоль ЩЖ, РЩЖ.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение РЩЖ эффективнее и безопаснее проводить в специализированном медицинском учреждении руками опытных хирургов, выполняющих не менее 50 операций на щитовидной железе в год (международный стандарт). Выбор тактики лечения высокодифференцированного РЩЖ определяется в зависимости от клинической группы риска по развитию рецидива/прогрессирования заболевания (см. выше).

В высокой и умеренной группах риска операцией выбора является тиреоидэктомия, которая может быть дополнена превентивным (при отсутствии на УЗИ увеличенных лимфатических узлов) удалением центральной клетчатки шеи (VI уровень). Футлярно-фасциальное иссечение боковой клетчатки шеи (II-V уровень) проводится при диагностированном на дооперационном этапе метастатическом поражении лимфатических узлов. Фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи выполняют на стороне опухоли или с обеих сторон при установлении метастатического поражения лимфатических узлов латерального лимфатического коллектора. Подобный подход к выбору объема операции достоверно снижает частоту рецидива опухоли и сопряжен с минимальным риском осложнений в руках опытного хирурга.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Гемитиреоидэктомия может быть выполнена при солитарной опухоли до 1 см (микрокарцинома), расположенной внутри ЩЖ, без

признаков интратиреоидной, регионарной и отдаленной диссеминации (стадия T1aN0M0). Гемитиреоидэктомию можно дополнить превентивным удалением паратрахеальной клетчатки на стороне опухоли при подозрении на ее метастатическое поражение. При размере опухоли менее 5 мм удаление паратрахеальной клетчатки нецелесообразно, и его выполняют только в случае выявления при УЗИ увеличенных лимфатических узлов. У детей понятия «микрокарцинома» не существует, и решение принимается индивидуально.

При медуллярном РЩЖ минимальный объем операции при любых размерах медуллярной карциномы - тиреоидэктомия с центральной лимфодиссекцией (VI уровень). Футлярно-фасциальное иссечение клетчатки шеи на стороне поражения выполняют при подозрении на метастазы в боковых лимфатических узлах шеи, а также при размерах первичной опухоли более 3 см и/или экстратиреоидном распространении опухоли (стадия T4). При наследственных формах медуллярного РЩЖ во время операции проводят ревизию паращитовидных желез, которые в случае гиперплазии удаляют. До операции на ЩЖ необходимо провести обследование, направленное на исключение ФХЦ. При выявлении ФХЦ на первом этапе выполняют ее удаление, а на втором этапе - хирургическое лечение медуллярного РЩЖ.

Анапластический РЩЖ на хирургически резектабельной стадии встречается исключительно редко. В таких случаях тиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки и фасциально-футлярным иссечением клетчатки шеи (по показаниям) на стороне опухоли выполняют через 2-3 нед после дистанционной лучевой терапии СОД 40 Гр. В нерезектабельных местнораспространенных случаях заболевания выполняется дистанционная лучевая терапия СОД 70 Гр в режиме гиперфракционирования, желателно на фоне полихимиотерапии. В качестве препарата выбора можно рассматривать таргетную терапию мультикиназным ингибитором леватинибом.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Для повышения безопасности хирургического лечения должны применяться анатомо-хирургические подходы при удалении en bloc ЩЖ и зон регионарного лимфооттока. В целях профилактики непреднамеренного повреждения во время операции ветвей двигательных нервов (возвратный и верхний гортанные нервы, добавочный нерв и др.) дополнительно к хирургической технике их визуализации целесообразно использовать метод интраоперационного нейромониторинга. Метод позволяет не только обнаружить нерв, но и убедиться в его функциональной сохранности.

Лучевая терапия

РИТ ¹³¹I - составная часть комбинированной схемы лечения, применяемой при папиллярном, фолликулярном и низкодифференцированном РЩЖ. Цели лучевой радионуклидной терапии:

- выключение (абляция) оставшейся после тиреоидэктомии ткани ЩЖ;
- удаление опухолевой ткани и метастазов, способных накапливать радиоактивный йод.

Последовательность подготовки и проведения

- Тиреоидэктомия (± лимфодиссекция).
- Первый курс РИТ, так называемая радиойодабляция (через 3-4 нед после операции). Перед радиойодабляцией ^{99m}

выполняют скintiра-фию с натрия пертехнетатом (^{99m}Tc). Если накопление в проекции шеи превышает 1,6%, рекомендуют повторную операцию.

- Контроль за уровнем ТТГ, тиреоглобулина и антител к тиреогло-булину через 3 мес.

Отмена левотироксина натрия (за месяц) или лиотиронина (за 12 дней).

- Повторный курс РИТ или радиоiodдиагностики (по показаниям). Необходимо отметить, что РИТ далеко не всегда эффективна в лечении нерезектабельных очагов рецидива или отдаленных метастазов дифференцированных типов (папиллярного, фолликулярного) РЩЖ и очень редко при низкодифференцирован-ных карциномах. При выявлении радиоiodрезистентных (не накапливающих йод) очагов опухоли или прогрессировании опухоли на фоне РИТ встает вопрос об альтернативной системной терапии. Химиотерапия и дистанционная лучевая терапия не продемонстрировали значимой эффективности не без учета высокой токсичности первой. В последнее время при радиоiod-резистентных метастазах дифференцированных типов РЩЖ в качестве терапии выбора рассматривается применение мультики-назных ингибиторов. Препаратами выбора являются сорафениб (Нексавар*) и ленватиниб (Ленвима*).

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Медикаментозное лечение

После хирургического или комбинированного лечения папиллярного, фолликулярного и низкодифференцированного РЩЖ назначают гормональную терапию левотироксином натрия в дозе, вызывающей подавление (супрессию) секреции ТТГ гипофизом до уровня менее 0,1 мЕ/л. Для определения начальной дозы левотироксина натрия учитывают объем операции на щитовидной железе, возраст и массу тела пациента. Коррекцию терапии осуществляют через 2-3 мес после назначения. Дозу считают адекватно подобранной, если при эутиреоидном клиническом состоянии больного концентрация ТТГ в сыворотке крови ниже нижней границы диапазона референтных значений нормы, а содержание Т4 - на верхней границе. При медуллярном и анапластическом РЩЖ назначают заместительную терапию левотироксином натрия.

Примерные сроки нетрудоспособности

От 7 до 14 дней в зависимости от объема операции. Если больному планируют РИТ, ему предварительно отменяют гормоны ЩЖ, что приводит к потере трудоспособности за 12 дней до лечения и от 5 до 10 дней после диагностики и лечения с применением радиоактивного йода соответственно.

Дальнейшее ведение

Больные, прооперированные по поводу РЩЖ, подлежат обязательному диспансерному наблюдению онкологом и эндокринологом. Периодичность контрольных обследований - не реже 1 раза в полгода, через 5 лет - не реже 1 раза в год.

Объем диагностических исследований при контрольных обследованиях пациентов с дифференцированным РЩЖ включает:

- УЗИ шеи (по показаниям ТАБ);
- определение тиреоглобулина и антител к нему;
- определение ТТГ;
- рентгенографию легких (раз в год);
- определение в крови кальция и фосфора, ПТГ (по показаниям);
- остеосцинтиграфию (по показаниям).

У больных после тиреоидэктомии и успешной радиоiodабляции тиреоглобулин в крови не должен определяться. При его появлении в анализе крови пациент должен быть подвергнут углубленному обследованию на фоне отмены в течение месяца левотироксина натрия (состояние глубокого гипотиреоза) либо на фоне введения рекомби-нантного человеческого тиротропина-альфа с определением тирео-глобулина и антитела к нему, скintiграфии всего тела с радиоактивным ^{123}I или ^{131}I (2-5 мКи). При выявлении рецидива опухоли решают вопрос о повторном хирургическом вмешательстве и/или РИТ.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

У больных медуллярным РЩЖ в послеоперационном периоде определяют содержание кальцитонина и ракового эмбрионального антигена. Прогностическое значение имеет скорость нарастания уровня кальцитонина и ракового эмбрионального антигена в крови. Если время удвоения уровня кальцитонина и/или ракового эмбрионального антигена меньше 6 мес, прогноз является неблагоприятным. Удвоение концентраций в течение от 6 до 12 мес - прогноз умеренно благоприятный, более года - прогноз благоприятный.

У всех больных медуллярным РЩЖ проводят забор крови для определения герминальной мутации в гене RET. При обнаружении герминальной RET-мутации (а также отягощенном семейном анамнезе) диагностируют наследственную форму медуллярного РЩЖ (синдром МЭН-2) и далее проводят обследование, направленное на выявление других компонентов синдрома МЭН-2А и МЭН-2В (гипер-паратиреоз и опухоли надпочечников). При выявлении наследственного медуллярного РЩЖ необходимо обследовать всех ближайших кровных родственников пациента на носительство герминальной RET-мутации и при ее обнаружении обследовать родственника - носителя мутантного гена на наличие клинических симптомов МЭН-2.

Прогноз

Прогноз при папиллярном и фолликулярном РЩЖ чаще всего благоприятный. Применение современных подходов к лечению позволяет достичь показателя 10-летней выживаемости не менее чем у 94% больных. При медуллярном РЩЖ прогноз в значительной степени зависит от наличия регионарных метастазов на момент выявления заболевания. При отсутствии метастазов 10-летняя выживаемость находится на уровне 80-90%, при наличии метастазов - не превышает 40%. Выполнение обширных хирургических вмешательств повышает вероятность радикальности излечения. Отдаленные метастазы значительно ухудшают прогноз. Анапластический РЩЖ - прогностически самая неблагоприятная гистологическая форма РЩЖ, и она слабочувствительна к терапии. В лечении его используют дистанционную лучевую терапию и/или химиотерапию, хирургически резектабельные случаи очень редки. Выживаемость чаще всего не превышает 1 года.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Информация для пациента

РЩЖ при условии его адекватного лечения чаще всего имеет благоприятный прогноз, за исключением медуллярных, низкодифференци-рованных и анапластических карцином. Основной метод лечения - хирургический, который часто дополняют терапией радиоактивным йодом. После хирургического или комбинированного лечения назначают терапию левотироксином натрия с рекомендацией наблюдения у онколога и эндокринолога. Период наблюдения составляет от 10

до 40 лет в зависимости от гистологического типа опухоли. Получать лечение и наблюдаться при РЩЖ эффективнее и безопаснее в специализированных медицинских учреждениях, способных оказывать профилактическую, диагностическую и лечебную помощь в соответствии с международными стандартами.

12.10. ЭНДОКРИННАЯ ОФТАЛЬМОПАТИЯ

Д.В. Липатов, Н.Ю. Свириденко
В 1786 г. Г. Перри из Уэльса, в 1835 г. Р. Грейвс из Дублина и в 1840 г. К. фон Базедов описали пациентов с увеличением ЩЖ, сердцебиениями и протрузией глазных яблок. С этого времени гиперфункцию ЩЖ стали рассматривать как основную причину экзофтальма. Более детально ЭОП начали изучать в конце 1940-х гг. Экзофтальм пытались объяснить разными причинами, в том числе продукцией гипофизом фрагментов ТТГ с экзофтальмическим фактором и общими антигенами в тиреоидной и ретробульбарной ткани. В настоящее время ЭОП рассматривается как самостоятельное заболевание, которое встречается не только при тиреотоксикозе, но и при АИТ и даже при отсутствии патологии ЩЖ.

Синонимы

Офтальмопатия Грейвса; тиреотоксический, эндокринный экзофтальм; инфильтративная, тиреоидная, эутиреоидная, дистиреоидная и ЭОП, аутоиммунная офтальмопатия.

Определение

Эндокринная офтальмопатия - аутоиммунное заболевание с вовлечением мягких тканей орбиты (ретробульбарной клетчатки, экстраокулярных мышц) и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы), приводящее к развитию экзофтальма и комплексу глазных симптомов.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Код по МКБ-10

• N06.2. Экзофтальм при нарушении функции щитовидной железы. **Эпидемиология**

ЭОП возникает в любом возрасте. Женщины страдают от этого заболевания в 2-5 раз чаще, чем мужчины. Пики развития заболевания приходится на 40-44, 60-64 года у женщин и на 45-49, 65-69 лет у мужчин. ЭОП обнаруживается примерно у трети пациентов с диффузным токсическим зобом, однако с появлением новых методов исследования диагностика ЭОП значительно улучшилась и, соответственно, частота выявления заболевания возросла. ЭОП может сочетаться с другой аутоиммунной патологией, как эндокринной, так и неэндокринной. В 95% случаев ЭОП развивается на фоне диффузного токсического зоба, в 5% случаев - на фоне АИТ. Согласно данным G. Bartley (1994), ежегодно ЭОП диагностируется у 16 женщин и у 2,9 мужчин на 100 тыс. населения.

Профилактика

Профилактику ЭОП условно можно разделить на первичную и вторичную. Первичная направлена на предупреждение развития заболевания путем воздействия на факторы риска (изменение функции ЩЖ, курение, стрессы), а вторичная - на раннее выявление заболевания, когда оно еще не проявляется клинически, особенно в случае, если раннее выявление будет способствовать улучшению результатов лечения.

Скрининг

Не проводится.

Классификация

Первая систематическая классификация ЭОП была опубликована в 1969 г. Американской тиреоидной ассоциацией под руководством С. Вернера. В 1977 г. была издана переработанная классификация NOSPECS (табл. 12.9). Она определяет степень функциональных и косметических нарушений на любой из стадий/фаз заболевания независимо от активности процесса.

Таблица 12.9. Классификация эндокринной офтальмопатии NOSPECS (модифицированная, 1977)

Класс	Стадия	Клинические проявления
0-й (No signs or symptoms)	Отсутствие патологических изменений и симптомов со стороны глаз	

Оконгание табл. 12.9

Класс	Стадия	Клинические проявления
1-й (<i>Only signs</i>)	Единичные симптомы	
2-й (<i>Soft tissue involvement</i>)	Изменения мягких тканей орбиты	
	0	Отсутствуют
	a	Незначительно выражены
	b	Умеренно выражены
	c	Резко выражены
3-й (<i>Proptosis</i>)	Экзофтальм	
	0	Отсутствует
	a	Незначительно выражен (3–4 мм больше нормы)
	b	Умеренно выражен (5–7 мм больше нормы)
	c	Резко выражен (= 8 мм)
4-й (<i>Extraocular muscle involvement</i>)	Изменения экстраокулярных мышц	
	0	Отсутствуют
	a	Ограничение движения глазных яблок в крайних отведениях
	b	Ограничение движения глазных яблок
	c	Фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5-й (<i>Corneal involvement</i>)	Изменения роговицы	
	0	Отсутствуют
	a	Сухость
	b	Изъязвление
	c	Помутнение, некроз, перфорация
6-й (<i>Sight loss</i>)	Снижение зрения	
	0	Отсутствует
	a	Незначительно выражено (острота зрения — 0,63–0,5)
	b	Умеренно выражено (острота зрения — 0,4–0,1)
	c	Резко выражено (менее 0,1)
NOSPECS		

В отечественной практике офтальмологи используют классификацию А.Ф. Бровкиной и соавт. (1985), в которой выделяются три формы ЭОП:

Глава 12. Болезни щитовидной железы

1) тиреотоксический экзофтальм;

2) отечный экзофтальм;

3) эндокринная миопатия.

Другой клинической характеристикой ЭОП является активность. Под **активностью** понимают воспалительную фазу заболевания, при которой активно манифестируют и прогрессивно нарастают клинические проявления ЭОП. В неактивной фазе ЭОП процесс остается стабильным, несмотря на то что у пациента сохраняются функциональные и косметические дефекты. Оценка активности необходима с клинических позиций, так как определяет выбор и тактику лечения пациента.

Шкала активности ЭОП Clinical Activity Score (CAS) (табл. 12.10) была предложена M.P. Mourits и соавт. в 1989 г. Она представляет собой простую систему оценки в баллах, позволяющую разделить пациентов на лиц с активной и неактивной стадией заболевания. Активность оценивается максимально в 7 баллов по наличию двух симптомов и пяти признаков воспаления.

Таблица 12.10. Шкала клинической активности эндокринной офтальмопатии (**Clinical Activity Score**)

1. Болезненное чувство давления за или перед глазами (спонтанная ретробульбарная болезненность)
2. Боль при попытках посмотреть вверх, в стороны или вниз (боль при движении глаз)
3. Краснота (эритема) века (век)
4. Покраснение конъюнктивы
5. Припухлость (отек) века (век)
6. Хемоз
7. Отек слезного мясца или плики (полулунной складки)
Количество баллов по шкале CAS

Верификация активности проводится на основании осмотра и опроса пациента. За наличие одного симптома дается 1 балл. **Об активности процесса свидетельствует суммарный балл по данной шкале 3 и более.**

Этиология

Среди пусковых факторов заболевания рассматривают вирусную (ретровирусы) или бактериальную (*Yersinia enterocolitica*) инфекции, токсины, курение, радиацию, стрессы. В основе патологического процесса ЭОП лежит поражение мягких тканей глазницы на фоне нарушенной функции ЩЖ, характер и степень поражения которой могут быть различными. По данным А.Ф. Бровкиной и соавт. (1993), при длительном наблюдении за больными с ЭОП дисфункция ЩЖ была обнаружена у 81,5% больных, из них у 73,4% - гиперфункция, у 8,1% - гипофункция, у 18,5% больных на фоне выраженной картины ЭОП - эутиреоидное состояние. Глава 12. Болезни щитовидной железы Четкой генетической предрасположенности к ЭОП не выявлено. С предрасположенностью к ЭОП ассоциируется ген CTLA4. Полиморфизм аллели G в экзоне 1 CTLA4 A/G также ассоциируется с ЭОП (отношение шансов - 1,65). Частота аллели G коррелирует с тяжестью ЭОП. С ЭОП ассоциируется аллель T в интроне 1 CTLA4 C/T, но не полиморфизм CTLA4 C/T в промоторе (отношение шансов - 1,70).

Патогенез

Существует несколько теорий патогенеза ЭОП. **Первая теория.** В качестве возможного механизма рассматривается перекрестное реагирование антител к тканям ЩЖ с тканями глазницы, наиболее часто встречающееся при диффузном токсическом зобе. На это указывает частое сочетание (в 70% случаев) ЭОП и диффузного токсического зоба, частое одновременное их развитие, уменьшение выраженности глазных симптомов при достижении эутиреоза. **Вторая теория.** ЭОП рассматривается как самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей. Развитие ЭОП при гипотиреозе можно объяснить следующим образом. В норме T₃ ингибирует синтез гликозаминогликанов. При дефиците T₃ ингибирующий эффект уменьшается. Кроме того, высокий уровень ТТГ приводит к увеличению экспрессии HLA-DR на тиреоцитах, что усиливает патологический процесс. Увеличение объема глазодвигательных мышц и ретробульбарной клетчатки приводит к повышению ретробульбарного давления в замкнутой костной полости и развитию характерной клинической картины.

Клиническая картина

Основными начальными проявлениями ЭОП являются:

- экзофтальм;
- периорбитальные отеки;
- глазодвигательные нарушения.

Развитие **экзофтальма** связано с анатомическими особенностями орбиты. Орбита представляет собой замкнутое пространство, неспособное к растяжению, поскольку она ограничена со всех сторон четырьмя костными стенками. Как правило, больные жалуются на боли или чувство тяжести, сдавления, распирания в орбите и на выпячивание глазного яблока.

Глава 12. Болезни щитовидной железы По мере того как проптоз и ширина глазной щели увеличиваются, компенсаторные возможности слезной железы по выработке секрета истощаются, развивается синдром сухого глаза. **Отек** конъюнктивы (хемоз) проявляется ее утолщением, которая при этом слегка приподнимается над склерой. Вовлечение в воспалительный процесс экстраокулярных мышц, осуществляющих движения глазного яблока, сопровождается изменением положения глаза в орбите и нарушением его глазодвигательных функций. Клинически это проявится косоглазием, отсутствием слаженной координации движений глазных яблок, недостаточностью конвергенции и ослаблением аккомодации, то есть развитием **глазодвигательных нарушений**, что при наличии асимметрии приводит к возникновению диплопии. Увеличение объема экстраокулярных мышц в области их брюшка и в зоне циннова кольца у вершины орбиты (апикальный синдром) приводит к компрессии зрительного нерва и нарушению кровотока. На этой стадии заболевания больные чаще всего жалуются на постоянные боли в глазу, затруднения при движении глазами, мучительное двоение. При компьютерной периметрии выявляются центральные и парацентральные скотомы с последующим выпадением полей зрения. Вовлечение в процесс роговицы приводит к снижению ее прозрачности, остроты зрения вследствие развития стойких помутнений - от небольших полупрозрачных инфильтратов (облачко) до грубых рубцов (бельмо). Наиболее тяжелая кератопатия развивается при сочетании экзофтальма с ретракцией верхнего века и лагофтальмом (несмыканием глазной щели), что обуславливает длительное обнажение роговицы, хроническую гиперемию конъюнктивы, полулунной складки и слезного мясца. При несвоевременном лечении заболевание переходит в тяжелую клиническую форму. Наиболее тяжелым проявлением ЭОП является оптическая нейропатия. Начало оптической нейропатии чаще протекает бессимптомно. Однако при тщательном опросе пациенты предъявляют жалобы на эпизоды затуманивания зрения, фрагментарной потери зрения или снижение цветовой насыщенности и контрастности. Явная клиническая манифестация оптической нейропатии ассоциируется с центральными, парацентральными и/или расположенными в нижневисочной области относительными или абсолютными дефектами в поле зрения в виде скотом.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Анамнез В большинстве случаев ЭОП развивается одновременно с манифестацией диффузного токсического зоба (56%), но может появиться через несколько лет после его начала (18%) или предшествовать развитию тиреотоксикоза (26%). Физикальное обследование Позволяет выявить изменение мягких тканей орбиты, наличие и степень экзофтальма (в миллиметрах по экзофтальмометру Гертля), периорбитальные отеки, наличие внутриглазной гипертензии, нарушение функций глазодвигательных мышц, поражение роговицы, нарушение зрения.

Алгоритм обследования включает проведение врачом-офтальмологом:

- визометрии;
- тонометрии по Маклакову или бесконтактной тонометрии;
- исследования орбитального статуса (включая экзофтальмометрию, определение объема движений глаза, ширины глазной щели, величины лагофтальма и др.);
- биомикроскопии;

- офтальмоскопии;
- компьютерной периметрии (уточненные поля зрения);
- исследования цветового зрения (по таблицам Рабкина);
- КТ орбит в двух проекциях с обязательной денситометрией мягких тканей или МРТ орбит.

Лабораторные исследования
Для определения функциональной активности ЩЖ исследуется уровень ТТГ, свободного Т₄, свободного Т₃ в сыворотке крови, антител к рецептору ТТГ. В активной фазе ЭОП повышается содержание гликоза-миногликанов в моче. Однако ложноположительные результаты можно получить при повышенной деструкции соединительной ткани (остеомалации, злокачественных новообразованиях, ревматоидном артрите и т.д.).
Инструментальные исследования

УЗИ щитовидной железы (см. «2.10. Ультразвуковое исследование щитовидной железы»).

УЗИ орбит. При ультразвуковом сканировании у пациентов с отечным экзофтальмом выявляют расширение ретробульбарной зоны, определяют плотность и величину четырех прямых мышц глаза, измеряют диаметр акустического канала зрительного нерва. Суммарная толщина прямых мышц глаза у здоровых людей в среднем составляет 16,8 мм, у больных ЭОП она может достигать 22,6 мм. Канал зрительного нерва также увеличивается в среднем на 22% по сравнению с нормой. По мере развития фиброза мягких тканей орбиты ширина ретробульбарной зоны сокращается, толщина экстраокулярных мышц сохраняется, но становится неравномерной. Ультразвуковое сканирование позволяет визуализировать только 2/3 орбиты, в то время как вершина орбиты остается немой зоной. Более объективно оценить состояние мягких тканей орбит можно с помощью КТ или МРТ. При КТ нормальной орбиты в аксиальной проекции визуализируются глаз, зрительный нерв, глазодвигательные мышцы, слезная железа, ретробульбарная клетчатка, верхняя глазничная вена, костные стенки, верхняя и нижняя глазничные щели, зрительный канал. Ранняя диагностика ЭОП строится на выявлении увеличения размеров нижней прямой мышцы и/или отека ретробульбарной клетчатки. При этом минимальные отклонения от нормы, выявляемые на серии томограмм, выполненных с толщиной срезов более 4 мм, могут быть пропущены или они низкоинформативны. Второй по частоте и последовательности вовлечения в аутоиммунный процесс при ЭОП является медиальная прямая мышца. К ней присоединяются верхняя прямая и косая экстраокулярная мышцы. Двустороннее вовлечение в орбитальный процесс на КТ наблюдалось приблизительно у 50-75% пациентов с предположительным односторонним поражением глаз. По мере прогрессирования ЭОП структура экстраокулярных мышц становится неоднородной, плотность их, по данным КТ, повышается. ЭОП сопровождается повышением плотности

Глава 12. Болезни щитовидной железы
ретробульбарной клетчатки в результате ее отека в среднем до -64 HU (при норме -120 HU). О наличии фиброза свидетельствовали повышение плотности экстраокулярных мышц (+50...+98 HU, при норме до +49 HU), ретробульбарной клетчатки (от -30 до +20 HU при норме от -112 до -65 HU), плотности слезной железы и визуализация рубцовых изменений в ретробульбарных тканях.
Одним из основных параметров, получаемых при **МРТ**, является интенсивность сигнала. Кроме стандартных T₁- и T₂-взвешенных изображений, дополнительную информацию могут предоставить специальные магнитно-резонансные программы: TIRM- и STIR-последовательности. Данные последовательности за счет подавления сигнала от жировой клетчатки могут быть полезными в дифференциации мягких тканей орбиты и обнаружении отека экстраокулярной мышцы. Интенсивность сигнала на STIR-срезе непосредственно связана с увеличением времени релаксации T₂, обусловленным увеличением содержания воды в тканях. Благодаря свойству подавления сигнала от ретробульбарной клетчатки на данной магнитно-резонансной последовательности становится доступной не только качественная, но и количественная оценка отека и инфильтрации экстраокулярной мышцы в активной фазе ЭОП в виде регистрации гиперинтенсивного сигнала от них. Увеличение отношения интенсивности сигнала экстраокулярной мышцы к интенсивности сигнала височной мышцы соответствующей стороны ассоциируется с нарастанием клинической симптоматики заболевания по шкале CAS. В активной фазе сигнал височной мышцы достоверно увеличивается в среднем с 2,6 до 3,3. У пациентов с неактивной ЭОП сигнал височной мышцы в среднем не превышает 2,0. По мере нарастания клинических проявлений ЭОП отмечается достоверное увеличение интенсивности сигнала экстраокулярной мышцы. Подавление T₂-сигнала и снижение интенсивности сигнала экстраокулярной мышцы на STIR-срезе ассоциируются с формированием фиброза.

Глава 12. Болезни щитовидной железы
Проводить **КТ, МСКТ** необходимо для уточнения истинных причин снижения зрения. При декомпенсации заболевания утолщенные экстраокулярные мышцы сдавливают зрительный нерв в задней трети орбиты, диаметр зрительного нерва уменьшается на 1-2 мм в результате резкого растяжения. КТ-, МРТ-признаком компрессии зрительного нерва является интракраниальный пролапс жировой ткани. Этот симптом имеет высокую чувствительность (73%) и специфичность (96%) и является важным диагностическим признаком. Кроме того, отмечаются отек периорбитальных тканей (75%), увеличение слезных желез с нечеткостью их контуров (41%), нечеткость контуров зрительного нерва (37%), утолщение верхней глазничной вены (29%).

Дифференциальная диагностика
Проводится с экзофтальмом опухолевого генеза, кровоизлиянием или воспалительным процессом в орбите, увеличением размеров самого глазного яблока при глаукоме и высокой близорукости, поражением соседних пазух носа.

Показания к консультации других специалистов
При наличии симптомов ЭОП пациент должен быть направлен к эндокринологу для выявления аутоиммунной патологии ЩЖ: диффузного токсического зоба или АИТ (исследуются уровни ТТГ, свободных Т₄, Т₃, антитела к рецептору ТТГ, антитела к тиреопероксидазе, УЗИ ЩЖ).

Пример формулировки диагноза
Диффузный токсический зоб II степени, средней тяжести, в стадии компенсации. ЭОП тяжелой степени, активная фаза, оптическая ней-ропатия, диплопия.

Лечение
Эффективность лечения зависит от правильно поставленного диагноза, точности определения активности процесса в орбите и тяжести клинических проявлений ЭОП, от субъективной оценки качества жизни, индивидуальных характеристик

пациента. Лечение ЭОП комплексное, и его необходимо проводить совместно с офтальмологом и эндокринологом с учетом степени тяжести заболевания и нарушения функции ЩЖ.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Цели лечения

Основными задачами лечения являются уменьшение клинических проявлений ЭОП, предупреждение развития кератопатии, снижение внутриглазного и ретробульбарного давления, подавление деструктивных процессов в тканях орбиты, увлажнение конъюнктивы, предупреждение прогрессирования ЭОП и развития слепоты, улучшение качества жизни и восстановление зрения. Непременным условием успешного лечения является достижение эутиреоидного состояния.

Показания к госпитализации

Тяжелое течение ЭОП, наличие прогрессирующего экзофтальма, лагофтальма, поражения роговицы, резкого ограничения подвижности глазных яблок, хемоза, кератопатии, симптомов оптической нейропатии требуют срочной госпитализации больных.

Немедикаментозное лечение

В активной фазе ЭОП проводится лучевая терапия на область орбит в суммарной дозе 16 или 20 Гр на курс. Эффективность лечения зависит от длительности существования ЭОП. Положительные результаты наблюдаются при анамнезе заболевания не более 12 мес. Наиболее эффективна лучевая терапия орбит в первые 6 мес от манифестации заболевания. Лучевая терапия обычно хорошо переносится, однако может вызывать преходящее обострение симптомов, которое можно предотвратить назначением глюкокортикоидов. Хотя катаракта после лучевой терапии может возникнуть раньше, чем обычно, она легко устраняется хирургической коррекцией. Тяжелая АГ и диабетическая ретинопатия являются противопоказаниями к лучевой терапии. Диабет без ретинопатии может рассматриваться как относительное противопоказание к облучению. Лучевая терапия эффективна только в активной фазе ЭОП, менее эффективна в стадии перехода, когда начался фиброз, и абсолютно неэффективна в стадии закончившегося фиброза.

Медикаментозное лечение

Длительный некомпенсированный тиреотоксикоз является установленным фактором риска тяжелого течения ЭОП, что определяет необходимость компенсации тиреотоксикоза в максимально возможные сроки. В настоящее время нет убедительных данных о влиянии дозы или режима приема тиреостатиков (монотерапии или блокирования с последующим приемом левотироксина натрия) на течение ЭОП, но в отдельных случаях, когда трудно добиться стойкой компенсации, схема «блокируй и замещай» может иметь преимущество, так как позволяет длительно поддерживать эутиреоидное состояние.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

При неэффективности тиреостатической терапии показано радикальное лечение: хирургическое или РЙТ. Методом выбора является тиреоидэктомия, так как у больных после неполного удаления ЩЖ отмечают стойкое повышение антител к рецептору ТТГ. Предполагается, что длительная персистенция антител к рецептору ТТГ способствует затяжному течению ЭОП с поддержанием активности воспаления, увеличению проптоза, ретракции век и ширины глазной щели, то есть к увеличению тяжести. Это снижает шансы пациентов на возврат к исходному косметическому статусу со стороны глаз и зрительному комфорту.

В неактивной фазе ЭОП проводится РЙТ. Достижение пострадиационного гипотиреоза имеет существенное значение для клинического течения ЭОП. Факторами риска ухудшения течения ЭОП после РЙТ являются: сохраняющийся тиреотоксикоз в течение 12 мес после РЙТ (RR - 5,1; p <0,01), исходный объем ЩЖ не менее 50 мл (RR - 6,7; p <0,001), персистенция антител к рецептору ТТГ не менее 10 UI/l в течение 1 года (RR - 5,4; p <0,01) и курение (RR 3,2; p <0,001). При гипотиреозе проводится заместительная терапия левотироксином натрия под контролем уровня ТТГ.

Ухудшение состояния глаз возникает при резком переходе от одного состояния к другому, поэтому после оперативного лечения диффузного токсического зоба или РЙТ необходимо тщательно следить за уровнем гормонов ЩЖ в крови и проводить профилактику и адекватное лечение гипотиреоза или тиреотоксикоза (в случае неэффективной РЙТ).

При планировании оперативного лечения или РЙТ необходимо учитывать степень активности ЭОП. Пациентам с неактивной фазой (CAS менее 3 баллов) предварительная подготовка не требуется, назначают только симптоматическое лечение в зависимости от выявляемой симптоматики (синдром сухого глаза, ретракция век, дипло-

Глава 12. Болезни щитовидной железы

пия, лагофтальм, повышение внутриглазного давления). При наличии синдрома сухого глаза (ощущение песка в глазах, слезотечение и фотофобия) и лагофтальма назначают искусственные заменители слезы и глазные гели. При повышении внутриглазного давления назначают антиглаукомные капли.

При высокоактивном процессе в орбитах (CAS не менее 5 баллов) хирургическое лечение или РЙТ следует отложить до уменьшения выраженности воспаления. При низкоактивном процессе в орбитах (CAS равно 3-4 баллам) назначают глюкокортикоиды внутрь через 1-3 дня после операции или РЙТ (начиная с дозы преднизолона 0,3-0,5 мг/кг массы тела в сутки с последующим снижением дозы и отменой препарата примерно через 1-3 мес).

Симптоматическое лечение

Всем пациентам с ЭОП и повреждением роговицы рекомендуется применение препаратов искусственной слезы в течение дня и/или мазей на ночь. Применение призматических линз позволяет контролировать преходящее или постоянное двоение в глазах, а сон с возвышенным положением головы позволяет уменьшить отек век по утрам. Спорным является введение ботулинического токсина в леватор верхнего века при ретракции век, которое проводится только в специализированных центрах.

Патогенетическое лечение

Лечение ЭОП легкой степени. Легкая форма ЭОП обычно диагностируется на основании невыраженного отека век, конъюнктивы и гиперемии, умеренного проптоза (менее 3 мм), легкой ретракции век (менее 2 мм) и очень слабого, если таковое имеется, вовлечения экстраокулярных мышц. У большинства пациентов с легкой степенью ЭОП, особенно с удовлетворительным качеством жизни, методом выбора является выжидательная тактика и наблюдение. В случае если легкая ретракция век, отек мягких тканей или экзофтальм значительно ухудшают качество жизни или имеется тенденция к прогрессированию болезни, будет оправдано лечение, применяемое при ЭОП средней степени тяжести.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лечение ЭОП средней и тяжелой степени. При выборе метода лечения следует, прежде всего, учитывать активность ЭОП.

Лечение пациентов с активной фазой ЭОП. Пациенты с активной ЭОП средней или тяжелой степени (CAS не менее

3/7 баллов) должны получать иммуносупрессивную терапию глюкокортикоидами, лучевую терапию или их комбинацию. **Глюкокортикоиды.** При приеме внутрь глюкокортикоиды оказываются эффективными примерно в 60% случаев, тогда как при ретро-бульбарном введении – только в 40% случаев. Пероральное введение глюкокортикоидов (начальная доза – 60-80-100 мг преднизолона, или приблизительно 1 мг/кг массы тела) требует применения высоких доз в течение длительного времени. Глюкокортикоиды эффективно устраняют клинические проявления со стороны мягких тканей, уменьшая отеки, гиперемию, хемоз, увеличивая подвижность экстраокулярных мышц и остроту зрения. В то же время их воздействие на проптоз ограничено. У пациентов с миогенной формой ЭОП раннее лечение глюкокортикоидами (в первые 3-4 мес от манифестации глазных симптомов) позволяет уменьшить риск развития непреходящей диплопии, вызванной фиброзом экстраокулярных мышц. После достижения клинического эффекта дозу глюкокортикоидов постепенно снижают примерно на 5-10 мг в неделю в зависимости от клинической реакции на отмену. Достаточно часто при снижении дозы глюкокортикоидов или в случае их отмены развивается рецидив ЭОП, что требует увеличения дозы и более длительного лечения. Длительный прием пероральных глюкокортикоидов может вызвать ряд побочных эффектов: развитие остеопороза, медикаментозного синдрома Кушинга, АГ, стероидного диабета, обострение язвенной болезни, сопутствующих инфекций. В таких случаях, а также с профилактической целью возможно применение препаратов кальция, витамина D, калия, бисфосфонатов, средств, снижающих кислотность желудка, соблюдение диеты.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

В настоящее время методом выбора для лечения активной ЭОП является внутривенное введение глюкокортикоидов в режиме пульс-терапии. В литературе описано несколько случаев летального исхода от токсического гепатита и тромбоэмболии при превышении кумулятивной дозы метилпреднизолона более 10 г. В этой связи рекомендуется ограничение курсовой суммарной дозы метилпреднизолона до 8 мг во избежание развития острой дистрофии печени с летальной печеночной недостаточностью. Во избежание тяжелых осложнений до назначения лечения необходимо исключить нарушение функции печени, вирусный гепатит в анамнезе, АГ, тромбофлебит, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, декомпенсацию диабета, обострение инфекции мочевыводящих путей и глаукому. Также не рекомендуется резко, с большой дозы, обрывать лечение, так как это может привести к обострению сопутствующих заболеваний, в частности, гепатита.

Внутривенная пульс-терапия метилпреднизолоном используется в различных режимах, курсовой дозе, интервалах между курсами и продолжительности лечения. В 2016 г. были опубликованы рекомендации Европейской тиреоидной ассоциации и Европейской группы по изучению ЭОП, согласно которым метилпреднизолон вводится по схеме: 500 мг/нед в течение 6 нед, затем 250 мг/нед в течение 6 нед (кумулятивная доза 4,5 мг); в более тяжелых случаях рекомендуется назначение метилпреднизолона в дозе 750 мг 1 раз в нед в течение 6 нед, затем по 500 мг 1 раз в нед в течение 6 нед (7,5 г суммарной дозы).

- Суммарная доза внутривенных глюкокортикоидов не должна превышать 8 г. Пациентам с признаками предшествующего вирусного гепатита, с выраженным нарушением функции печени, тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями или психиче-

Глава 12. Болезни щитовидной железы

скими расстройствами не следует назначать внутривенное введение глюкокортикоидов; перед началом лечения СД должен быть компенсирован, АД нормализовано. Пациенты, получающие внутривенные глюкокортикоиды, должны находиться под строгим наблюдением врачей для оценки эффективности лечения и раннего выявления побочных эффектов. Когда побочные эффекты перевешивают преимущества терапии, следует рассмотреть возможность прекращения лечения глюкокортикоидами в пользу другой стратегии лечения или более тщательного контроля.

- В случае угрозы потери зрения вследствие оптической нейропатии, тяжелого повреждения роговицы, подвывиха глазного яблока лечение следует начинать с очень высоких доз внутривенных глюкокортикоидов (500-1000 мг метилпреднизолона в течение 3 дней подряд или через день в течение 1-й недели), если ответ отсутствует или слабый в течение 2 нед – срочно проводить орбитальную декомпрессию. После декомпрессии введение внутривенного метилпреднизолона следует продолжить.

Максимальная концентрация препарата в крови развивается через 1 ч после введения с последующим снижением в течение 6-7 ч. Метилпреднизолон накапливается в различных тканях, причем больше в воспаленных, чем в нормальных. Пульс-терапия позволяет достигнуть быстрого (в течение 24 ч), но нестабильного эффекта. Часто через 4-12 нед после отмены лечения симптомы ЭОП возобновляются.

При тяжелом, угрожающем зрению поражении роговицы показаны частое применение глазных мазей, увлажнителей, тарзорафия (полное или частичное ушивание век) или другие временные меры для создания условий для заживления роговицы. В случае перфорации роговицы/тяжелого язвенного поражения необходимо применение антибиотиков, проведение кератопластики или пересадки роговицы.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Другие методы лечения включают аналоги соматостатина, циклоспорин, азатиоприн, циамексон*⁹ и внутривенное введение иммуноглобулинов, но они не являются препаратами выбора из-за меньшей эффективности и высокой токсичности.

В качестве специфического лечения рассматриваются моноклональные антитела к различным антигенам, экспрессируемым на иммунных клетках и вовлеченным на разных уровнях в аутоиммунные реакции: этанерцепт, анакинра, ритуксимаб. Эти препараты подавляют созревание В-лимфоцитов на ранней стадии.

Ритуксимаб представляет собой синтетическое (генно-инженерные) химерные моноклональные антитела мыши/человека, обладающие специфичностью к CD20-антигену, находящемуся на поверхности нормальных и измененных В-лимфоцитов.

По структуре ритуксимаб относится к IgG₁. В результате терапевтического воздействия на клетки CD20⁺ исчезают

В-лимфоциты во всех промежуточных стадиях В-клеточного созревания, а также активированные клетки памяти и короткоживущие плазматические клетки, без воздействия на регенерацию В-клеток из стволовых клеток и продукцию иммуноглобулинов плазматическими клетками. Было показано, что ритуксимаб оказывает значительное влияние на активность и тяжесть ЭОП.

Хирургическое лечение

Декомпрессия орбиты. В том случае, если у пациентов с тяжелой формой ЭОП, осложненной оптической нейропатией, выраженным проптозом, изъязвлением роговицы, подвывихом глазного яблока, формированием выраженного косметического дефекта, через 2 нед ответ на внутривенное введение глюкокортикоидов отсутствует или незначителен

или развиваются серьезные побочные эффекты, проводится срочная декомпрессия орбит для предупреждения развития слепоты. Орбитальная декомпрессия представляет собой увеличение объема для содержимого орбиты либо за счет расширения костной составляющей орбиты, либо за счет удаления жировой клетчатки, либо того и другого вместе. На сегодняшний день хирургическая декомпрессия включает удаление медиальной стенки, основания орбиты, латеральной стенки, в то время как от удаления верхней стенки отказались, так как вклад этой техники в увеличение объема орбит является минимальным и ассоциируется с побочными эффектами и осложнениями. Чаще хирургическое лечение проводится в неактивной (не менее 6 мес) фазе ЭОП и включает реконструктивную декомпрессию орбит при выраженном экзофтальме или ретробульбарной боли.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Декомпрессия бывает костной (убираются 1-2 стенки орбиты, иногда и три), жировой (резекция увеличенной интраорбитальной жировой клетчатки) или сочетанной (операция на костных стенках и орбитальной жировой клетчатке).

Операции на глазодвигательных мышцах. Диплопия, развившаяся в начале заболевания, связана с отеком и нарушением функции экстраокулярных мышц. Она может быть устранена иммуносупрессивной или лучевой терапией. Диплопия, развившаяся в неактивной фазе, связана с фиброзом экстраокулярных мышц и ретробульбарной клетчатки и может быть устранена только хирургическим путем.

Изменения со стороны век (ретракция, лагофтальм, птоз, отек) требуют выполнения операции на веках. Наиболее частой проблемой хирургического лечения ретракции верхнего века при ЭОП считают установление после операции правильного уровня века.

Абсолютному большинству пациентов с ЭОП оперативное лечение не требуется. В том случае, если оно показано, операции на глазодвигательных мышцах и веках, а также декомпрессия глазницы позволяют улучшить зрительные функции и внешний вид пациента.

Показания к консультации других специалистов

Лечение проводится совместно офтальмологом, эндокринологом, офтальмохирургом, нейрохирургом, радиологом, оториноларингологом. **Примерные сроки нетрудоспособности** - 14-21 день.

Дальнейшее ведение

Определение тактики лечения тиреотоксикоза (медикаментозное, оперативное, лечение радиоактивным йодом).

Систематический контроль за функцией ЩЖ. Офтальмологический контроль через 3-6 мес. Предупреждение прогрессирования ЭОП и развития осложнений: контроль за состоянием роговицы, внутриглазного давления, диагностика зрительных расстройств. Диспансерное наблюдение 1 раз в год при отсутствии признаков прогрессирования заболевания.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Информация для пациента

Пациент должен быть информирован, что у курильщиков ЭОП развивается чаще и имеет более тяжелое течение, эффективность терапии ЭОП у курильщиков значительно ниже, чем у некурящих. Изменение функционального состояния ЩЖ как в сторону гипофункции, так и декомпенсации тиреотоксикоза также оказывает негативное влияние на течение ЭОП. Другие факторы риска (стрессы, переохлаждение, перегревание, повышенная инсоляция, истощение) могут утяжелять течение ЭОП. Больного следует предупредить о сложности и длительности лечения.

Прогноз

Возможно стойкое сохранение экзофтальма с развитием косоглазия и диплопии. При злокачественном течении ЭОП и отсутствии своевременных медикаментозных и хирургических вмешательств нарушается функция зрительного анализатора, вплоть до полной потери зрения.

Заключение

Таким образом, ЭОП была и остается одной из актуальнейших проблем на стыке офтальмологии и эндокринологии.

Дальнейшее изучение патогенеза, совершенствование методов диагностики и лечения этой патологии позволят оказывать квалифицированную и своевременную помощь большому количеству пациентов с этой патологией.

12.11. ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗ

Н.А. Петунина

Определение

Тиреотоксический криз - редкое, но опасное для жизни состояние, проявляющееся резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза у больных диффузным или диффузно-узловым токсическим зобом.

Эпидемиология

Тиреотоксический криз встречается у 1-2% пациентов, госпитализированных по поводу тиреотоксикоза, наиболее часто у больных диффузным токсическим зобом. У женщин тиреотоксический криз развивается в 3 раза чаще, чем у мужчин.

Клиническая картина

Тиреотоксический криз характеризуется увеличением выраженности всех симптомов тиреотоксикоза (табл. 12.11). Характерны острое начало и молниеносное течение. При лечении радиоактивным йодом тиреотоксический криз возникает чаще в конце первой - начале второй недели после приема изотопа и может протекать медленнее. У пожилых пациентов тиреотоксический криз может протекать атипично с преобладанием в клинической картине крайней слабости, депрессии, летаргии.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Основные симптомы тиреотоксического криза.

- Гипертермия и профузное потоотделение без признаков инфекции.
- Поражение ЦНС. Метаболическая энцефалопатия: возбуждение, эмоциональная лабильность, тревожность, замешательство, вплоть до развития психоза, спутанность сознания и кома.
- Поражение сердечно-сосудистой системы. Синусовая тахикардия, не соответствующая степени гипертермии, наджелудочковая тахикардия или мерцательная аритмия, признаки сердечной недостаточности или обратимой дилатационной кардиомиопатии. В начале криза - систолическая АГ с высоким пульсовым давлением с последующим развитием гипотензии.
- Желудочно-кишечные проявления. Тошнота и рвота, диарея, разлитые боли в животе, гепатомегалия. Появление желтухи - плохой прогностический признак.

В течении тиреотоксического криза выделяют начальную (под-острую) и острую (коматозную) фазы.

- **Начальная (подострая) фаза** - период от появления первых признаков до нарушения сознания и развития комы.
- **Острая (коматозная) фаза** развивается через 24-48 ч при неблагоприятном течении подострой фазы, а при бурном

развитии тиреотоксического криза - уже через 12-24 ч.
Наиболее частая причина летального исхода - острая сердечная, надпочечниковая или печеночная недостаточность.
Этиология
Строгой зависимости между тяжестью тиреотоксикоза и риском развития тиреотоксического криза нет. Тиреотоксический криз обычно развивается при наличии недиагностированного или некомпенсированного тиреотоксикоза. Криз имеет резкое начало и почти всегда вызывается провоцирующими факторами (табл. 12.11).
Таблица 12.11. Критерии диагностики тиреотоксического криза (Burch and Wartofsky, 1993)

Критерии	Баллы
Нарушение терморегуляции	
Температура тела, °С	
37,2-37,7	5
37,8-38,2	10
38,3-38,8	15
38,9-39,3	20
39,4-39,9	25
>40,0	30
Сердечно-сосудистая система	
Тахикардия, в минуту	
100-109	5
110-119	10
120-129	15
130-139	20
>140	25
Фибрилляция предсердий	
Нет	0
Да	10
Застойная сердечная недостаточность	
Нет	0
Легкая (отеки стоп)	5
Умеренная (хрипы в нижних отделах легких)	10
Тяжелая (отек легких)	20
Желудочно-кишечные проявления	
Отсутствуют	0
Умеренные (диарея, боли в животе, тошнота/рвота)	10
Тяжелые (желтуха)	20
Поражение ЦНС	
Отсутствует	0
Легкое (возбуждение)	10
Умеренное (делирий, психоз, апатия)	20
Тяжелое (судороги, кома)	30
Провоцирующие факторы	
Нет	0
Да	10

Примечание: более 45 - тиреотоксический криз; 25-44 - надвигающийся криз; менее 25 - криз маловероятен.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Тиреотоксический криз могут спровоцировать:

- внезапное необоснованное прекращение тиреостатической терапии;
- оперативное вмешательство на щитовидной железе;
- РИТ;
- инфекция, сепсис (наиболее частая причина в настоящее время);
- психическая травма и эмоциональный стресс;
- травма, ожоговая травма;
- оперативное вмешательство по поводу сопутствующего заболевания;
- диабетический кетоацидоз и гипогликемия;
- роды;
- острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- интенсивная физическая нагрузка;
- лучевая терапия;
- массивная нагрузка йодом (например, внутривенное введение контрастных веществ при рентгенологическом исследовании);
- грубая пальпация ЩЖ;
- прием ЛС (цитотоксических препаратов, передозировка салици-латов и адреномиметиков);
- отравление фосфорорганическими соединениями.

Механизм развития

Механизм развития тиреотоксического криза изучен недостаточно. Большинство исследователей выделяют три важнейших звена патогенеза:

- 1) тиреотоксикоз;
- 2) относительную НН;
- 3) гиперактивность симпатoadреналовой системы.

Дифференциальная диагностика

- Сердечно-сосудистая недостаточность и сосудистый криз у больных тиреотоксикозом.
- Пневмония.
- Гастроэнтерит.
- Острый энцефалит.
- Периодический тиреотоксический паралич.
- Эндогенный психоз, тревожные расстройства и панические атаки.
- Диабетическая, уремическая и печеночная кома.
- Злокачественная гипертермия.
- Сепсис.
- ФХЦ.
- Острая лекарственная интоксикация.
- Центральный антихолинергический синдром.
- Алкогольный делирий.
- Нейролептический злокачественный синдром.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Анамнез

Характерная симптоматика, выраженность ее нарастает в течение нескольких часов, реже дней. Тиреотоксикоз в анамнезе, наличие зоба и экзофтальма облегчают распознавание криза.

Физикальное обследование

Характерные проявления тиреотоксического криза:

- лихорадка более 40 °С - важнейший диагностический признак;
- внезапно начавшаяся синусовая тахикардия с ЧСС более 140 в минуту;
- аритмии - наджелудочковая тахикардия и фибрилляция предсердий;
- неожиданное развитие сердечной недостаточности с резкой артериальной гипотензией и отеком легких;
- психические изменения - от возбуждения до психоза и комы;
- появление внешних признаков - увеличение ЩЖ, экзофтальм.

Лабораторные исследования

- **Общий анализ крови.** Лейкоцитоз с умеренным сдвигом влево может присутствовать даже без инфекции.

- **Биохимический анализ крови.**

- ◇ Умеренная гипергликемия при отсутствии СД.
- ◇ Выраженная гипохолестеринемия.
- ◇ Значительное снижение протромбинового индекса (до 35-44%) и фибриногена.
- ◇ Гипопротеинемия с гиперглобулинемией.
- ◇ Умеренная гиперкальциемия.
- ◇ Повышение активности АЛТ и АСТ, уровня билирубина.
- ◇ Увеличение активности щелочной фосфатазы.

- **Определение тиреоидных гормонов.** Уровни свободных фракций T₃ и T₄ в сыворотке крови повышены.

Инструментальные исследования

Характерно повышение показателя 24-часового теста поглощения радиоактивного йода.

Неотложные мероприятия по диагностике и лечению

Летальность, по различным данным, может достигать 75-90%, но ранняя диагностика и адекватная интенсивная терапия могут снизить риск до 10-20%.

Лечение проводят в условиях реанимационного отделения. Начинать лечение следует немедленно, не ожидая результатов лабораторных исследований.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Терапия направлена на снижение уровня циркулирующих тирео-идных гормонов, борьбу с гиперактивностью симпатoadреналовой системы, купирование относительной НН. Проводится симптоматическая терапия.

- Снижения уровня циркулирующих тиреоидных гормонов достигают путем подавления синтеза новых гормонов, секреции гормонов и периферической конверсии T₄ в T₃.
- Для блокирования синтеза тиреоидных гормонов назначают тиреостатические препараты - тиамазол или пропилтиоурацил. Больным в коме вводят через назогастральный зонд или рек-тально. Пропилтиоурацил по 500-1000 мг однократно и далее по 250 мг каждые 4 ч. Доза тиамазола может достигать 100 мг/сут (по 20-25 мг каждые 6-8 ч). Пропилтиоурацил обладает способностью блокировать периферическую конверсию T₄ в T₃, поэтому многие отдают предпочтение этому препарату.
- Для ингибирования протеолиза коллоида и предотвращения выброса T₄ и T₃ в кровь назначают неорганический йод или лития карбонат. Оптимально применение йода внутрь [в виде йода + (калия йодид + глицерол) или насыщенного раствора калия йодида по 5-8 капель каждые 6 ч] или парентерально. Раннее назначение поддерживающей терапии внутривенной инфузии натрия йодида (0,5-1,0 г каждые 12 ч) возможно, если приготовить стерильный раствор ex tempore.
- Как минимум за 1 ч до начала терапии йодом необходимо назначить антитиреоидные препараты. Отсутствие медикаментозной блокады синтеза тиреоидных гормонов создает условия для накопления гормонов в щитовидной железе.
- В качестве препаратов йода возможно применение йодсодержа-щих рентгеноконтрастных веществ (натрия йоподата и йопаное-вой кислоты) и амиодарона. В отечественной практике использование данных средств для купирования тиреотоксического криза не нашло широкого применения.
- Глава 12. Болезни щитовидной железы
- Лития карбонат - альтернативное средство для ингибирования выброса тиреоидных гормонов при аллергии на йод и серьезных токсических реакциях на тиреостатические препараты. Лития карбонат назначают по 300 мг каждые 6 ч с последующей коррекцией дозы для поддержания уровня лития в плазме на уровне 0,8-1,2 мэкв/л (1 ммоль/л).
- Для снижения уровня гормонов в периферической крови применяют перитонеальный диализ или плазмаферез. Некоторый эффект достигается при назначении колестирамина (холестира-мина*⁹) и L-карнитина.

- Борьба с гиперактивностью симпатoadреналовой системы.
- Для уменьшения гиперактивности симпатoadреналовой системы применяют β-адреноблокаторы. Препаратом выбора является пропранолол. Его назначают внутрь по 20-40 мг каждые 6 ч. В тяжелых случаях доза может быть увеличена до 80-120 мг каждые 6 ч. Внутривенное введение (начальная доза - 0,5-1,0 мг) необходимо проводить с большой осторожностью - медленно, с мониторингом сердечной деятельности. При необходимости через несколько часов могут быть введены последующие дозы - 2-3 мг в течение 10-15 мин каждые 3 ч.
- Если применение β-адреноблокаторов противопоказано, возможно назначение резерпина по 2,5 мг (1 мл 0,25% раствора) внутримышечно каждые 6-8 ч или по 0,25-0,5 мг внутрь каждые 4 ч. Резерпин, однако, оказывает тормозящее влияние на ЦНС и способен вызвать диспепсию.
- У лиц с тяжелыми сердечно-сосудистыми заболеваниями, у пожилых с выраженным атеросклерозом применение резерпина и β-адреноблокаторов ограничено.
- Купирование относительной НН.
- С этой целью назначают глюкокортикоиды, обладающие, кроме того, способностью ингибировать периферическую конверсию T₄ в T₃. Гидрокортизон внутривенно в начальной дозе 300 мг с последующим введением 100 мг каждые 8 ч в течение первых 24-36 ч. Дексаметазон по 5 мг каждые 12 ч или по 2 мг каждые 6 ч. Длительность терапии глюкокортикоидами обычно составляет несколько дней.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- Симптоматическая терапия: ликвидация гипоксии, гипертермии, дегидратации. Гипертермию купируют парацетамолом; салицила-ты противопоказаны, так как они способствуют высвобождению тиреоидных гормонов из связи с белком, увеличивая их свободную фракцию.
- Коррекция провоцирующих факторов.
- Антибиотики широкого действия при подозрении на инфекцию, купирование кетоацидоза или гипогликемии.
- На фоне интенсивной комплексной терапии улучшение состояния больного наступает через 24-30 ч. Лечение продолжают до полного устранения всех симптомов и метаболических расстройств, обычно в течение 7-10 дней.

Профилактика

- Своевременная диагностика и рациональное лечение тиреотоксикоза.
- Отказ от плановых оперативных вмешательств по поводу сопутствующих заболеваний у больных декомпенсированным тиреотоксикозом.
- Проведение радикального лечения тиреотоксикоза на фоне компенсации функции ЩЖ.

12.12. ГИПОТИРЕОИДНАЯ КОМА

Н.А. Петунина

Определение

Гипотиреοидная кома - ургентное, крайне тяжелое состояние в исходе длительно некомпенсированного гипотиреоза. Летальность высокая, достигает 50-80%, своевременная диагностика и адекватное лечение позволяют снизить летальность до 20-30%.

Эпидемиология

Заболеваемость составляет 0,22 на 1 млн населения в год. В 80% случаев встречается у женщин старше 60 лет. Наиболее часто заболевание диагностируют в зимнее время года. У подавляющего большинства пациентов (95%) первичный и лишь у немногих (5%) - вторичный гипотиреоз.

Клиническая картина

Длительно текущий некомпенсированный гипотиреоз часто не имеет четких клинических проявлений, развивается медленно и протекает под масками других заболеваний, поэтому в большинстве случаев гипотиреοидную кому диагностируют поздно. Утяжеление клинических проявлений гипотиреоза, как правило, происходит постепенно, в течение нескольких недель или месяцев.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- Специфические клинические симптомы гипотиреοидной комы - нарушение толерантности к холоду и гипотермия (ректальная температура - менее 36 °С). Температура тела - один из основных критериев прогноза выживания: худший прогноз у пациентов с ректальной температурой менее 33 °С. При присоединении интеркуррентного инфекционного заболевания температура тела может быть субфебрильной.
- Другие симптомы - нарастающая сонливость, отсутствие словесного контакта, гипорефлексия. Характерно нарастающее угнетение ЦНС от заторможенности и дезориентации до комы.
- Прогрессирующая брадикардия и артериальная гипотония.
- Дыхательная недостаточность, диспноэ.
- Гипотиреοидный септицемия с накоплением жидкости в плевральной, перикардальной и брюшной полостях.
- Острая задержка мочи и динамическая или механическая кишечная непроходимость, нередко желудочно-кишечные кровотечения.
- Течение гипотиреοидной комы может осложняться тяжелой гипогликемией.

Непосредственной причиной смерти обычно является прогрессирующая сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность.

Описаны следующие варианты нетипичной клинической картины декомпенсированного гипотиреоза:

- микседематозный делирий, или так называемая микседема сумасшедших, проявляющаяся острым психозом на фоне тяжелых расстройств памяти и мышления;
- гипотиреοидная кома под маской стволового инсульта;
- состояние, напоминающее нейрогенную дисфагию;
- нарушения психики, включая расстройства мышления, изменения личности, неврозы и психозы.

Часто такие больные вначале наблюдаются у психиатров. Среди пациентов психиатрических клиник частота гипотиреоза достигает 3%.

Этиология

Наиболее частые провоцирующие факторы гипотиреοидной комы:

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- инфекция, септицемия (чаще всего пневмония и инфекции моче-выводящих путей);
- переохлаждение;
- интоксикация;

- травма;
 - инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелая сердечная недостаточность;
 - ЛС (анестетики, седативные, транквилизаторы, амиодарон, литий);
 - хирургические вмешательства, кровотечение;
 - употребление алкоголя;
 - стрессовые ситуации;
 - описан случай гипотиреоидной комы после употребления сырой китайской капусты.
- У пациентов, получающих лечение тиреоидными гормонами, причинами могут быть:
- неадекватность дозы тиреоидных гормонов;
 - резкое уменьшение суточной дозы или самостоятельное прекращение приема тиреоидных гормонов;
 - невозможность приема препаратов внутрь (например, при рвоте на фоне инфекционного заболевания);
 - прием ЛС с истекшим сроком годности.

Механизм развития

В основе патогенеза микседематозной комы лежит низкий уровень внутриклеточного Т₃, что приводит к развитию гипотермии и снижению инотропной и хронотропной сердечной функции. Снижение чувствительности ЦНС к гипоксии и гиперкапнии приводит к дыхательной недостаточности. Изменения со стороны органов дыхания проявляются урежением дыхания, альвеолярной гиповентиляцией с гиперкапнией, которые вместе с ухудшением мозгового кровотока усугубляют гипоксию мозга. Дыхательная функция может быть нарушена и в результате плеврального выпота или асцита, уменьшения легочного объема, макроглоссии и отека (микседема) носоглотки и глотки, которые снижают эффективность проводимости дыхательных путей. Артериальная гипотония может развиваться в результате снижения объема циркулирующей крови, она может быть рефрактерна к лечению вазопрессорами, если не будут назначены тиреоидные гормоны.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Неотложные мероприятия по диагностике, дифференциально-диагностические мероприятия

Важны своевременная диагностика и лечение, когда угнетение функций ЦНС еще не достигло предельной степени. Предикторами плохого исхода являются пожилой возраст пациента, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и угнетенное сознание.

Гипотиреоидную кому необходимо исключать у всех пациентов в ослабленном, сомнолентном или бессознательном состоянии с гипо-натриемией, особенно в сочетании с гипотермией и гиповентиляцией.

Пациенты с тяжелыми нетиреоидными системными заболеваниями могут иметь сходную симптоматику, имитирующую гипотиреоидный синдром. Результаты гормонального исследования помогут дифференцировать эти состояния. Изолированное снижение концентрации свободного Т₃, не связанное с тиреоидной патологией, можно наблюдать при острых и хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, заболеваниях печени, почек, сердца, коматозных состояниях различной этиологии, однако в этих случаях концентрация ТТГ и свободного Т₄ будет в пределах нормы.

Анамнез

Указание на предшествующее заболевание ЩЖ, терапию радиоактивным йодом, тиреоидэктомия или терапию гормонами ЩЖ, которая была необоснованно прервана. У 40% пациентов на момент микседематозной комы впервые диагностируется гипотиреоз.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании следует обратить внимание на наличие послеоперационного рубца на шее, непальпируемой ЩЖ или зоба. Также могут быть обнаружены:

- изменения кожного покрова (выраженная сухость кожи, крайне бледный, восковой или желтушный оттенок кожи, выраженный гиперкератоз локтей и пяток, выпадение волос на голове);
- изменения дыхательной системы (уменьшение частоты дыхательных движений, сниженная экскурсия легких, застойные хрипы в легких);

Глава 12. Болезни щитовидной железы

- изменения сердечно-сосудистой системы (синусовая брадикардия, выраженная артериальная гипотензия, увеличение размеров сердца, очень глухие тоны сердца, периорбитальный отек, плотный отек конечностей);
- общие симптомы (осиплость голоса, увеличение языка, замедление глубоких сухожильных рефлексов, гипотермия).

Лабораторные исследования

- Общий анализ крови: анемия, лейкопения.
- Биохимический анализ крови: гипонатриемия, гипохлоремия, гипогликемия, повышение концентрации креатинина, липидов, активности креатининфосфокиназы, трансаминаз.
- Исследование кислотно-щелочного баланса: гипоксия, гиперкапния, ацидоз.
- Гормональные исследования: свободные фракции Т₃ и Т₄ существенно снижены (основание для начала неотложной терапии), содержание ТТГ в большинстве случаев значительно повышено (более 15-20 мкМЕ/мл).

Инструментальные исследования

- ЭКГ: синусовая брадикардия, низкий вольтаж зубцов, снижение и инверсия зубца Т, депрессия сегмента ST.
- Эхокардиография: кардиомегалия, дилатация желудочков, пери-кардиальный выпот, сниженная сердечная сократимость, снижение ударного и минутного объема.

Лечение

Лечение необходимо начать без промедления. Терапию проводят под контролем температуры тела (лучше ректальной), частоты дыхания, пульса, АД, психического статуса, состояния электролитного баланса.

Введение тиреоидных гормонов

Возможны внутривенный и пероральный способы введения тиреоидных гормонов. Интенсивная внутривенная терапия левотироксином натрия в первые часы (100-500 мкг в течение 1 ч) резко уменьшает смертность. В первые сутки левотироксин натрия вводят внутривенно капельно в дозе 300-1000 мкг/сут, в дальнейшем применяют поддерживающие дозы - 50-100 мкг/сут. При улучшении самочувствия больного, при появлении возможности самостоятельного приема препарата осуществляют переход на прием внутрь. При отсутствии растворов левотироксина натрия для парентерального введения больным в бессознательном состоянии препарат вводят через желудочный зонд.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

В связи с некоторой отсроченностью клинических эффектов лево-тироксина натрия на протяжении первых суток

возможно введение лиотиронина (Т₃) в малых дозах (20-40 мкг) внутривенно или через желудочный зонд (100 мкг исходно, затем по 25-50 мкг каждые 12 ч). Лиотиронин дает более быстрые метаболические эффекты и активнее воздействует на ЦНС, однако внутривенное введение препарата опасно из-за значительного риска тяжелых сердечно-сосудистых осложнений. ИБС - противопоказание к применению лиотиронина, в этом случае назначают малые дозы левотироксина натрия (50-100 мкг/сут).

Необходимо подчеркнуть, что чем тяжелее состояние больного, тем меньшие начальные дозы тиреоидных гормонов следует использовать.

Введение глюкокортикоидов

Введение глюкокортикоидов предшествует или его проводят одновременно с введением тиреоидных гормонов. Вводят 50-100 мг/сут гидрокортизона внутривенно капельно каждые 6 ч. Через 2-4 дня в зависимости от динамики клинической симптоматики дозу глюкокор-тикоидов постепенно уменьшают.

Противошоковые мероприятия

Вводят плазмозаменители, 5% раствор декстрозы, солевые растворы. Общий объем не должен превышать 1 л/сут во избежание пере-
грузки миокарда и нарастания гипонатриемии. При гипогликемии вводят 20-30 мл 40% раствора декстрозы внутривенно болюсно.

Согревание больного

Рекомендуют пассивное согревание (повышение комнатной температуры на 1°в час, обертывание одеялами). Быстрое, активное согревание больного противопоказано в связи с ухудшением гемодинамики в результате быстрой периферической вазодилатации с развитием коллапса и аритмий.

Оксигенотерапия и искусственная вентиляция легких

Оксигенотерапию необходимо проводить у всех больных в целях устранения респираторного ацидоза.

Глава 12. Болезни щитовидной железы

Лечение сопутствующих заболеваний, спровоцировавших развитие гипотиреоидной комы или развившихся на ее фоне. Проводят терапию инфекционных и других сопутствующих заболеваний, вызвавших декомпенсацию гипотиреоза. При сопутствующей инфекции проводят лечение антибиотиками широкого спектра действия.

Следует избегать назначения седативных средств, даже при возбуждении больного, которое купируют назначением тиреоидных гормонов.

Ввиду потенциально высокой смертности (без энергичной комплексной терапии) всех пациентов необходимо помещать в блок интенсивной терапии (реанимационное отделение) в целях монито-рирования состояния дыхательной и сердечно-сосудистой систем, центрального венозного давления и давления в легочной артерии.

После вывода из критического состояния пациента необходимо перевести на пероральную терапию тиреоидными гормонами (см. «Лечение гипотиреоза»). Причины возникновения гипотиреоидной комы должны быть тщательно рассмотрены и устранены.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

13.1. ИНЦИДЕНТАЛОМА ГИПОФИЗА

А.К. Еремкина

Синоним

Болезнь современных технологий.

Определение

Инциденталомы гипофиза - объемное образование, случайно выявленное при МРТ или КТ, не сопровождающееся явными клиническими симптомами нарушения гормональной секреции. Наиболее частыми причинами проведения КТ/МРТ головного мозга являются головная боль, различная неврологическая симптоматика, черепно-мозговые травмы. В разных исследованиях имеются противоречия в определении понятия инциденталомы. Одни исследователи включают в него только те образования, которые соответствуют радиологическим критериям аденомы гипофиза, исключая образования неги-пофизарного происхождения, другие учитывают любые поражения области турецкого седла, в том числе краниофарингиомы, кисты кармана Ратке, менингиомы и др. По размеру инциденталомы принято разделять на микроинциденталомы (менее 1 см в диаметре) и макроинциденталомы (более 1 см в диаметре). Инциденталомы могут иметь признаки солидной, кистозной, геморрагической структуры или сочетание указанных характеристик.

Неотложные мероприятия по диагностике и лечению

Не применяют.

Эпидемиология

Сведения о частоте инциденталом гипофиза основываются на данных аутопсий, а также КТ/МРТ-исследований, проводимых по поводу другого заболевания. По результатам аутопсий среди лиц без указаний на эндокринную патологию средняя частота выявления инциденталом гипофиза составляет 10,7%. Количество выявляемых аденом распределено поровну между мужчинами и женщинами, нет достоверных различий в разных возрастных группах. Среди пациентов старше 18 лет, которым проводилась КТ/МРТ головного мозга по различным причинам, не связанным с патологией гипофиза, микроинциденталомы обнаружены в 4-20% случаев на КТ и в 10-38% - на МРТ. Макроинциденталомы встречались в 0,2 и в 0,16% соответственно.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Классификация

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

Клиническая картина

Исходя из определения, диагностический поиск не обусловлен специфическими нарушениями, такими как признаки гормональной гиперсекреции, а также сужением полей зрения и гипопитуитаризмом различной степени выраженности, в основе которых лежит масс-эффект опухолевой ткани.

Этиология

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

Механизм развития

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

Дифференциально-диагностические мероприятия

См. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза».

Лечение

При подтверждении гормональной активности опухоли гипофиза - лечение пациентов согласно соответствующим клиническим рекомендациям (см. соответствующие главы).
При отсутствии гормональной активности - лечение пациентов согласно рекомендациям для гормонально-неактивных опухолей гипофиза (см. «Гормонально-неактивные опухоли гипофиза»).

При выявлении гипопитуитаризма - проведение соответствующей заместительной терапии [см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»].

13.2. СИНДРОМ ПУСТОГО ТУРЕЦКОГО СЕДЛА

Е.Г. Пржиялковская

Анатомия турецкого седла

Турецкое седло является верхней частью клиновидной кости, расположенной в основании черепа. Над седлом натянут отросток твердой мозговой оболочки - диафрагма седла. Она отделяет субарахноидальное пространство от содержимого турецкого седла. В центре седла, в гипофизарной ямке, расположен гипофиз. Ножка гипофиза (воронка) проходит через небольшое отверстие в диафрагме седла и соединяет гипофиз с гипоталамусом. Над турецким седлом находится частичный перекрест зрительных нервов (хиазма).

Определения

Пустое турецкое седло - это выпячивание субарахноидального пространства в полость турецкого седла, приводящее к удлинению и истончению воронки гипофиза, сдавлению и расплыванию гипофиза по дну турецкого седла.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Симптом турецкого седла - это визуализация пустого турецкого седла у лиц без клинических проявлений.

Синдром пустого турецкого седла - это визуализация пустого турецкого седла в сочетании с нарушениями со стороны нервной, эндокринной систем и органов зрения.

Код по МКБ-10

- E23.6. Другие болезни гипофиза.

Эпидемиология

По данным аутопсий и нейровизуализирующих методов исследований, пустое турецкое седло встречается в 5,5-35,0% случаев, преимущественно в возрасте от 35 до 55 лет, чаще у женщин (в 4 раза), у лиц с ожирением и АГ.

Классификация

В зависимости от причины развития пустого турецкого седла различают:

- **первичный** синдром пустого турецкого седла - патология диафрагмы седла при исходно здоровом гипофизе;
 - **вторичный** синдром пустого турецкого седла (наиболее частый) - уменьшение размеров гипофиза вследствие его патологии: аденомы гипофиза, инфаркта гипофиза, аутоиммунных, инфекционных, сосудистых, инфильтративных и других заболеваний гипофиза или последствий хирургического или лучевого лечения в хиазмально-селлярной области.
- В зависимости от степени поражения различают:
- **полностью пустое** турецкое седло - более 50% объема седла заполнено спинномозговой жидкостью, толщина гипофиза - менее 2 мм;
 - **частично пустое** турецкое седло - менее 50% объема седла заполнено спинномозговой жидкостью, толщина гипофиза - более 2 мм.

Этиология и патогенез

При формировании первичного синдрома пустого турецкого седла необходимы два условия.

1. Недостаточность диафрагмы седла:
О врожденная - у 10-40% здоровых людей;
О приобретенная - при гипертрофии и последующей инволюции гипофиза (у многорожавших женщин, при длительной терапии пероральными контрацептивами, первичной гипопункции периферических эндокринных желез, менопаузе).
 2. Внутрочерепная гипертензия (вследствие легочно-сердечной недостаточности, АГ, при черепно-мозговой травме, опухолях головного мозга, тромбозах синусов, нейроинфекциях, субарахноидальных кистах).
- При недостаточности диафрагмы седла расширяется отверстие, через которое проходит воронка гипофиза. Через это отверстие под действием повышенного внутрочерепного давления пролабирует супраселлярная цистерна, в результате чего объем седла заполняется мозговыми оболочками со спинномозговой жидкостью, воронка от давления истончается, гипофиз уменьшается в вертикальном размере и расплывается по дну седла.
- При вторичном синдроме пустого турецкого седла целостность диафрагмы нарушается за счет хирургического вмешательства, лучевой терапии в хиазмально-селлярной области или увеличения гипофиза с последующим его уменьшением вследствие аденомы гипофиза, кровоизлияния в аденому гипофиза, послеродового некроза гипофиза, аутоиммунного заболевания (лимфоцитарного гипофизита).
- Причина эндокринных нарушений при синдроме пустого турецкого седла не в уменьшении размера гипофиза, который продолжает нормально функционировать даже при значительной гипоплазии, а в нарушении гипоталамического контроля над гипофизом из-за повреждения воронки гипофиза.
- Причина зрительных нарушений при синдроме пустого турецкого седла - натяжение зрительных нервов и хиазмы вследствие провисания зрительных нервов через отверстие в диафрагме в полость седла или смещения воронки гипофиза, нарушение кровоснабжения хиазмы и зрительных нервов.

Клиническая картина

Чаще всего первичный синдром пустого турецкого седла протекает без клинических проявлений и выявляется случайно при рентгенографии черепа или МРТ головного мозга. Клиническая картина разнообразна, может меняться у одного и того же больного, иногда развивается спонтанная ремиссия. Включает неврологические, нейро-офтальмологические и эндокринные нарушения.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- **Неврологические симптомы** (у 80-90% пациентов).

- ◊ Головная боль (самая частая жалоба).
- ◊ Приступы озноба.
- ◊ Колебания артериального давления.
- ◊ Боли в сердце.
- ◊ Одышка и чувство нехватки воздуха.

- ◇ Чувство страха.
- ◇ Боли в животе и конечностях.
- ◇ Беспричинное повышение температуры тела.
- ◇ Обмороки.
- ◇ Судороги.
- ◇ Снижение памяти, концентрационной способности.
- ◇ Ликворея.
- **Нейроофтальмологические симптомы** (у 15-50% пациентов).

- ◇ Ретробульбарные боли (самые частые зрительные нарушения).
- ◇ Слезотечение.
- ◇ Двоение в глазах.
- ◇ Туман, пелена в глазах.
- ◇ Отек диска зрительного нерва.
- ◇ Снижение остроты зрения.
- ◇ Изменение полей зрения.

• **Эндокринные нарушения** (у 50% пациентов).

- ◇ Гиперпролактинемия.
- ◇ Частичный или тотальный гипопитуитаризм.
- ◇ Гиперсекреция АКТГ (16% пациентов с болезнью Иценко-Кушинга имеют пустое турецкое седло).
- ◇ Гиперсекреция СТГ (5% пациентов с акромегалией имеют пустое турецкое седло).
- ◇ НД (менее 5%).
- ◇ Ожирение.

Редко наблюдается сочетание синдрома пустого турецкого седла и микроаденомы гипофиза (пролактиномы, соматотропиномы, корти-котропиномы).

Диагностика

Анамнез и физикальное обследование

- Факторы риска развития первичного синдрома пустого турецкого седла - черепно-мозговые травмы в анамнезе, длительный прием пероральных контрацептивов, частые или многоплодные беременности.
- Факторы риска развития вторичного синдрома пустого турецкого седла - хирургическое или лучевое лечение в хиазмально-сел-лярной области, кровоизлияние в аденому гипофиза.

Лабораторные исследования

Гормональный анализ крови:

- исключение гипопитуитаризма - базальные гормоны передней доли гипофиза, периферические гормоны, при необходимости проведение стимуляционных тестов [см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)», «Несахарный диабет»];

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- исключение гиперпролактинемии (см. «Пролактинома»);
- исключение гиперсекреции гипофизарных гормонов при наличии соответствующих клинических проявлений (см. «Акромегалия и гипофизарный гигантизм», «Синдром гиперкортицизма»).

Инструментальные исследования

КТ и МРТ головного мозга - самые информативные методы диагностики пустого турецкого седла.

Симптомы пустого турецкого седла при МРТ.

- Наличие спинномозговой жидкости в полости турецкого седла (зоны низкоинтенсивного сигнала при T1-взвешенном изображении и высокоинтенсивного сигнала при T2-взвешенном изображении).
- Гипофиз имеет форму серпа, или полулуния, толщиной 2-4 мм.
- Асимметричное пролабирование супраселлярной цистерны в полость седла, смещение воронки.
- Истончение и удлинение воронки гипофиза.

Дифференциальная диагностика

Сочетание эндокринных, неврологических и зрительных нарушений требует обязательного исключения патологии хиазмально-селлярной области. Для этого показана МРТ головного мозга. На МРТ-снимках синдром пустого турецкого седла необходимо дифференцировать от других кистозных образований, при которых также смещается воронка гипофиза и может создаваться ложное впечатление о наличии спинномозговой жидкости в полости седла: арахно-идальная киста, киста кармана Ратке, кистозная аденома гипофиза, краниофарингиома, эпидермоидная киста.

Показания к консультации других специалистов

При наличии клинических проявлений - консультации офтальмолога, невролога, нейрохирурга, гинеколога, андролога, кардиолога.

Примеры формулировки диагноза

- Синдром пустого турецкого седла без нарушений функций гипофиза. Ожирение II степени.
- Синдром пустого турецкого седла. Частичный гипопитуитаризм: вторичный гипогонадизм, СТГ-недостаточность.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Синдром пустого турецкого седла в исходе комбинированного лечения по поводу краниофарингиомы (трансфеноидальная аденомэктомия в 2006 г., лучевая терапия в 2007 г.). Пангипопитуитаризм: СТГ-недостаточность, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, вторичный гипокортицизм. Центральный НД.

Лечение

Включает лечение основного заболевания (удаление аденомы гипофиза, антибиотикотерапия при инфекционных заболеваниях, коррекция АГ и т.д.) и симптоматическую терапию.

Цели

Коррекция неврологических, зрительных и эндокринных нарушений.

Показания к госпитализации

- Жизнеугрожающие состояния при длительном декомпенсированном гипопитуитаризме (гипонатриемия, гипогликемия при вторичной НН, тяжелая сердечная недостаточность при вторичном гипотиреозе и СТГ-дефиците).
- Необходимость нейрохирургического лечения.

Немедикаментозное лечение
Снижение избыточной массы тела.
Медикаментозное лечение

- Коррекция гормональных нарушений согласно соответствующим рекомендациям [см. «Синдром приобретенного гипопитуитариз-ма (у взрослых)», «Несахарный диабет», «Пролактинома»].
- Обезболивающая терапия.
- Коррекция нарушений вегетативной нервной системы.
- Коррекция внутричерепной гипертензии.

Хирургическое лечение

Показания

- Сдавление зрительных нервов с нарушением полей зрения при пролабировании хиазмы в полость турецкого седла.
- Ликворея.

Примерные сроки нетрудоспособности
Определяются индивидуально и зависят от выраженности клинических проявлений.
Дальнейшее ведение
Поскольку есть теоретический риск прогрессирования синдрома пустого турецкого седла, показано динамическое наблюдение пациентов (включая периодическую оценку функции гипофиза) даже при отсутствии клинических симптомов заболевания.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Прогноз
Благоприятный при адекватном и своевременном лечении.

13.3. СИНДРОМ ГИПОГЛИКЕМИИ
И.В. Глинкина

Определение
Синдром гипогликемии - клинический симптомокомплекс, развивающийся вследствие нарушений в системе поддержания гомеоста-за глюкозы (лабораторно характеризуется снижением концентрации глюкозы в плазме менее 2,8 ммоль/л при наличии симптомов и менее 2,2 ммоль/л независимо от наличия симптомов).

Этиология
См. «Классификация».

Механизм развития
Повышение клиренса и/или снижение поступления глюкозы в кровь - основа патогенеза синдрома. Глюкоза в физиологических условиях - единственный энергетический субстрат для ЦНС; механизмы, направленные на постоянное поддержание ее концентрации, - гликогенолиз и глюконеогенез, липолиз, протеолиз, торможение утилизации глюкозы инсулинзависимыми тканями.

При снижении концентрации глюкозы в плазме крови происходят следующие изменения:

- 4,9-3,8 ммоль/л - изменение электрической активности головного мозга, снижение секреции инсулина;
- до 3,8 ммоль/л - повышение секреции контринсулярных гормонов (глюкагон, катехоламины, кортизол, гормон роста);
- до 3,3 ммоль/л - активация вегетативной нервной системы (вегетативные симптомы);
- до 2,7 ммоль/л - симптомы дефицита поступления глюкозы в головной мозг (нейрогликопенические симптомы).

При быстром снижении концентрации глюкозы вегетативные и нейрогликопенические симптомы появляются одновременно.

Клиническая картина
Симптомы гипогликемии неспецифичны, поэтому диагноз не может быть установлен лишь на основании клинической картины.

Диагноз не может быть установлен на основании изолированной лабораторной гипогликемии:

- у здоровых людей после более чем 12-часового голодания и через 2-4 ч после введения концентрация декстрозы в плазме может быть ниже 3,3 ммоль/л;

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- лабораторная гипогликемия может быть вызвана поздним или некачественным центрифугированием крови, в этом случае в форменных элементах продолжается гликолиз, что объясняет снижение концентрации глюкозы [забор крови целесообразно производить в пробирки с ингибиторами гликолиза (фторидами и др.)];
- определение концентрации глюкозы с помощью глюкометра целесообразно лишь для контроля за лечением СД, так как погрешность прибора - 10-20%, что может привести к получению ложноположительного результата.

Триада Уиппла - классическая совокупность симптомов. Концентрация глюкозы в плазме - менее 2,8 ммоль/л.

Клиническая картина

- **Вегетативные симптомы** (связаны с компенсаторной активацией вегетативной нервной системы):
○ адренергические - сердцебиение, тремор, бледность, нервозность и тревожность, ночные кошмары;
○ холинергические - повышенная потливость, чувство голода, парестезии.
- **Нейрогликопенические симптомы** (снижение поступления в ЦНС основного энергетического субстрата - глюкозы): слабость, усталость, снижение внимания, головокружение, зрительные и вербальные нарушения, изменение поведения, судороги, потеря сознания.
- **Исчезновение симптомов** после приема легкоусвояемых углеводов, внутримышечного/подкожного введения глюкагона или внутривенного введения раствора декстрозы.

Эпидемиология
Вследствие этиологического разнообразия гипогликемического синдрома данные о его распространенности отсутствуют.

Классификация
Клиническая классификация гипогликемического синдрома предусматривает постпрандиальную гипогликемию и гипогликемию натощак. **Гипогликемия натощак.**

- Эндогенный гиперинсулинизм:
◇ связанный с островковым аппаратом поджелудочной железы:
- при гиперплазии (незидиобластоз, микроаденоматоз);

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- инсулиноме;
- ◇ аутоиммунная гипогликемия:
 - антитела к инсулину (болезнь Хирата);
 - антитела к рецептору инсулина;
 - антитела к клеткам поджелудочной железы;
- ◇ эктопическая продукция инсулина или инсулиноподобных веществ.
 - Гипогликемия из-за приема алкоголя или ЛС (инсулин, ПСМ, мегли-тиниды, пентамидин, хинин, салицилаты, сульфаниламиды и др.).
 - Тяжелая органная недостаточность (печеночная, почечная, сердечная), сепсис.
 - Гормональная недостаточность:
 - ◇ надпочечниковая;
 - ◇ гипопитарная.
 - Не-β-клеточные опухоли:
 - ◇ коры надпочечников (синдром Андерсона);
 - ◇ мезенхимного происхождения (синдром Деже-Петтера);
 - ◇ печени (синдром Вольфа-Надлера-Элиота).
 - Гипогликемии у детей:
 - ◇ при гликогенозах;
 - ◇ кетогенная;
 - ◇ неонатальная.

Постпрандиальная гипогликемия.

- Врожденный дефект ферментов метаболизма углеводов:
 - ◇ галактоземия;
 - ◇ непереносимость фруктозы.
- Идиопатическая гипогликемия.
- Алиментарная гипогликемия (из-за нарушения пассажа пищи по ЖКТ).
- Инсулинома, редко гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы (незидиобластоз).

Диагностика

Анамнез

При подозрении на синдром гипогликемии необходимо уточнить:

- наличие у пациента СД (терапия пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином - наиболее вероятная причина гипогликемии у этой группы пациентов);
- характер гипогликемии (тощаковая, постпрандиальная);
- принимает ли пациент ЛС (пентамидин, хинин, салицилаты, сульфаниламиды);
- количество и время последнего приема алкоголя;
- наличие заболеваний с развитием печеночной, почечной или сердечной недостаточности;
- наличие НН, дефицита гормона роста;
- оперативные вмешательства на ЖКТ.

Физикальное обследование

- Гипогликемия (см. «Клиническая картина»).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Гипогликемическая кома: кожный покров пациента влажный, обычной окраски, тургор мягких тканей нормальный, мышечный тонус нормальный или повышенный, дыхание ровное, неучащенное, АД повышено, пульс учащен, реакция зрачков на свет сохранена.

Лабораторные исследования

Определение натощак концентрации глюкозы в плазме крови.

- Более 3,8 ммоль/л, отсутствие убедительных данных о гипогликемии в анамнезе (симптомы гипогликемии, исчезнувшие после приема углеводов или введения декстрозы) - исключение гипо-гликемического синдрома.
- Уровень 2,8-3,8 ммоль/л или более 3,8 ммоль/л + документированная гипогликемия в анамнезе - проведение пробы с голоданием в течение 72 ч.
- Проведение пробы требует госпитализации пациента в стационар. Определение гликемии лабораторными методами более достоверно, чем с использованием глюкометра. При проведении пробы допускается прием бескалорийных напитков, не содержащих кофеин. Во время пробы пациент должен сохранять обычную физическую активность. Забор крови (желательно через катетер, поставленный в локтевую вену) проводят каждые 6 ч. При концентрации глюкозы ниже 3,4 ммоль/л интервал сокращают до 30-60 мин. Пробу прекращают при концентрации ниже 2,8 ммоль/л и наличии симптомов гипогликемии, которые купируются внутривенным введением раствора декстрозы.
- ◇ Проба отрицательная (в течение 72 ч у пациента нет снижения концентрации глюкозы менее 2,8 ммоль/л, отсутствуют клинические проявления) - исключение гипогликемии натощак.
- ◇ Проба положительная (уровень глюкозы в плазме менее 2,8 ммоль/л и развитие клинических проявлений) - переход к следующему этапу диагностического поиска для уточнения этиологии состояния.

Определение С-пептида, иммунореактивного инсулина, метаболитов ПСМ.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Низкий уровень С-пептида и иммунореактивного инсулина - гипогликемический синдром, не связан с гиперинсулинизмом, а вызван сопутствующей патологией или приемом ЛС (не сахаро-снижающих).
- Низкий уровень С-пептида и высокий уровень иммунореактивного инсулина - введение экзогенного инсулина.
- Высокий уровень С-пептида и иммунореактивного инсулина, сочетающийся со следующими показателями.
 - ◇ Отрицательный тест на ПСМ и отсутствие антител к инсулину - гипогликемический синдром, связанный:
 - с инсулярным аппаратом поджелудочной железы [инсули-нома, гиперплазия инсулярного аппарата поджелудочной железы (незидиобластоз, микроаденоматоз)];
 - приемом препаратов из группы меглитинидов (репаглинида, натеглинида), как и ПСМ, стимулирующих секрецию инсулина поджелудочной железой.
 - ◇ Обнаружение метаболитов ПСМ - прием пациентом препаратов этой группы.
 - ◇ Обнаружение антител к инсулину - аутоиммунная гипогликемия.

• Достоверные данные о гипогликемических состояниях в анамнезе и отсутствие у пациента гипогликемии натощак - возможна постпрандиальная гипогликемия. В этом случае (особенно при наличии в анамнезе операций на ЖКТ) целесообразно проведение теста с пищевой нагрузкой.

Наличие триады Уиппла после приема пищи - постпрандиаль-ная (или реактивная) гипогликемия. Причины - нарушение пассажа пищи по ЖКТ после оперативного вмешательства или (редко) врожденный дефект ферментов метаболизма углеводов (галактоземия, непереносимость фруктозы).

Отсутствие триады Уиппла - исключение гипогликемическо-го синдрома. Диагноз идиопатической гипогликемии может быть поставлен при отсутствии в анамнезе оперативных вмешательств на ЖКТ и исключении врожденных дефектов метаболизма углеводов.

Инструментальное исследование

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Для топической диагностики инсулиномы или гиперплазии инсу-лярного аппарата выполняют:

- УЗИ и эндоскопическое УЗИ, КТ или МРТ поджелудочной железы;
- сцинтиграфию с октреотидом, ангиографию ветвей чревного ствола, тест с внутриартериальным введением кальция и последующим селективным забором крови.

Показания к консультации других специалистов

При выявлении эндогенного гиперинсулинизма - консультация хирурга-эндокринолога (для проведения топической диагностики, определения объема оперативного вмешательства и его проведения).

Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм представлен на рис. 13.1.

Лечение

Тактика лечения зависит от этиологии гипогликемического синдрома.

- **Инсулинома** - хирургическое лечение (удаление опухоли путем энуклеации или парциальной резекции поджелудочной железы).

◊ Оперативное лечение должен проводить хирург-эндокринолог в условиях специализированного стационара.

◊ При невозможности удаления опухоли или при неэффективности оперативного лечения проводится симптоматическая терапия, направленная на профилактику и купирование гипоглике-мических состояний, а также на предотвращение роста опухоли и ее метастазирования. Для профилактики гипогликемиче-

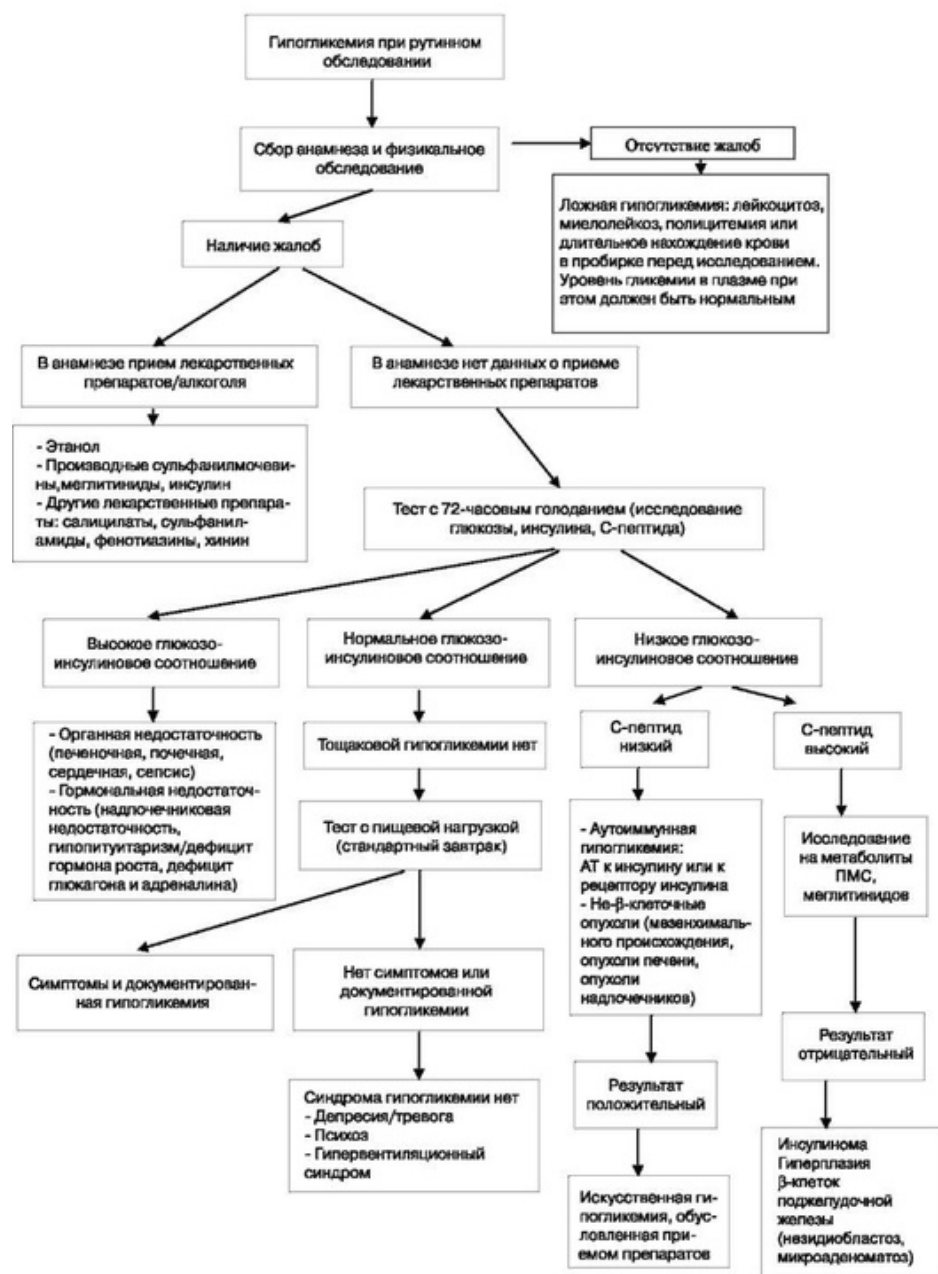


Рис. 13.1. Диагностический алгоритм

ских состояний используют диазоксид в дозе 100-600 мг/сут, которая распределяется на 3-4 приема. При злокачественных инсулиномах применяют аналог соматостатина длительного действия - октреотид, обладающий антипролиферативной активностью. Применяется химиотерапия стрептозотоцином.

♦ Для купирования гипогликемических состояний применяют глюкагон в дозе 1 мг подкожно или внутримышечно.

• **Гиперплазия инсулярного аппарата** поджелудочной железы (незидиобластоз, микроаденоматоз) - хирургическое лечение (резекция 70-80% поджелудочной железы).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

♦ Оперативное лечение должен проводить хирург-эндокринолог в условиях специализированного стационара.

• **Гипогликемия из-за приема ЛС** (не сахароснижающих) - коррекция дозы или отмена препаратов (если назначены не по жизненным показаниям).

• **Тяжелая органная недостаточность** (печеночная, почечная, сердечная недостаточность), сепсис, не^β-клеточные опухоли (печени, коры надпочечников), опухоли мезенхимного происхождения:

♦ дробное питание с достаточным количеством легкоусвояемых углеводов;

♦ лечение основного заболевания.

• **Декомпенсация НН**, дефицит гормона роста - адекватная заместительная терапия.

• **Алиментарная гипогликемия** - дополнительные приемы пищи, содержащей легкоусвояемые углеводы, когда есть вероятность развития гипогликемического состояния.

Симптоматическое лечение гипогликемии и лечение гипогликемической комы

См. «Гипогликемия и гипогликемическая кома».

Прогноз и дальнейшее ведение

Прогноз и дальнейшее ведение пациента определяются этиологией гипогликемического синдрома.

13.4. СИНДРОМ ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИИ

Т.И. Романцова

Определение

Синдром гиперпролактинемии - симптомокомплекс, обусловленный избыточным содержанием пролактина в сыворотке крови, сопровождающийся в большинстве случаев нарушением функции репродуктивной системы у мужчин и

женщин. Синдром гиперпро-лактинемии включает гиперпролактинемический гипогонадизм как самостоятельное нейроэндокринное заболевание (пролактиномы, идиопатическая форма гипогонадизма), а также вторичные (симптоматические) формы гиперпролактинемии, развивающиеся вследствие целого ряда других эндокринных либо соматических заболеваний и состояний.

Код по МКБ-10

- E22.1. Гиперпролактинемия.

Этиология

Этиология (причины, классификация) гиперпролактинемии приведена в табл. 13.1.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Таблица 13.1. Причины гиперпролактинемии

Физиологические состояния	Половой акт, физическая нагрузка, лактация, беременность, сон, стресс
Патологические состояния	Повреждение гипоталамо-гипофизарной ножки, гранулемы, инфильтративные процессы, облучение, киста кармана Ратке, травма (пересечение гипофизарной ножки), хирургические вмешательства на супраселлярной области, опухоли (краниофарингиома, герминома), метастазы в гипоталамусе, менингиома, супраселлярный рост опухолей гипофиза
Патология гипофиза	Акромегалия, идиопатическая гиперпролактинемия, лимфоцитарный гипофизит или параселлярные опухоли, макроаденома (компрессионная), плюригормональная аденома, пролактинома, хирургические вмешательства, травма гипофиза
Системные нарушения	Грудная клетка - травма, оперативные вмешательства, Herpes zoster, ХПН, цирроз печени, облучение головы, эпилептический приступ, СПКЯ, синдром ложной беременности
Применение фармакологических препаратов	Анестетики, антиконвульсанты, антидепрессанты, анти-гистаминные, антигипертензивные препараты, агонисты ацетилхолина, наркотические препараты, стимуляторы высвобождения катехоламинов, блокаторы дофаминовых рецепторов, ингибиторы синтеза дофамина, эстрогены (оральные контрацептивы и их отмена), нейролептики/ан-типсихотики, нейропептиды, опиаты и антагонисты опиатов
Макропролактинемия	
Эктопическая секреция пролактина	Дермоидная киста яичников, гипернефрома, бронхогенная карцинома
Генетические заболевания	Мутации рецептора пролактина с потерей функции

Основные клинические проявления синдрома гиперпролактинемии:

- нарушение репродуктивной функции;
 - неврологическая симптоматика (при наличии макроаденомы);
 - психоэмоциональные расстройства;
 - эндокринно-обменные изменения (нарушения жирового и углеводного обмена, патология метаболизма костной ткани).
- Нарушение репродуктивной функции обусловлено гипогонадизмом центрального генеза. У женщин симптоматика гипогонадизма включает бесплодие, аменорею (первичную либо вторичную), опсоолиго-менорею, ановуляцию, укорочение лютеиновой фазы.

Время наступления менархе у многих пациенток несколько запаздывает, в дальнейшем менструации могут быть нерегулярными. Дебют нарушений менструального цикла нередко совпадает с началом половой жизни, отменой пероральных контрацептивов, прерыванием беременности, родами, окончанием грудного вскармливания, введением внутриматочных контрацептивов или оперативным вмешательством. Бесплодие - одна из основных причин обращения к врачу. При гинекологическом осмотре может отмечаться гипоплазия матки. Галакторея (выделение молокоподобной жидкости из молочных желез) - первый симптом заболевания лишь у 20% больных, крайне редко - основная жалоба. Степень галактореи колеблется от обильных спонтанных выделений до единичных капель при сильном надавливании на железу. Нередко наблюдаются инволютивные изменения молочных желез и фиброзно-кистозная мастопатия. Полная клиническая форма заболевания - сочетание аменореи, бесплодия и молокоподобных выделений из молочных желез - встречается преимущественно у пациенток с пролактиномами. При ином генезе отмечают нарушения менструального цикла (чаще по типу опсоменореи) либо неполноценность лютеиновой фазы; обращает на себя внимание обилие жалоб вегетативного характера.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Основные проявления гиперпролактинемии у мужчин - снижение либидо и потенции, бесплодие; гинекомастия и галакторея встречаются редко.

При опухолевом генезе заболевания развивается характерная неврологическая симптоматика. Больные жалуются на головные боли постоянного либо транзиторного характера. При супраселлярном росте пролактиномы типичны нарушения зрения по типу битемпо-ральной гемианопсии. Битемпоральные скотомы диагностируют преимущественно при быстрорастущих опухолях и переднем положении перекреста зрительных нервов. Паралич III, IV, V, VI пар черепных нервов возможен при латеральном распространении опухоли и прорастании ее в кавернозные синусы. Клинические проявления этого осложнения - офтальмоплегия, диплопия, птоз. Аденомы с инфрасел-лярным ростом могут вызывать ликворею и воспалительный процесс в клиновидной пазухе.

Психоэмоциональные расстройства при гиперпролактинемии включают астению, частые изменения настроения с тенденцией к

гипотимии, сужение круга интересов, психонегативные нарушения, нарушения внимания и памяти. В ряде случаев развивается специфический психоэндокринный синдром: повышенная раздражительность, тревожность, склонность к депрессивным и психовегетативным реакциям, эмоциональная лабильность. Психопатологические нарушения могут быть обусловлены как реакцией пациенток на бесплодие или нарушения менструального цикла, так и дисфункцией нейромедиаторных систем, обусловленной генетически либо перенесенным психическим стрессом. Среди эндокринно-обменных нарушений заболевания отмечаются увеличение массы тела, инсулинорезистентность, хотя распространенность явного СД не превышает таковой в популяции. Увеличение массы тела наблюдается у 60% больных. Возможны изменения липид-ного состава крови (повышение содержания атерогенных фракций липидов). При

длительном анамнезе заболевания может отмечаться тенденция к снижению МПК.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Механизм развития

Пролактиномы - опухолевые образования моноклональной природы, возникающие в результате генных нарушений в примордиальной стволовой клетке в период ее дифференцировки. В дальнейшем происходит опухолевая трансформация клетки с последующей клональной экспансией, которая приводит к образованию диагностируемой с помощью инструментальных методов опухоли. В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственно обусловленного заболевания - синдрома МЭН-1 либо диагностироваться в рамках семейных изолированных пролактином. Генез идиопатической формы заболевания по определению не вполне ясен. Основными причинами являются нарушения контроля за секрецией пролактина на гипоталамическом уровне (дефицит дофамина либо его рецепторов на лакто-трофах) либо наличие аденомы гипофиза крайне малых размеров (вне разрешающих возможностей современных методов визуализации).

Эпидемиология

По результатам когортных исследований, распространенность всех форм синдрома гиперпролактинемии варьирует от 0,15 до 1,6% в неселективной взрослой популяции, причем до 80% случаев заболевания приходится на молодых женщин в возрасте 25-40 лет.

Диагностика

Жалобы, анамнез, клиническая симптоматика, данные физикального обследования изложены в разделе «Этиология». Лабораторно-инструментальные исследования включают четыре основных этапа:

- 1) подтверждение гиперпролактинемии;
- 2) исключение симптоматических форм заболевания;
- 3) визуализацию гипоталамо-гипофизарной области;
- 4) уточнение состояния различных органов и систем на фоне хронической гиперпролактинемии (изучение состояния углеводного и жирового обмена, костной ткани и т.д.).

Лабораторные исследования

Концентрацию пролактина выражают в нг/мл, мкЕД/мл (1 нг/мл соответствует 30,3 мкЕД/мл) или в мМЕ/мл (1 мМЕ/мл соответствует 21 нг/мл). У здоровых женщин репродуктивного возраста уровень пролактина в сыворотке не превышает 20 нг/мл (600 мкЕД/мл), у мужчин - 15 нг/мл (450 мкЕД/мл). При оценке показателей гормона в случае небольших отклонений от нормы (до 1000 мкЕД/мл) целесообразно проведение повторных (дву- и троекратных) исследований во избежание ошибочных заключений, поскольку уже сама манипуляция по забору крови как стресс-фактор становится причиной умеренной гиперпролактинемии.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Вероятность опухолевого генеза гиперпролактинемии увеличивается при значениях пролактина более 2000-3000 мкЕД/мл.

У больных бессимптомной гиперпролактинемией необходимо исключение феномена макропролактинемии.

Молекулярная масса обычной молекулы пролактина составляет 23 кДа. Феномен макро-пролактинемии обусловлен способностью молекул пролактина объединяться либо друг с другом с помощью дисульфидных мостиков, либо с белком IgG путем нековалентного связывания. И в том и в другом случае образуется биологически неактивное соединение с молекулярной массой 100-150 кДа. Диагностику феномена макро-пролактинемии проводят методом гель-фильтрации или фильтрации сыворотки крови с помощью полиэтиленгликоля.

При диагностике необходимо учитывать вероятность эффекта петли высокой концентрации пролактина (high PRL hook effect) - занижение фактического содержания пролактина при его чрезмерных концентрациях в неразбавленных образцах сыворотки крови. Пренебрежение вероятностью феномена high PRL hook effect у пациентов с макроаденомами на фоне умеренной гиперпролактинемии (в диапазоне 1500-3000 мкЕД/мл) может привести к неверному заключению о наличии ГНОГ и, соответственно, к выбору ошибочной тактики лечения. При больших размерах аденомы в сочетании с умеренной гиперпролактинемией рекомендуется последовательное разведение сыворотки крови для исключения ложных результатов.

Инструментальные исследования

Основной метод, позволяющий выявить или исключить опухолевые образования гипоталамо-гипофизарной области (макроили микроаденомы), - МРТ головного мозга. КТ используют в случае невозможности проведения МРТ. При наличии макроаденомы необходимо провести периметрию. Для уточнения состояния матки и яичников проводят УЗИ малого таза.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Показания к консультации других специалистов

При наличии опухоли гипофиза необходимы консультации нейрохирурга и офтальмолога (проведение периметрии). В план обследования женщин входит гинекологический осмотр.

Скрининг

Определение содержания пролактина проводится у всех пациентов с нарушениями функций репродуктивной системы.

Лечение

Цели лечения, показания к госпитализации, схемы терапии - см. «Пролактинома».

При гиперпролактинемическом гипогонадизме метод выбора - медикаментозная терапия агонистами дофамина. Реже при пролактиномах возникает необходимость проведения оперативного вмешательства либо лучевой терапии (более подробно см. «Пролактинома»). По отношению к рецепторам дофамина, располагающимся на лактотро-фах, выделяют неселективные (бромокриптин) и селективные (хина-голид, каберголин) агонисты дофамина. Хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания, в большинстве случаев медикаментозную терапию проводят длительно, иногда пожизненно. Дофаминомиметики не только помогают достичь нормопролактинемии, но и обладают анти-митотическим действием. При ином генезе повышения продукции пролактина проводят патогенетическую терапию основного заболевания. При феномене макропролактинемии лечение не требуется. В период определения оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина измеряют ежемесячно, после достижения нормопро-лактинемии - 1 раз в 6 мес.

При идиопатической форме гиперпролактинемии для оценки возможной ремиссии целесообразно ежегодно отменять препараты (на срок 1-2 мес), контролируя при этом уровень пролактина в крови и отслеживая симптоматику. При опухолевом генезе заболевания плановая отмена препаратов возможна 1 раз в 2 года. При пролактиномах необходимо ежегодно проводить МРТ головного мозга.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
В случае наступления беременности агонисты дофамина отменяют. При отсутствии опухоли тактика наблюдения за беременностью и ведение родов обычные, грудное вскармливание разрешено. Вопрос о возобновлении терапии решают после завершения периода кормления.
Критерии эффективности лечения:

- нормализация концентрации пролактина;
- восстановление менструального цикла и фертильности у больных репродуктивного возраста;
- отсутствие роста пролактином при ежегодной МРТ головного мозга.

13.5. СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОГО ГИПОПИТУИТАРИЗМА (У ВЗРОСЛЫХ)

И.А. Иловайская

Синонимы

Гипофизарная недостаточность, гипоталамо-гипофизарная недостаточность.

Определение

Гипопитуитаризм - заболевание, обусловленное частичным или полным нарушением секреции тропных гормонов в аденогипофизе и проявляющееся недостаточностью функции соответствующих органов периферической эндокринной системы.

Код по МКБ-10

- E23.0. Гипопитуитаризм.

Эпидемиология

В основном приобретенный гипопитуитаризм отмечают у женщин в возрасте 30-60 лет, поскольку заболевания, приводящие к развитию гипопитуитаризма, чаще возникают у женщин.

Скрининг

Скрининг включает исследование функций гипоталамо-гипофизар-ной системы у следующих групп лиц.

- Пациентов с гипоталамо-гипофизарными новообразованиями.
- Пациентов с инфильтративными заболеваниями головного мозга или гипофиза.
- Лиц, перенесших лучевое лечение по поводу негипофизарных новообразований с облучением головы (гипофиза).
- Пациентов после тяжелой травмы головного мозга.
- Больных после нейрохирургического вмешательства и/или лучевого лечения по поводу аденомы или других новообразований гипофиза.
- Пациентов с апоплексией гипофиза в анамнезе.
- Пациентов с массивной кровопотерей в родах и послеродовой артериальной гипотензией.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Классификация

По клиническим проявлениям.

- Изолированный гипопитуитаризм - нарушение только одной тропной функции гипофиза.
- Частичный (парциальный) гипопитуитаризм - выпадение двух тропных функций гипофиза и более, но не всех.
- Пангипопитуитаризм - поражение всех тропных функций гипофиза.

Этиология

Причины приобретенного гипопитуитаризма у взрослых.

- Опухоли области турецкого седла и зрительного перекреста.
- Ишемический или геморрагический некроз гипофиза.
- Последствия облучения области гипофиза (телегамматерапия и рентгенотерапия, протонотерапия).
- Последствия нейрохирургического вмешательства.
- Лимфоцитарный гипофизит.
- Синдром пустого турецкого седла.
- Тромбоз пещеристого синуса.
- Гемосидероз, инфекционные и инфильтративные заболевания и др.
- Травмы головного мозга.
- Последствия облучения области гипоталамуса (телегамматера-пия и рентгенотерапия).
- Последствия нейрохирургического вмешательства.
- Опухоли ЦНС, локализующиеся в гипоталамической области (астроцитомы, краниофарингиомы, менингиомы и др.).
- Поражение гипоталамуса токсического, инфильтративного, инфекционного и иного генеза.

Патогенез

Гипопитуитаризм развивается вследствие повреждения самих гипо-физарных клеток после лучевого, аутоиммунного или иного воздействия и/или ослабления гипоталамического контроля над функциями гипофиза. Рилизинг-гормоны контролируют не только функциональную, но и пролиферативную активность клеток аденогипофиза, и при нарушении гипоталамической регуляции постепенно развивается атрофия клеток аденогипофиза.

Патогенетическим фактором развития гипопитуитаризма при наличии опухоли гипофиза служит также повышение давления непосредственно в полости турецкого седла.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Клинические проявления недостаточности тропных гормонов гипофиза возникают, если повреждено не менее 70-75% клеток адено-гипофиза. Признаки пангипопитуитаризма развиваются в тех случаях, когда разрушено не менее 90% клеток.

Клиническая картина

Клинические проявления гипопитуитаризма многообразны и зависят от выраженности и тяжести недостаточности каждого из гормонов гипофиза.

- Дефицит гормона роста.
 - ◊ Повышение доли жировой ткани в организме из-за увеличения количества висцерального жира и снижения относительного содержания мышечной массы.
 - ◊ Снижение МПК и повышение риска переломов.
 - ◊ Уменьшение мышечной силы и выносливости к физическим нагрузкам.
 - ◊ Снижение сократительной способности миокарда.
 - ◊ Увеличение содержания холестерина с повышением риска развития атеросклероза.

- ◇ Снижение интенсивности основного обмена.
- ◇ Истончение и сухость кожного покрова, уменьшение потоотделения.
- ◇ Нарушения сна.
- ◇ Психологические нарушения: склонность к апатии, депрессии, неадекватно заниженная самооценка, снижение способности к социальной адаптации.
- Гонадотропная недостаточность (вторичный гипогонадизм).
- У женщин.
- ◇ Аменорея или нарушение регулярности менструального цикла по типу олиго/опсоменореи, бесплодие.
- ◇ Атрофические изменения слизистой оболочки влагалища.
- ◇ Урогенитальные расстройства (нарушения мочеиспускания вплоть до недержания мочи).
- ◇ Уменьшение или исчезновение полового оволосения.
- ◇ Атрофия молочных желез.
- ◇ Снижение или отсутствие полового влечения.
- ◇ Нарушение памяти и интеллектуальной активности.
- У мужчин.
- ◇ Снижение или отсутствие полового влечения, урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций.
- ◇ Ослабление или утрата оргазма, отсутствие семяизвержения.
- ◇ Уменьшение оволосения на теле и лице.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- ◇ Истончение волос на голове, бледность кожного покрова, уменьшение пигментации и складчатости мошонки.
- ◇ Снижение эластичности и плотности яичек.
- ◇ Кроме того, длительный (более 12 мес) дефицит половых гормонов приводит у представителей обоих полов к развитию остеопороза, нарушению липидного обмена и раннему развитию атеросклероза.
- Тиреотропная недостаточность (вторичный гипотиреоз).
- ◇ Сонливость, вялость, снижение умственной и физической активности.
- ◇ Сухость и бледность кожного покрова, выпадение волос на голове.
- ◇ Брадикардия, снижение АД.
- ◇ Умеренное увеличение массы тела.
- ◇ Атония ЖКТ, запоры.
- Недостаточность АКТГ (вторичный гипокортицизм).
- ◇ Общая слабость, утомляемость.
- ◇ Снижение массы тела.
- ◇ Склонность к гипогликемии.
- ◇ Ортостатическая артериальная гипотензия, снижение АД.
- ◇ Тошнота, рвота, особенно по утрам.
- ◇ Снижение аппетита.
- ◇ Боли в животе.

Диагностика

Диагностические мероприятия при приобретенном гипопитуитаризме проводятся в несколько этапов:

- 1-й этап - предположение о наличии дефицита одного или нескольких гормонов аденогипофиза на основании данных анамнеза и клинических симптомов;
- 2-й этап - соответствующие лабораторные исследования (в зависимости от предполагаемого вида гипофизарной недостаточности);
- 3-й этап - уточнение состояния органов и систем (биохимический анализ крови, остеоденситометрия и другие методы исследования), а также выяснение причины гипопитуитаризма (например, визуализация гипоталамо-гипофизарной области с помощью МРТ).

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнить, были ли травмы головного мозга, воздействие ионизирующего излучения на область головы или весь организм, нейрохирургические вмешательства в гипотала-мо-гипофизарной области, случаи гемосидероза в семье. У женщин следует уточнить наличие родов с массивной кровопотерей в раннем послеродовом периоде в анамнезе. Эпизод сильной резкой головной боли с выраженным нарушением самочувствия может указывать на перенесенную апоплексию гипофиза. Прогрессирующее снижение остроты зрения и/или сужение полей зрения могут быть признаками новообразования гипофиза.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

При сборе жалоб необходимо уточнить общее состояние пациента (слабость, повышенная утомляемость), наличие сонливости, снижения памяти и аппетита, тошноты и рвоты (особенно по утрам или при повышенных нагрузках), непереносимости холодных температур, уменьшения мышечной силы, снижения либидо, бесплодия, у женщин - нарушений менструального цикла, у мужчин - эректильной дисфункции, снижения потенции.

Физикальное обследование

Следует обратить внимание на следующие признаки:

- сухость и бледность кожного покрова;
- брадикардия, выпадение волос на голове;
- ортостатическая артериальная гипотензия;
- уменьшение полового оволосения, гипоплазия молочных желез у женщин, гинекомастия и атрофия яичек у мужчин;
- уменьшение мышечной массы и избыточное развитие подкожно-жировой клетчатки.

Лабораторные исследования

Недостаточность гормона роста. Исследование концентрации гормона роста при стимуляционных пробах (тест с инсулиновой гипогликемией, соматолиберином-аргинином, клонидином, глюкагоном) (табл. 13.2).

- У пациентов с органическим необратимым повреждением гипо-таламо-гипофизарной области, дефицитом трех других тропных гормонов и низкими концентрациями ИФР-1 можно сразу диагностировать недостаточность СТГ.
- У пациентов с органическим необратимым повреждением гипо-таламо-гипофизарной области, дефицитом трех других тропных гормонов и нормальными концентрациями ИФР-1 необходимо проведение одного стимуляционного теста.

- У пациентов с органическим необратимым повреждением гипо-таламо-гипофизарной области и дефицитом двух других тропных гормонов для диагностики недостаточности СТГ достаточно провести один стимуляционный тест.
- У пациентов с подозрением на наличие только недостаточности СТГ или имеющих дефицит одного другого гипофизарного гормона следует делать два стимуляционных теста.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

По степени повышения концентрации СТГ в ходе тестов можно судить о секреции гормона роста:

- выше 10 нг/мл - сохранная соматотропная функция;
- в пределах 3-10 нг/мл - частичная недостаточность СТГ;
- менее 3 нг/мл - тотальная недостаточность СТГ.

При оценке концентрации ИФР-1 необходимо учитывать, что сопутствующие заболевания печени, прием пероральных эстрогенов, а также плохо контролируемый СД могут приводить к снижению этого показателя.

Гонадотропная недостаточность. Низкие базальные концентрации ЛГ и ФСГ в сочетании с низкими концентрациями эстрадиола (у женщин) или тестостерона (у мужчин).

Тиреотропная недостаточность. Сниженное содержание свободного Т₄ в крови на фоне сниженного, нормального или незначительно повышенного уровня ТТГ.

АКТГ-недостаточность. Исследование содержания кортизола в ходе стимуляционных проб (с гипогликемией, вызванной введением инсулина, метирапоном*⁹, тетракозактидом) (табл. 13.3). В ходе любого из вышеперечисленных тестов наиболее важным показателем служит пиковая концентрация кортизола, выявляемая в ходе пробы.

Таблица 13.2. Стимуляционные пробы, проводимые при диагностике дефицита гормона роста

Вводимый препарат	Доза и метод введения	Время забора крови	Ожидаемый пик выброса	Побочные эффекты
Инсулин	Внутривенно по 0,1-0,15 ЕД/кг массы тела	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	Через 30-60 мин	Гипогликемия
Клонидин	Внутрь в дозе 0,15 мг/м ²	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 60, 90, 120 и 150 мин после введения	90-120 мин	Артериальная гипотензия, сонливость
Аргинин глутамат (10% раствор)	Внутривенно медленно по 0,5 мг/кг массы тела, но не более 30 мг	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30-60 мин	Покраснение лица, гипергликемия
Глюкагон	Внутримышечно по 100 мкг/м ² , но не более 1 мг	В момент введения и через 60, 90, 120, 150 и 180 мин после введения	120-180 мин	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия
Соматолиберин* ⁰³	Внутривенно по 1 мкг/кг массы тела	За 30 мин до введения, в момент введения и через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после введения	30-60 мин	

Таблица 13.3. Стимуляционные тесты, проводимые при диагностике недостаточности аденокортикотропного гормона

Тест	Условия выполнения теста	Интерпретация результатов
Низкодозиро-ванный тест с 1-24 АКТГ	Вводят внутривенно 1-24 АКТГ в дозе 1 мкг. Определение содержания кортизола в крови проводят в момент введения и через 30 и 60 мин после введения. Побочные эффекты не отмечены	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей должно превышать 750 нмоль/л

Окончание табл. 13.3

Тест	Условия выполнения теста	Интерпретация результатов
Тест с гипогликемией, вызванной введением инсулина	Внутривенно вводят инсулин в дозе 0,1-0,15 ЕД/кг массы тела до достижения гликемии менее 2,2 ммоль/л. Забор крови осуществляют в момент введения инсулина, через 15, 30, 45, 60, 90 и 120 мин после инфузии. Побочные эффекты: выраженная гипогликемия, судорожный синдром	При стимуляции содержание кортизола у здоровых людей после гипогликемии должно превышать 500-550 нмоль/л
Метопирино-вый (метирапо-новый) тест*	Метирапон* вводят в дозе 30 мг/кг массы тела в полночь. Концентрацию 11-де-зокси-кортизола, кортизола и АКТГ в крови определяют в 8 ч утра до приема метирапона* и в 8 ч следующего утра после приема. Побочный эффект - тошнота после приема метирапона*	У здоровых лиц содержание 11-дезокси-кортизола повышается более 200 нмоль/л, АКТГ - более 150 пг/мл, а концентрация кортизола составляет не более 140 нмоль/л

* В настоящее время в РФ не проводится.

Лабораторные исследования, с помощью которых оценивают состояние органов и систем, перечислены ниже.

- Общий анализ крови.
- Биохимический анализ крови: определение концентрации липи-дов, электролитов, активности печеночных ферментов, показатели минерального обмена.
- Инструментальные исследования
- МРТ головного мозга (для исключения органического повреждения головного мозга).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Остеоденситометрия (при длительности заболевания более 12 мес).

Дифференциальная диагностика

Пангипопитуитаризм следует дифференцировать в первую очередь от неврогенной анорексии, хронических заболеваний печени и дистрофической миотонии.

Неврогенная анорексия - состояние, характеризующееся неправильным (неадекватным) отношением к пище и своему внешнему виду и проявляющееся выраженным истощением, вплоть до кахексии. На фоне значительного снижения массы тела прекращаются менструации

вследствие снижения выработки гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и ФСГ, развивается гипоплазия матки и яичников, но при этом сохраняются вторичные половые признаки. Содержание других гипо-физарных и периферических гормонов находится в пределах физиологических значений, могут быть повышены базальные концентрации гормона роста и кортизола. Работоспособность и социальная активность не нарушены. При алкогольном поражении печени, а также при гемохроматозе у мужчин наряду с общим истощением выявляют атрофию тестикул. Однако в большинстве случаев при лабораторных исследованиях удается установить характер основного заболевания и исключить гипопитуитаризм. Для больных дистрофической миотонией характерны прогрессирующая мышечная слабость, алопеция и катаракта. Гормональных нарушений при данном заболевании не отмечают.

Показания к консультации других специалистов

- В случае нарушения зрения показана консультация офтальмолога.
- Необходима консультация гинеколога у женщин и андролога у мужчин.

Примеры формулировки диагноза

- Пангипопитуитаризм (вторичный гипокортицизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм, недостаточность СТГ). Синдром пустого турецкого седла после трансназального удаления гормонально-неактивной опухоли в 2008 г.
- Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
- Частичный гипопитуитаризм (вторичный гипотиреоз, вторичный гипогонадизм). Посттравматическая энцефалопатия после черепно-мозговой травмы в 2004 г.

Лечение

Цели лечения

- Восполнение недостатка гормонов эндокринных желез, регулируемых аденогипофизом (надпочечников, ЩЖ и гонад).
- Купирование симптомов дефицита тропных гормонов гипофиза (компенсация недостаточности СТГ).
- По возможности устранение причин гипопитуитаризма.

Показания к госпитализации

- Адреналовый криз.
- Ухудшение клинических проявлений гипопитуитаризма.

Немедикаментозное лечение

- Лечебная физкультура.
- Рациональное питание, обогащенное витаминами и белками, с уменьшением содержания животных жиров.

Медикаментозное лечение Замещение недостатка кортизола.

Противопоказаний к назначению глюкокортикоидов нет.

Предпочтение отдают препаратам натурального гидрокортизона, кортизона (Кортизона ацетат*) (предшественник гидрокортизона, который метаболизируется в печени), если нет выбора - их полусинтетическому производному (преднизолону).

Дозу препарата подбирают индивидуально.

Главный критерий эффективности лечения - отсутствие симптомов недостаточности и/или избытка глюкокортикоидов. В дебюте заболевания обычно назначают небольшую дозу глю-кортикоидов утром в один прием (например, гидрокортизон по 5-10 мг или кортизон (Кортизона ацетат*) по 6,25-12,5 мг утром после завтрака).

В утренние часы (с 8 до 12 ч) обычно принимают 65%, остальное - во второй половине дня (после 16 ч). При необходимости дозу увеличивают и распределяют на три приема. Суточная доза принимаемых глюкокортикоидов обычно не должна превышать 20 мг гидрокортизона (или его эквивалента).

Исследование содержания кортизола и/или АКТГ на фоне приема препаратов не проводят.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Минералокортикоиды при вторичном гипокортицизме не назначают.

В стрессовых ситуациях необходимо увеличивать дозу глюкокорти-коидов в 1,5-2,0 раза или вводить их парентерально.

Замещение недостатка Т4. Противопоказаний к тиреоидным препаратам нет.

Применяют препараты левотироксина натрия, обычно после диагностики заболевания назначают полную заместительную дозу (для молодых пациентов - из расчета 1,6 мкг/кг массы тела).

Главный критерий эффективности лечения - нормализация концентрации свободного Т4 в крови (оптимально - содержание должно быть в пределах верхненормальных референтных значений).

Концентрацию ТТГ не определяют, поскольку она не имеет диагностического значения.

Заместительная терапия половыми гормонами у мужчин и женщин показана в большинстве случаев.

Принципы лечения гипогонадизма у женщин.

Предпочтительно применять аналоги натуральных эстрогенов (эстрадиол) и прогестерона (прогестерон, дидрогестерон). В возрасте до 45 лет доза эстрогенов составляет 1-3 мг/сут, в среднем 2 мг/сут (в расчете на эстрадиол).

Предпочтительнее принимать эстрогены и гестагены в секвенциальном (циклическом) режиме. Рекомендуют назначать препараты для 28-дневного приема (не имеющие семидневного перерыва). После 45-50 лет доза эстрогенов должна быть равна 1-2 мг/сут (в расчете на эстрадиол), и предпочтительнее монофазный режим приема ЛС. Общую длительность терапии эстроген-гестаген-ными препаратами определяет лечащий врач (ориентировочно до 55-65 лет). Препараты и схемы лечения для женщин с гипогонадо-тропным гипогонадизмом приведены в табл. 13.4, 13.5.

Если у женщины отсутствует матка (например, удалена вследствие послеродового массивного кровотечения, что бывает у пациенток с синдромом Шиена), показано назначение препаратов, содержащих только эстрогены. Эстрогены можно принимать как внутрь, так и использовать в виде трансдермального геля. Трансдермальное применение эстрогенов имеет определенные преимущества: исключено прохождение активного действующего вещества через печень, поддерживается физиологическое соотношение эстрадиола и эстрона (2:1), лечение можно проводить при заболеваниях гепатобилиарной системы, нарушениях липидного и углеводного обмена.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Таблица 13.4. Препараты для комбинированной секвенциальной терапии гипо-гонадотропного гипогонадизма у женщин в возрасте до 45 лет

ЛС	Ежедневная доза препарата для имитации первой фазы менструального цикла (14 сут	Ежедневная доза препаратов для имитации второй фазы менструального цикла (14 сут приема)

	приема)	
Дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2*)	2 мг эстрадиола перо-рально	2 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона перо-рально
Дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1*)	1 мг эстрадиола перо-рально	1 мг эстрадиола и 10 мг дидрогестерона перо-рально
Трансдермальные гели: эстрадиол (Дивигель*, Эстрожель*)	1,5-3,0 мг эстрадиола	1,5-3,0 мг эстрадиола
Дидрогестерон (дюфастон*)		10-20 мг дидрогестерона
Трансдермальные гели: эстрадиол (Дивигель*, Эстрожель*)	1,5-3,0 мг эстрадиола	1,5-3,0 мг эстрадиола
Прогестерон (Утрожестан*)	-	200 мг микронизирован-ного прогестерона

Таблица 13.5. Препараты для терапии гипогонадотропного гипогонадизма у женщин старше 45 лет в монофазном режиме

ЛС	Ежедневные дозы и способы применения
При наличии матки	
Эстрадиол (Дивигель*, Эстрожель*) + прогестерон (Утрожестан*)	0,5-1,5 мг эстрадиола трансдермально +100 мг микронизированного прогестерона во влагалище

Окончание табл. 13.5

ЛС	Ежедневные дозы и способы применения
Дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 1/5*)	1 мг эстрадиола + 5 мг дидрогестерона перорально
Эстрадиол (Дивигель*, Эстрожель*) + дидрогестерон (дюфастон*)	0,5-1,0-1,5 мг эстрадиола транс-дермально + 10 мг дидрогестерона перорально
При удаленной матке	
Эстрадиол (Дивигель*, Эстрожель*)	0,5-0,75-1,0-1,5 мг эстрадиола транс-дермально

Противопоказания к назначению половых гормонов у женщин:

- злокачественные опухоли матки, яичников и молочных желез;
- острые тромботические заболевания;
- декомпенсация функций печени и почек;
- отсутствие клинико-биохимической ремиссии опухоли гипофиза. Лечение гипогонадизма у мужчин приведено в разделе «Синдром гипогонадизма у мужчин». Выделяют следующие противопоказания к назначению половых гормонов у мужчин:
- злокачественные опухоли предстательной железы и грудных желез;
- декомпенсация функций печени и почек.

Контроль за эффективностью проводимого лечения половыми гормонами включает следующие показатели:

- восстановление сексуальных функций;
- регрессию остеопороза (остеопении);
- улучшение липидного спектра крови;
- восстановление мочеполовых функций.

Терапия гормоном роста показана некоторым пациентам. Данное лечение назначают после компенсации всех других видов гипофизар-ной недостаточности. Применяют аналоги человеческого гормона роста. Начальная доза препарата для взрослых составляет 0,03-0,04 МЕ/кг массы тела в неделю (ориентировочно 0,40,5 МЕ/сут). Инъекции выполняют в 20-22 ч с помощью шприц-ручки подкожно в живот или бедро. При необходимости дозу гормона роста увеличивают ежемесячно на 0,2-0,5 МЕ. Средняя ежедневная доза гормона роста у взрослых приблизительно соответствует 0,125-0,25 МЕ/кг массы тела в неделю. Главный критерий эффективности лечения - соответствие концентрации ИФР-1 (которую определяют через 1 мес после каждого увеличения дозы препарата) физиологическим колебаниям, характерным для пола и возраста больного.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Возможно развитие побочных эффектов при лечении гормоном роста: отеки (30-40%), артралгии (10-15%), миалгии (5-10%), локальный дискомфорт в местах инъекций. Побочные эффекты обычно отмечают в течение первых месяцев лечения, и в большинстве случаев они бывают транзиторными и не зависят от дозы препарата. В случае возникновения побочных эффектов дозу следует уменьшить до ранее хорошо переносимой.

Уменьшение жировой массы, увеличение мышечной массы и улучшение психологического статуса обычно происходит через 3-6 мес лечения.

Потребность в гормоне роста с возрастом снижается. Доза препарата не должна быть постоянной при длительном лечении, и наиболее тщательный контроль над проводимым лечением необходим у пациентов пожилого возраста.

Противопоказания к назначению терапии гормоном роста приведены ниже.

- Злокачественная опухоль любой локализации.
- Выраженная внутричерепная гипертензия.
- Пролиферативная диабетическая ретинопатия.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение может потребоваться для устранения причины гипопитуитаризма (например, если причиной заболевания служит объемное образование в области зрительного перекреста и турецкого седла).

Показания к консультации других специалистов

Показана консультация гинеколога женщинам и андролога мужчинам.

Дальнейшее ведение

Мониторинг пациентов с гипопитуитаризмом включает периодические обследования для коррекции доз гормональных препаратов и оценки состояния первичного заболевания, вызвавшего гипопитуита-ризм.

Необходимость и кратность обследования определяет в каждом конкретном случае лечащий врач.

- Клиническое обследование (жалобы, измерение массы тела, оценка АД и ЧСС, состояние кожи и волосяного покрова,

состояние зрения, соотношение жировой и мышечной массы) необходимо проводить каждые 6-12 мес. У мужчин дополнительно оценивают наличие гинекомастии и исследуют состояние предстательной железы.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Лабораторные исследования включают ежегодное определение концентрации пролактина, свободного Т₄, БСПС и тестостерона (у мужчин), ежемесячное изучение содержания ИФР-1 при под- боре дозы гормона роста, а после определения дозы гормона роста - каждые 6-12 мес.
- У женщин на фоне приема препаратов половых гормонов показаны УЗИ органов малого таза каждые 6-12 мес, в возрасте до 45 лет УЗИ молочных желез каждые 12 мес, а после 45 лет - маммография каждые 12-24 мес.
- В случае развития гипопитуитаризма на фоне первичного пустого турецкого седла, после облучения гипоталамо-гипофизарной области (по поводу внегипофизарных заболеваний), травмы головного мозга, инфаркта гипофиза, лимфоцитарного гипофи-зита повторно МРТ головного мозга не проводят.
- В случае наличия опухоли гипофиза или объемного образования гипоталамо-гипофизарной области иной природы показана МРТ головного мозга 1 раз в 6-18 мес в целях исключения роста данного образования.

Прогноз

Имеются данные об увеличении смертности больных гипопиту-итаризмом примерно в 2 раза по сравнению с общей популяцией. Причинами смерти в основном бывают респираторные, цереброваскулярные и сердечно-сосудистые заболевания. К факторам неблагоприятного прогноза относят пол пациента (среди женщин смертность выше), молодой возраст в дебюте заболевания, отсутствие адекватного лечения, а также причины заболевания (краниофарингиома, радиолучевая терапия в анамнезе).

13.6. СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЙ СЕКРЕЦИИ АНТИДИУРЕТИЧЕСКОГО ГОРМОНА

Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова

Синонимы

Синдром неадекватной секреции АДГ, синдром неадекватной секреции вазопрессина, синдром Пархона, несахарный антидиабет, гиперпексический синдром.

Определение

Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (АДГ) - заболевание, характеризующееся постоянной избыточной секрецией АДГ (вазопрессина), не соответствующей осмоляльности крови, что приводит к чрезмерной задержке воды и развитию гипо-натриемии.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Эпидемиология

Не определена.

Клиническая картина

Ведущими проявлениями болезни являются симптомы нарушения сознания, выраженность которых напрямую зависит от степени гипо-натриемии. Увеличение массы тела и образование отеков, обусловленные задержкой воды вследствие олигурии, обычно не выражены.

Физиологическая норма концентрации натрия в крови - 135145 ммоль/л. Степени выраженности гипонатриемии:

- легкая - 134-130 ммоль/л;
- средняя - 129-125 ммоль/л;
- тяжелая - менее 125 ммоль/л.

Так, при гипонатриемии легкой степени выраженности пациентов беспокоят головная боль, увеличение массы тела, анорексия, тошнота, рвота, депрессия, мышечная слабость, сонливость, спазмы мышц, судороги. При средней степени тяжести гипонатриемии отмечают спутанность сознания, психозы, дезориентацию, спазмы мышц. При тяжелой гипонатриемии спазмы мышц могут прогрессировать, вплоть до общих судорог, может происходить снижение сухожильных рефлексов, вплоть до арефлексии, развиваться псевдобульбарный паралич, кома и смерть. На выраженность клинической симптоматики оказывает непосредственное влияние не только степень снижения концентрации натрия в крови, но и острота развития гипонатриемии. При быстром (менее 24-48 ч) снижении уровня натрия в крови, как правило, проявляется более яркая неврологическая картина, в то время как при постепенном снижении благодаря адаптационным процессам, направленным на выравнивание трансмембранных осмотических градиентов, клинические симптомы могут не соответствовать по тяжести степени гипонатриемии.

Этиология

Причины синдрома неадекватной секреции АДГ.

- Заболевания ЦНС: опухоли, воспалительные заболевания, черепно-мозговая травма, оперативные вмешательства на головном мозге.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Болезни легких: туберкулез, аспергиллез, пневмонии, эмпиема, саркоидоз, бронхиальная астма, бронхолит, абсцесс легкого.
- Эктопическая секреция АДГ: овсяно- и мелкоклеточный рак легкого, мезотелиома, лимфосаркома, тимома, рак поджелудочной железы, простаты, мочеочника и др.
- ЛС: карбамазепин, винкристин, трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноаминоксидазы, нейролептики, фенотиази-ны, хлорпропамид, тиазидные диуретики, лизиноприл, цикло-фосфамид.
- Активирующая мутация в гене рецептора вазопрессина 2-го типа (нефрогенный вариант синдрома неадекватной секреции АДГ).

Механизм развития

Повышение секреции АДГ центрального или эктопического гене-за, так же как и активирующая мутация рецептора вазопрессина 2-го типа, приводит к его практически постоянной активации независимо от осмоляльности крови и физиологических потребностей организма. При этом происходит избыточная реабсорбция воды в почках, что приводит к водной интоксикации и гипонатриемии, степень выраженности которых зависит от интенсивности синтеза АДГ и объема потребляемой пациентом жидкости.

Дифференциально-диагностические мероприятия

- Диагностический алгоритм
- Диагностические критерии синдрома неадекватной секреции АДГ следующие.
- Гипонатриемия, сопровождающаяся соответствующим снижением осмоляльности крови.
 - Осмоляльность мочи превышает осмоляльность плазмы крови.

- Почечная экскреция натрия составляет более 30 ммоль/л.
- Отсутствие артериальной гипотензии, гиповолемии и выраженного отеочного синдрома.
- Нормальные функции почек (СКФ более 60 мл/мин/1,73 м²), надпочечников, ЩЖ.

Анамнез

При опросе больного следует подробно выяснить, какие он принимает ЛС (мочегонные, психотропные, слабительные и др.). Необходимо уточнить, соблюдает ли больной низкосолевою диету, ее эффективность, ограничивает ли прием жидкости.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Физикальное обследование

При осмотре специфичных для заболевания симптомов не обнаруживают.

Лабораторные исследования

Исследуют уровень натрия в крови, осмоляльность крови и мочи и почечную экскрецию натрия, а также исключают гипотиреоз (ТТГ, свободный Т₄) и НН (кортизол в крови, свободный кортизол в суточной моче и др.).

Нормоволемическую гипонатриемию при синдроме неадекватной секреции АДГ следует дифференцировать от других видов гипонатри-емии: псевдогипонатриемии (гиперпротеинемии, гиперлипидемии), гипонатриемии перераспределения (при гипергликемии), гиповоле-мической гипонатриемии (потеря жидкости через ЖКТ и ожоговые поверхности, НН), гиперволемической гипонатриемии (застойной сердечной недостаточности, избыточного парентерального введения жидкостей, нефротического синдрома, цирроза печени). Для этого назначают пробу с водной нагрузкой, которую проводят утром натощак.

Положение больного при пробе должно быть лежачим или полулежачим для исключения возможного повышения АД. Противопоказаниями к проведению пробы служат нарушение выделительной функции почек, наличие гипонатриемии, выраженные отеки, тяжелое соматическое состояние пациента. В начале пробы определяют осмоляльность мочи и крови, содержание натрия в крови, АД, массу тела, отмечают отсутствие или выраженность отеков, оценивают общее самочувствие пациента. Далее в течение 15-20 мин больной должен выпить жидкость (негазированную столовую воду) из расчета 20 мл/кг массы тела, но не более 1,5 л, или данный объем жидкости вводят внутривенно в виде 0,9% раствора натрия хлорида. В течение последующих 5 ч каждый час измеряют объем и осмоляльность выделенной мочи, АД, массу тела, отмечают наличие отеков и отклонения в самочувствии пациента. На пятом часу проведения пробы дополнительно исследуют осмоляльность крови и концентрацию натрия в ней.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Критерии синдрома неадекватной секреции АДГ по данным пробы приведены ниже.

- Отсутствие снижения осмоляльности мочи менее 100 мОсм/кг через 2 ч после введения жидкости.
- Выделение менее 65% выпитой жидкости через 4 ч после введения жидкости.
- Выделение менее 80% выпитой жидкости через 5 ч после введения жидкости.
- Развитие гипонатриемии и снижение осмоляльности крови ниже нормы через 5 ч после введения жидкости.

Инструментальные исследования

При дифференциальной диагностике по показаниям назначают МРТ головного мозга, КТ грудной клетки и брюшной полости, УЗИ внутренних органов для исключения опухолевого генеза неадекватной секреции АДГ, а также динамические тесты состояния функций почек.

Лечение

Цели лечения - нормализация осмоляльности и концентрации натрия в крови, устранение гипергидратации. Тактика лечения зависит от скорости развития гипонатриемии (острая или хроническая), концентрации натрия в крови и состояния больного.

При острой (до 48 ч) выраженной гипонатриемии назначают гипертонический раствор натрия хлорида (3%) в сочетании с фуросемидом. Быстрое повышение содержания натрия в крови до уровня, превышающего 125 ммоль/л (или более 12 ммоль/л в сутки), опасно, поскольку возможно развитие повреждения ЦНС (например, центральный понтинный миелинолиз). Рекомендуют повышать концентрацию натрия со скоростью 0,5-1,0 ммоль/л в час до достижения концентрации 125 ммоль/л. Также рекомендуется после достижения регресса неврологической симптоматики гипонатриемии повышать концентрацию натрия в крови не быстрее 8 ммоль/сут.

Самый эффективный способ лечения легкой хронической гипона-триемии - ограничение потребления жидкости до 600-800 мл/сут. При недостаточности эффекта от ограничения жидкости назначают фуросе-мид по 40-120 мг/сут (внутривенно), при необходимости в комбинации с флудрокортизоном в дозе 0,1-0,4 мг в 1-2 приема в комбинации с препаратами калия для преодоления калийуретического действия препарата. Возможно также назначение препаратов лития, которые вызывают обратимую или частично обратимую форму нефрогенного НД с максимальным развитием эффекта через 2-3 нед, но их применение бывает ограничено высокой частотой побочных эффектов.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

В настоящее время разработаны и применяются за рубежом, но не зарегистрированы в РФ препараты антагонистов рецептора вазопрес-сина 2-го типа, характеризующиеся высокой эффективностью при лечении синдрома неадекватной секреции АДГ, но безопасность данных препаратов до сих пор обсуждается, поскольку напрямую зависит от контроля скорости коррекции натрия в крови.

13.7. СИНДРОМ ВЫСОКОРОСЛОСТИ

Ю.Е. Потешкин

Синонимы

Гигантизм, избыточная длина тела.

Определение

Высокорослость - длина тела выше 97-го перцентиля (+2 SD от среднего значения) для данного возраста и пола. На практике необходимо исключать патологические причины высо-корослости, даже если рост человека формально укладывается в верхнюю границу нормы. Именно поэтому дети с ростом между 90-м и 97-м про-центилями должны находиться под динамическим наблюдением врачей.

Эпидемиология

Высокорослость наблюдается у 2,5% населения.

Клиническая картина

Клинические проявления зависят от причины развития высоко-рослости. Для конституциональной (идиопатической)

высокорослости характерен высокий рост родителей и сибсов, высокий окончательный рост, отсутствие стигм дисэмбриогенеза, нормальное интеллектуальное развитие, пропорциональное телосложение, своевременное половое развитие, соответствие костного возраста паспортному, нормальные показатели гормона роста и ИФР-1 в крови, уровень гормона роста в крови на фоне перорального глюкозотолерантного теста менее 1 нг/мл. Для гипопитуитарного гигантизма, вызванного соматотропиновой гипофизом, характерны грубые черты лица, повышенная потливость, как правило, отставание костного возраста от паспортного, повышение уровня гормона роста и ИФР-1, уровень гормона роста на фоне перорального глюкозотолерантного теста - более 1 нг/мл, МРТ-признаки аденомы гипофиза.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Для новорожденных с синдромом Сотоса (церебральным гигантизмом) характерны увеличение массы и длины тела, выпуклый лоб, долихоцефалия, макроцефалия, высокое готическое небо, гипертелоризм с антимонголоидным расположением глазных щелей, прогнатия. У детей с синдромом Сотоса наблюдают задержку умственного развития, нарушение координации движений. Кожа и мягкие ткани несколько утолщены. С возрастом рост тела увеличивается, однако пубертатный период обычно наступает раньше, вследствие этого происходит закрытие эпифизов трубчатых костей. Именно поэтому большинство пациентов с синдромом Сотоса в зрелом возрасте имеют нормальный рост. Клиническую картину синдрома Беквита-Видемана хорошо отражает другое принятое название синдрома - EMG-синдром (омфало-целе, макроглоссия, гигантизм - Exomphalos, Macroglossia, Gigantism). Действительно, новорожденный с синдромом Беквита-Видемана имеет крупные размеры, омфалоцеле, макроглоссию, гиперплазию медуллярного слоя почек, гиперплазию островковых клеток поджелудочной железы, нередко становящуюся причиной развития гипогликемии.

Кроме того, при высоком росте отмечается повышенный риск развития некоторых заболеваний и нарушений: идиопатического сколиоза и других нарушений осанки, варикоцеле, спонтанного пневмоторакса, депрессии, остеопороза.

Характерен вид пациентов с синдромом Марфана или марфа-подобными синдромами (такими как гомоцистеинурия, синдром МЭН-2В, врожденная контрактурная арахнодактилия), в первую очередь, вследствие уменьшения верхнего сегмента тела (рост сидя) по отношению к нижнему, превышения размаха рук длины тела и арахнодактилии.

Клиническая картина синдрома МЭН-2В - см. «Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа».

Клиническая картина синдрома Клайнфельтера - см. «Синдром задержки полового развития».

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Дифференциально-диагностические мероприятия

Самая частая причина рождения крупных детей с массой и/или длиной тела, превышающих норму для данного срока гестации, - СД у матери. Именно поэтому при избыточной длине тела у новорожденного следует в первую очередь искать СД у матери с помощью измерения уровня глюкозы в крови. При отсутствии диабета у матери необходимо исключить врожденные заболевания, в первую очередь синдромы Сотоса и Беквита-Видемана.

Диагностический алгоритм

В детском возрасте диагностику высокорослости проводят по алгоритму, представленному на рис. 13.2.

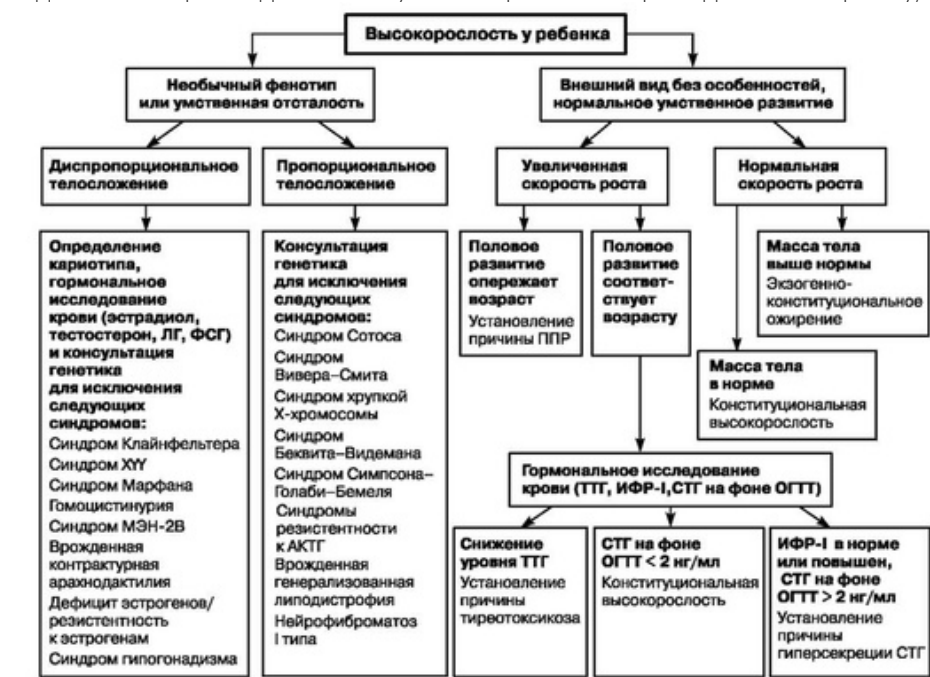


Рис. 13.2. Диагностический алгоритм

Анамнез

При сборе анамнеза обязательно выясняют:

- рост родителей и сибсов;
- рост и массу тела при рождении;
- скорость роста в течение жизни.

Данные сопоставляют с процентильным графиком (рис. 13.3, 13.4).

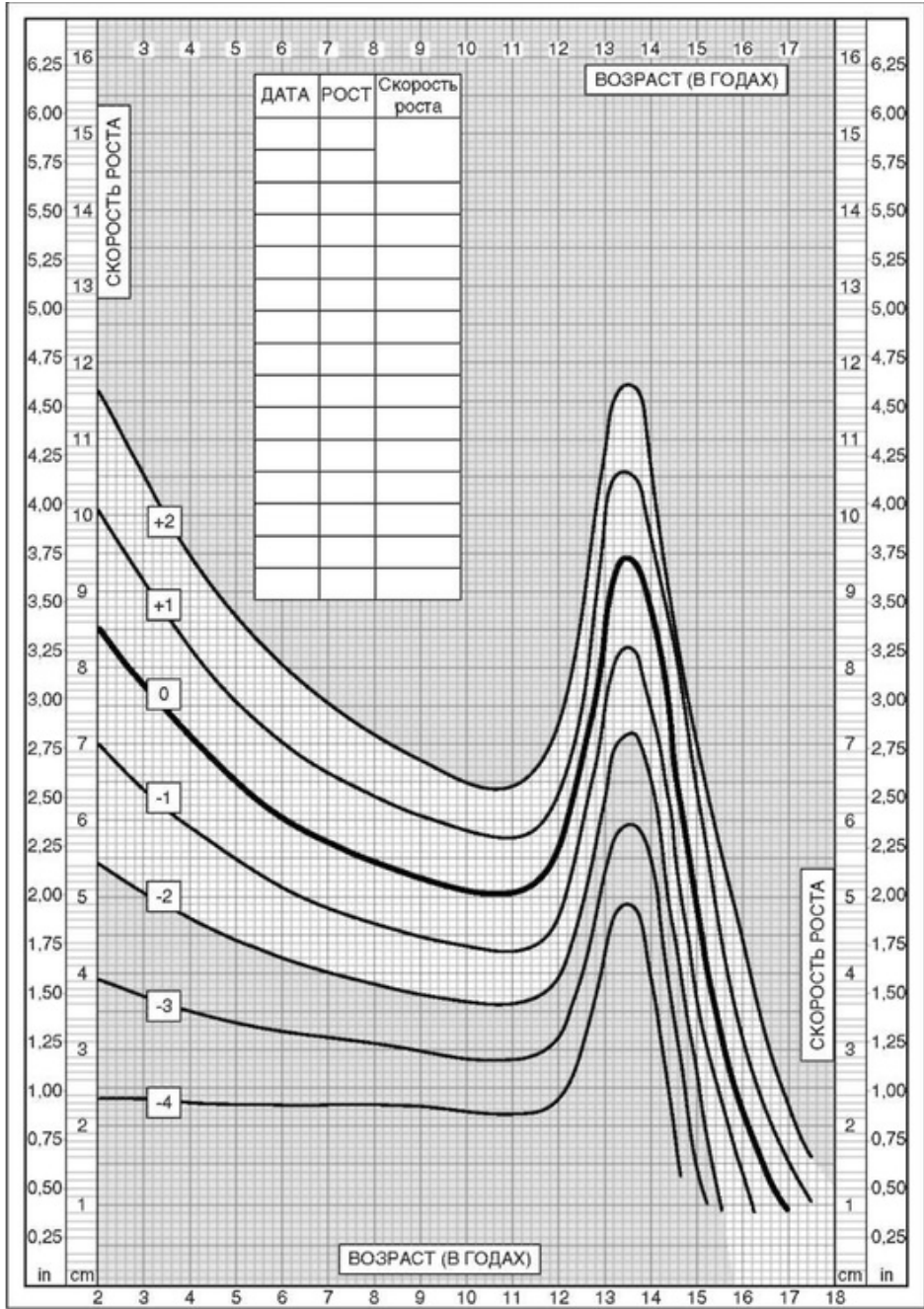


Рис. 13.3. Процентильный график роста мальчиков

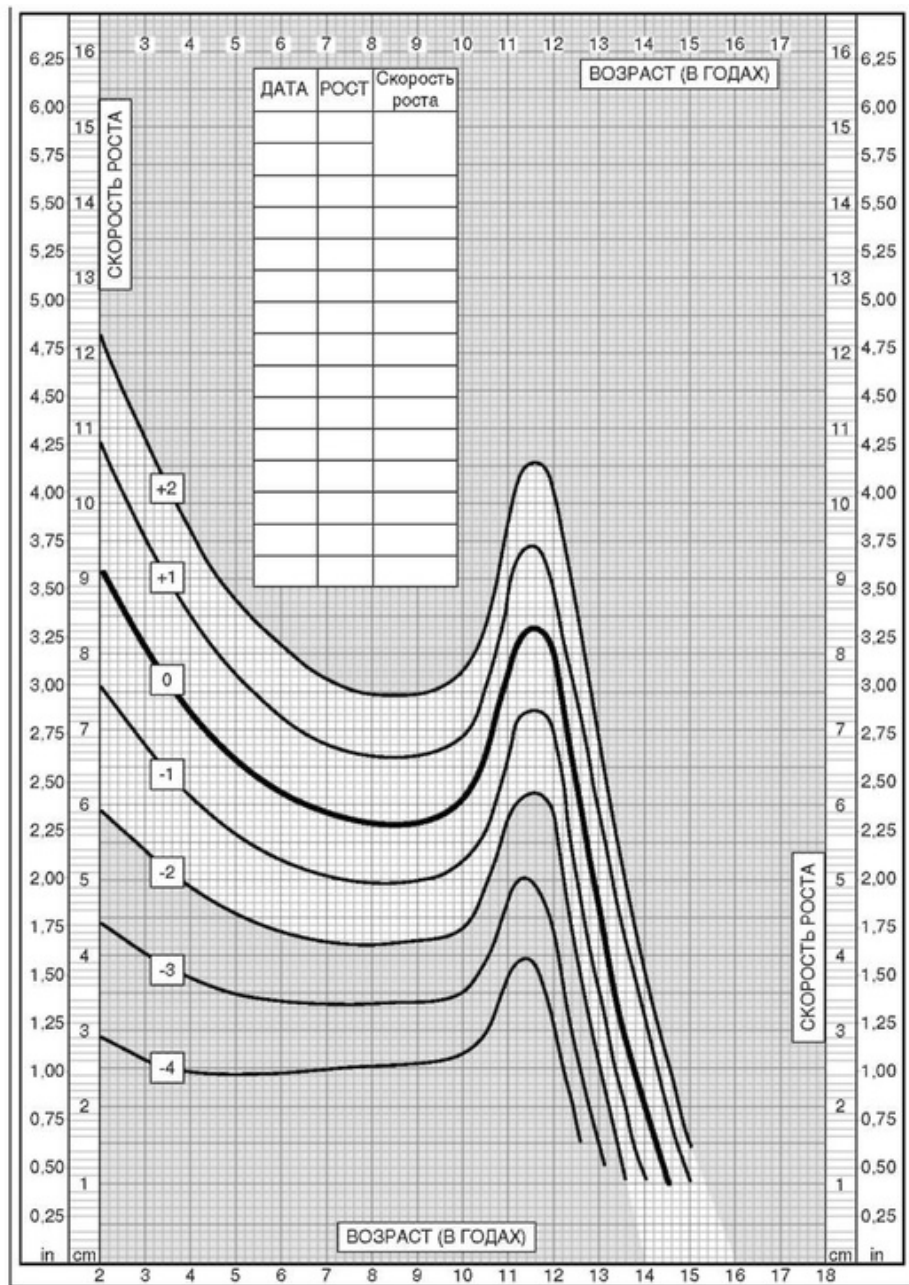


Рис. 13.4. Процентильный график роста девочек

Физикальное обследование

Физикальное обследование включает:

- измерение роста, скорости роста, массы тела;
- оценку наличия стигм дисэмбриогенеза (врожденных особенностей челюстно-лицевой области, ушных раковин и т.д.);
- оценку интеллектуального развития;
- оценку полового развития;
- отношение длины верхней части тела к длине нижней части тела;
- отношение размаха рук к длине тела.

Лабораторные и инструментальные исследования

Дополнительные методы исследования (проводят строго по показаниям для уточнения диагноза и решения вопроса о лечении) следующие (табл. 13.6).

- Определение кариотипа.
- Гормональное исследование крови (ИФР-1, ТТГ).
- Оценка костного возраста.
- Расчет предполагаемого окончательного роста.
- Анализ мочи на гомоцистеин.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Молекулярно-генетическая диагностика при синдромальной патологии.

Таблица 13.6. Принципы диагностики основных заболеваний, вызывающих высокорослость

Предполагаемое заболевание	Исследования, позволяющие подтвердить диагноз	Результат
Соматотропинома гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ МРТ/КТ гипофиза	Уровень гормона роста на фоне ОГТТ более 1 нг/мл, МРТ-или КТ-признаки аденомы гипофиза
Синдром Клайн-фельтера	Определение кариотипа	Выявление дополнительной X-хромосомы у мужчины
ХYY-синдром	Определение кариотипа	Выявление дополнительной Y-хромосомы у мужчины

Гомоцистинурия	Анализ мочи на гомоци-стеин	Повышение уровня гомоцисте-ина в моче
----------------	-----------------------------	---------------------------------------

Примечание. ОГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест.
Диагностика остальных заболеваний, вызывающих высокорос-лость, основана на характерной клинической картине и результатах молекулярно-генетических исследований.
У взрослых дифференциальную диагностику высокорослости проводят с помощью тех же лабораторных и инструментальных диагно-стических методов. Следует помнить, что значительная часть заболеваний, вызывающих избыточный рост или скорость роста в детском возрасте, не приводит в итоге к высокому росту. Таким образом, высокий рост у взрослого пациента без сопутствующих заболеваний – как правило, проявление конституциональной высокорослости.
Показания к консультации других специалистов

- Консультация генетика показана при подозрении на наследственное заболевание.
- Консультации кардиолога и офтальмолога показаны для исключения патологии сердечно-сосудистой системы и органа зрения соответственно (при синдроме Марфана и др.).

Лечение

Цели лечения

- Коррекция основного заболевания.
- Повышение качества жизни.

Лечение конституциональной высокорослости
Решение вопроса о необходимости терапевтического вмешательства при конституциональной высокорослости представляет серьезную проблему. Некоторые авторы считают терапию целесообразной, если предполагаемый окончательный рост более трех стандартных отклонений, то есть для лиц европеоидной расы больше 195 см для мальчиков и 180 см для девочек. Кроме того, показанием к назначению фармакотерапии некоторые авторы считают идиопатический сколиоз и психосоциальные проблемы, связанные с высоким ростом.
Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Раньше считали, что основной вклад в рост тела в детском возрасте принадлежит гормону роста, а ускорение роста в пубертатном периоде и закрытие эпифизарных зон роста обусловлены сочетан-ным действием гормона роста и половых гормонов (андрогенов у мужчин и эстрогенов у женщин). Однако в настоящее время стало понятно: эстрогены играют важную роль в пубертатном скачке роста и закрытии эпифизарных зон роста как у женщин, так и у мужчин. Терапия половыми гормонами направлена на ускорение наступления пубертатного периода. При рано начатом лечении вероятность уменьшения окончательного роста возрастает. Соответственно, самый подходящий момент для назначения терапии - препубертатный период. Дополнительная трудность - обращение пациентов за медицинской помощью только в середине пубертатного периода.
Лечение конституциональной высокорослости аналогами сомато-статина и антагонистами рецептора гормона роста в широкой клинической практике пока не используют.

Лечение девочек
Эстрогены для лечения конституциональной высокорослости применяют с 1950-х гг., однако лишь в конце 1970-х гг. на смену старым препаратам (диэтилстильбэстрола и др.) пришел синтетический эстроген этинилэстрадиол, до сих пор успешно применяемый в клинической практике.
Девочкам с конституциональной высокорослостью назначают лечение этинилэстрадиолом в дозе 0,15-0,3 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 0,5 мг/сут, если больная хорошо переносит препарат. При возникновении маточных кровотечений «прорыва» показан циклический прием прогестагенов в комбинации с эстрогенами. Лечение необходимо продолжать вплоть до закрытия эпифизов, иначе возможно продолжение роста после отмены эстрогенов. Назначают этинилэстрадиол внутрь по 0,15-0,5 мг 1 раз в сутки + дидрогестерон внутрь по 10 мг 2 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла или норэтистерон внутрь по 5 мг 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
При решении вопроса о необходимости терапии эстрогенами следует учитывать частое возникновение побочных эффектов: тошноты, увеличения массы тела, отеков, повышения АД.
Другие потенциальные проблемы: тромбоэмболия, гиперплазия и рак эндометрия - практически не возникают на фоне приема девочками эстрогенов.
Существуют данные о повышенном риске бесплодия в зрелом возрасте после лечения высокорослости высокими дозами эстрогенов в пубертатном периоде.

Лечение мальчиков
Лечение мальчиков сложнее. В мужском организме эстрогены тоже способствуют закрытию эпифизов, однако назначение экзогенных эстрогенов мальчикам по понятным причинам не рекомендуют. Андрогены также могут ускорить закрытие эпифизарных зон роста, так как вследствие ароматизации в организме происходит превращение андрогенов в эстрогены. Однако на практике необходимость лечения мальчиков препаратами тестостерона возникает крайне редко. Тестостерон (смесь эфиров) внутримышечно по 250 мг 1 раз в неделю или по 500 мг 1 раз в 2 нед в течение 6-12 мес. Наилучших результатов достигают при раннем начале лечения (костный возраст у девочек - 10 лет, у мальчиков - 12,5 лет) - происходит уменьшение конечного роста до 7 см. Назначение терапии после начала пубертатного периода уже не столь эффективно. Назначение половых гормонов при костном возрасте от 14 лет может привести к увеличению окончательного роста.
Лечение высокорослости при других заболеваниях

- Половые гормоны применяют для ограничения роста при синдроме Марфана.
- При синдроме Беквита-Видемана и синдроме Сотоса проводят симптоматическое лечение.
- Лечение соматотропиномы гипофиза - см. «Акромегалия и гипофизарный гигантизм».
- Лечение синдрома МЭН-2В - см. «Синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа».

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Лечение синдрома Клайнфельтера - см. «Синдром задержки полового развития», «Синдром гипогонадизма у мужчин».

13.8. СИНДРОМ НИЗКОРОСЛОСТИ

В.А. Петеркова
Распознавание причин низкорослости - не очень простая задача, ибо только врожденных генетических синдромов, сопровождающихся низкорослостью, известно более 2 тыс. Из них есть настолько ярко очерченные (например, синдром

Дауна), что у врача не возникает повода для поиска причин низкорослости. В других же случаях необходимы дополнительное обследование и знание проявлений этих синдромов.

Дефицит роста определяют по перцентильным таблицам вариантов нормального роста. Перцентильные таблицы стандартов роста и массы тела основаны на измерении национальной репрезентативной когорты детей и подростков с рождения до конечного роста. Перцентили роста и массы тела [97 (95)-90-75-50-25-10-3 (5)] на данных таблицах представляют отклонения от медианы (50-й перцен-тиль): 97-й перцентиль соответствует +2 стандартным отклонениям (SD) от среднего, 3-й перцентиль соответствует -2 SD от среднего.

Для решения вопроса о нормальном или патологическом процессе роста и для исключения диагностических ошибок на начальном этапе обследования большое значение имеет анализ кривой роста ребенка с учетом границ его конечного роста, рассчитанного на основании среднего роста родителей.

Для определения границ конечного роста, исходя из среднего роста родителей, используются следующие формулы:

прогнозируемый конечный рост для мальчика = [(рост отца + рост матери + 13 см) / 2] ± 10 см.

прогнозируемый конечный рост для девочки = [(рост отца + рост матери - 13 см) / 2] ± 10 см.

Если экстраполируемый конечный рост ребенка по данным роста в момент осмотра с учетом костного возраста находится ниже пределов рассчитанного интервала конечного роста, то следует говорить о патологически низком росте.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Оценка пропорциональности скелета важна в первую очередь для исключения различных форм скелетных дисплазий как причин нанизма. В частности, целесообразно вычислять коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент», объем размаха рук.

Степень оссификации эпифизарных зон роста (костный возраст) - важный критерий в диагностике нанизма и прогнозе конечного роста. Конституциональная задержка роста и пубертата и семейная низкорослость (или нормальная вариантная низкорос-лость) - одна из наиболее частых причин низкорослости. Дети от родителей с низким ростом, как правило, низкорослы в той же степени, что и родители, за счет генетически запрограммированных потенций роста. Ребенок от родителей, в анамнезе которых задержка роста и пубертата, с большой степенью вероятности унаследует данный характер развития.

Дети с конституциональной задержкой роста и пубертата имеют нормальный рост и массу тела при рождении, растут нормально до 1-2 лет, затем скорость роста снижается и кривая роста находится несколько ниже 3-го перцентилля и параллельна ему. Костный возраст, как правило, отстает от паспортного и соответствует росту, скорость роста - не менее 4 см в год. Пробы на стимуляцию не выявляют снижения уровня СТГ. Пубертат нормальный, но задержан во времени на сроки отставания костного возраста и наступает при достижении костного созревания у мальчиков 11,5-13,0 лет, у девочек - 10,5-12,0 лет. Сроки достижения конечного роста сдвинуты во времени, конечный рост обычно нормальный без гормональной терапии.

У мальчиков с конституциональной задержкой роста и пубертата старше 12 лет с задержкой костного возраста не менее чем на 2 года от хронологического возможно кратковременное лечение короткими курсами небольших доз анаболических стероидов [нероболит*, оксандролон, нандролон (Ретаболит*)]. При этом необходим строгий контроль за ребенком (не реже 1 раза в 6 мес). При быстром прогрес-сировании костного созревания лечение прекращают.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Гипофизарная карликовость (соматотропная недостаточность)

Соматотропная недостаточность может быть врожденной и приобретенной.

Врожденная соматотропная недостаточность встречается с частотой 1 на 10 000 новорожденных, может быть обусловлена пороками развития гипофиза или нарушением генов, ответственных за синтез и секрецию гормона роста. Соматотропная недостаточность может быть изолированной при полной сохранности других троп-ных гормонов гипофиза и множественной, когда выпадают и другие тропные гормоны гипофиза в разной комбинации, вплоть до пангипопитуитаризма. В проведенных исследованиях О.Б. Безлепкина и Е.В. Нагаева в 2004 г. установили, что в 20% случаев наблюдается изолированный СТГ-дефицит, в 20% - пангипопитуитаризм и в 60% - различные комбинации дефицита тропных гормонов.

Приобретенный СТГ-дефицит чаще всего бывает после хирургических вмешательств или радиологического воздействия в гипотала-мо-гипофизарной области, при этом чаще наблюдается множественный дефицит тропных гормонов.

Однократное измерение СТГ в крови для диагностики сома-тотропной недостаточности не имеет диагностического значения вследствие импульсного характера секреции СТГ и возможности получения крайне низких (нулевых) базальных значений СТГ даже у здоровых детей. В связи с этим используют определение пика выброса СТГ на фоне стимуляции, исследование ИФР и их связывающих белков в крови.

Провокационные тесты основаны на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотрофами. В клинической практике наиболее широко используют пробы с инсулином, клонидином, СТГ-рилизинг-гормоном, аргинином, леводопой (табл. 13.7).

Тотальную соматотропную недостаточность диагностируют при пике выброса СТГ на фоне стимуляции менее 7 нг/мл, частичный дефицит - при пике выброса СТГ от 7 до 10 нг/мл.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Таблица 13.7. Стимулирующие тесты соматотропного гормона

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови, мин	Пик выброса СТГ, мин	Побочные эффекты
Инсулин	Активация гипоталамиче-ских нейронов, стимулирующих секрецию СТГ-рилизинг-гормона	0,1 ЕД/кг внутривенно	0-1530-4560-90120	30-60	Гипогликемия
Клонидин	Нейротрансмит-тер, адренергиче-ский агонист	0,15 мг/м ² внутрь	0-3060-90120-150	90-120	Артериальная гипотензия, сонливость
СТГ-	Гипоталамиче-ский рилизинг-фактор	1 мкг/кг	0-1530-	30-60	

рилизинг-гормон	внутривенно	4560-90120		
-----------------	-------------	------------	--	--

Окончание табл. 13.7

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови, мин	Пик выброса СТГ, мин	Побочные эффекты
Леводопа	Нейротрансмиттер, допаминергический агонист. Стимулирует высвобождение СТГ-рилизинг-гормона	125 мг (масса тела менее 15 кг), 250 мг (масса тела 15-30 кг), 500 мг (масса тела более 30 кг) внутрь	0-4560-120150	45-90	Тошнота, рвота, головная боль
Аргинин (L-аргинина гидрохлорид*)	Метаболический стимулятор, аминокислота. Стимулирует высвобождение СТГ-рилизинг-гормона	0,5 г/кг, 10% β-р, в 0,9% растворе натрия хлорида внутривенно, инфузия в течение 30 мин	0-1530-4560-90120	30-60	Гипогликемия, покраснение лица
Глюкагон	Относительная гипогликемия	100 мкг/м ² (максимальная доза - 1 мг) внутримышечно	0-6090-120150-180	120-180	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия

Необходимое условие проведения СТГ-стимулирующих проб - эутиреоидное состояние ЩЖ. В случае гипотиреоза необходим предварительный курс лечения тиреоидными препаратами в течение 3-4 нед. У детей пубертатного возраста при отсутствии такового необходимо за неделю до теста провести лечение половыми стероидами в возрастной дозе. Для одновременной оценки нескольких гипофизарных функций удобно проводить комбинированные тесты с различными гипоталамическими рилизинг-гормонами.

Наиболее диагностически значимые константы в выявлении дефицита СТГ у детей - ИФР, в частности, ИФР-1 (соматомедин С).

Для лечения гипофизарного нанизма в качестве заместительной гормональной терапии используют гормон роста человека.

С 1985 г. для лечения детей с соматотропной недостаточностью используют исключительно генно-инженерные препараты гормона роста человека. В настоящее время в России прошли клинические испытания и разрешены к использованию следующие препараты соматропина: Генотропин*, Нордитропин*, Сайзен*, Омнитроп*, Хуматроп*. Следует отметить, что в настоящее время все дети РФ с подтвержденным диагнозом дефицита СТГ, врожденным или приобретенным, получают бесплатно лечение рекомбинантным гормоном роста в рамках программы «Семь нозологий». Ростостимулирующая эффективность всех препаратов сопоставима, серьезные побочные действия не отмечены. Рекомендуемая стандартная доза гормона роста при лечении классического дефицита СТГ составляет 0,033 мг/кг в сутки подкожно ежедневно в 20:00-22:00.

Лечение необходимо продолжать до закрытия зон роста или до достижения социально приемлемого роста. При сочетании гипофизарного нанизма со множественным дефицитом гормонов аденогипофиза проводят соответствующую заместительную гормональную терапию левотироксином натрия, глюкокор-тикоидами (гидрокортизоном), половыми стероидами.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Практически неограниченные возможности создания рекомбинантного гормона роста человека расширили потенциальные показания к его применению как у детей, так и у взрослых, которые теперь не ограничиваются рамками только классического гипофизарного нанизма.

К настоящему времени есть данные об эффективном лечении гормоном роста детей с внутриутробной задержкой роста, семейной низкорослостью, синдромами Тернера, Рассела-Сильвера, Прадера-Вилли, анемией Фанкони, с ХПН, как и до и после трансплантации почек.

Синдром Шерешевского-Тернера (дисгенезия гонад)

Заболеваемость синдромом Шерешевского-Тернера составляет 1 на 5000 новорожденных девочек. Низкорослость служит наиболее общим клиническим проявлением синдрома и встречается у 100% девочек с кариотипом 45,ХО. Синдром Шерешевского-Тернера должен быть заподозрен в первую очередь у девочек с необъяснимым отставанием в росте. Учитывая наличие мозаичных форм синдрома Шерешевского-Тернера (45,ХО/46,XX, 45,ХО/46,X, i (Xq), 46,Xi (Xq), 45,ХО/46,X, rX и др.) с минимальным набором типичных клинических симптомов или даже их отсутствием, всем девочкам с задержкой роста (SDS роста менее 2 SDS) необходимо исследование кариотипа на первом этапе диагностического поиска.

Помимо задержки роста, клиническая симптоматика включает лимфатический отек кистей и стоп в периоде новорожденности, короткую шею с крыловидными складками различной выраженности, низкий уровень роста волос на шее сзади, птоз век (чаще двусторонний), микрогнатию, эпикант, готическое нёбо, деформацию ушных раковин, бочкообразную грудную клетку с широко расставленными сосками, сколиоз, вальгусную девиацию локтевых суставов, деформацию Маделунга, укорочение и утолщение пальцев, дисплазию ногтей, множественные пигментные невусы.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Провокационные тесты на стимуляцию гормона роста проводят только у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера, чья ростовая кривая отклоняется от кривой для данного синдрома. Большинство пациенток в детстве имеют нормальный ответ гормона роста на стимуляцию. Сниженные уровни гормона роста в пубертате связаны, вероятно, с низким уровнем половых стероидов.

Из сопутствующей патологии при синдроме Шерешевского-Тернера часто встречаются врожденные пороки левых отделов сердца (коарктация аорты), врожденные пороки почек и мочевыводящей системы, НТГ, АИТ, средний отит. Также

описаны АГ, алопеция, вити-лиго, патология ЖКТ. Половой инфантилизм - одна из наиболее общих черт у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера. Свыше 90% пациенток имеют дисгенезию гонад, проявляющуюся клинической симптоматикой первичного гипогонадизма и бесплодием. Гормональный профиль характеризуется выраженным повышением уровней гонадотропинов в сыворотке крови, особенно ФСГ. У 10-20% пациенток степень секреции эстрогенов достаточна для индукции спонтанного пубертата и у 2-5% - для спонтанного менархе и беременности без медицинского вмешательства. Это главным образом касается девочек с мозаичным вариантом кариотипа (45,XO/46,XX) или структурными нарушениями хромосом, с отсутствием кариовидных складок на шее.

Синдром Нунан

Клиническая симптоматика при синдроме Нунан сходна с таковой при синдроме Шерешевского-Тернера, однако эти две нозологии - различные заболевания. При синдроме Нунан не описана патология половых хромосом, и очевидный путь наследования - аутосом-но-доминантный. Приблизительно у 50% пациентов с синдромом Нунан выявляют гетерозиготные миссенс-мутации гена protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor-type 11, картированного на хромосоме 12q24 (Tartaglia M. et al., 2001). Поражаются дети обоего пола. Врожденная

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

сердечная патология включает вовлечение преимущественно правых отделов сердца (клапанов легочного ствола), а не левых отделов сердца, как при синдроме Шерешевского-Тернера. Характерны микропенис и крипторхизм, пубертат часто задержан или неполный. Задержку умственного развития наблюдают в 25-50% случаев.

Синдром Сильвера-Рассела

Для синдрома Сильвера-Рассела, впервые описанного Silver и соавт. (1953) и Russell и соавт. (1954), характерны внутриутробная задержка роста с последующим постнатальным дефицитом роста и ряд типичных дисморфичных черт. Заболевание клинически и генетически гетерогенно. При синдроме Сильвера-Рассела описаны нарушения, вовлекающие хромосомы 7, 8, 15, 17 и 18, однако наиболее вероятные кандидаты - хромосомы 7 и 17. Изменения включают сбалансированные транслокации с точками разрыва в 17q23,3-q25, гомозиготную делецию гена ХГЧ на 17q24,1, материнскую унипотентную дисомию для хромосомы 7 (Hitchins M.P. et al., 2001). Клиническая симптоматика включает низкую массу и длину тела при рождении, постнатальное отставание в росте. Треугольное лицо маленьких размеров, узкие губы с опущенными уголками («рыбий рот»), укорочение и искривление (клинодактилия) V пальца кистей и стоп, врожденная гемигипертрофия, ведущая к асимметрии туловища и конечностей и нарушению походки, преждевременный пубертат у ряда пациентов.

Внутриутробная задержка роста

Внутриутробная задержка роста (intrauterine growth retardation), или small for gestational age («малые для гестационного возраста»), - клиническое состояние, характеризующееся недостаточным ростом плода. Дефиниция данной патологии подразумевает длину тела при рождении ниже 2 SD для гестационного возраста и пола и/или массу тела при рождении менее 2500 г при сроке беременности более 37 нед.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Внутриутробная задержка роста встречается у 2,5-10,0% новорожденных, из них у 8-20% отсутствует постнатальный скачок роста в первые 2 года жизни. Дети с внутриутробной задержкой роста имеют повышенный риск (около 30%) низкорослости во взрослом состоянии. Взрослые пациенты с внутриутробной задержкой роста имеют более высокий риск АГ, ИБС, инсультов, метаболического синдрома (инсу-линорезистентность, СД 2-го типа, АГ, гиперлипидемия), чем в общей популяции. Лечение рГР эффективно, особенно в возрасте 5-9 лет.

Синдром Прадера-Вилли

Синдром Прадера-Вилли - редкое генетическое заболевание, частота его составляет около 1 на 16 000 новорожденных. Синдром Прадера-Вилли представляет наиболее частую причину выраженного синдромального ожирения у детей. Молекулярной основой синдрома Прадера-Вилли служит потеря генов короткого плеча отцовской хромосомы 15 как следствие делеции генов, материнской унипотентной дисомии, ошибок импринтинга (Whittington J.E. et al., 2001).

В периоде новорожденности и раннего детства присутствуют мышечная гипотония, затруднение питания, низкая масса тела, у мальчиков - микропенис и крипторхизм. В возрасте 2-4 лет развивается ожирение вследствие повышенного аппетита и неконтролируемого приема пищи. Характерны задержка роста, маленькие размеры стоп и кистей, отставание в психомоторном развитии. Умеренная внутриутробная и постнатальная задержка роста сопровождается отсутствием пубертатного скачка роста и низкорослостью во взрослом состоянии: рост мужчин составляет 152-162 см, рост женщин - 145-150 см. Характерны миндалевидные глаза, косоглазие, треугольный рот. Психиатрические и поведенческие проблемы включают навязчивые страхи, депрессию, психозы. У взрослых пациентов с синдромом Прадера-Вилли отмечается повышенная частота дыхательных расстройств во время сна. Во избежание фатальных случаев рекомендуется тщательно контролировать функцию дыхательной системы у всех новорожденных с синдромом Прадера-Вилли и подозревать его у всех новорожденных с мышечной гипотонией.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Основным доказанным нарушением на уровне гипоталамуса служит гонадотропная недостаточность. Вместе с тем все больше данных указывает на то, что при синдроме Прадера-Вилли есть дефицит гормона роста вследствие гипоталамической дисрегуляции, приводящий не только к нарушенному росту, но и к ожирению и дефициту общей массы тела. Ответ гормона роста на стимуляцию инсулином, аргинином, глутаматом, клонидином и леводопой находится на нижней границе нормы или снижен.

Патология костной системы

Врожденная патология костной системы - одна из распространенных причин низкорослости у детей.

Остеохондродисплазии представляют гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся патологией непосредственно хряща или кости или того и другого. В настоящее время описано более 100 осте-охондродисплазий. Несмотря на значительный прогресс в выявлении молекулярной основы многих заболеваний, относящихся к группе остеохондроди-сплазий, клинические и рентгенологические данные остаются ключевыми в диагностике. В большинстве случаев клиническая симптоматика настолько очевидна, что диагноз может быть поставлен уже при рождении или даже пренатально с помощью УЗИ. В диагностике важен семейный анамнез, хотя многие случаи представляют мутации de novo. Необходимо тщательное измерение пропорций тела, таких как рост сидя, коэффициент «верхний сегмент/нижний сегмент», размах рук, окружность головы. Наиболее частые формы остеохондродисплазий - ахондроплазия и гипохондроплазия.

Ахондроплазия - аутосомно-доминантное заболевание, одна из наиболее частых форм остеохондродисплазий, ее частота составляет 1 на 26 000 новорожденных. Молекулярной основой ахондроплазии служит мутация в гене рецептора III фактора роста фибробластов (FGFR3), картированного на коротком плече хромосомы 4 (4p16,3) (Naski M.C. et al., 1996). Более чем у 98% пациентов с ахондроплазией выявлена общая мутация в трансмембранном домене FGFR3.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Клиническая картина характерна уже при рождении: крупная голова с большой мозговой частью и резко увеличенными родничками, диспропорциональное телосложение за счет ризомелического укорочения конечностей, короткие широкие кисти и стопы. У детей первого года жизни отмечается разболтанность в коленных суставах. В дальнейшем характерны выраженная задержка роста за счет укорочения конечностей, крупная голова, нависающий лоб, седловидный нос, прогнатизм, укорочение и утолщение пальцев (кисть в виде трезубца), изодактилия, поясничный лордоз (размеры таза уменьшены, таз наклонен вперед), походка раскачивания при ходьбе. Половое развитие не нарушено. Интеллект сохранен. Конечный рост составляет у мужчин около 131 см, у женщин - около 124 см.

Характерный рентгенологический признак - сужение расстояния между корнями дужек поясничных позвонков в каудальном направлении. Отмечается также укорочение диафизов длинных трубчатых костей, укорочение и утолщение фаланг пальцев пястных костей, утолщение и чашеобразное расширение метафизов, деформация суставных поверхностей кистей, относительное удлинение малоберцовой кости. Крылья подвздошной кости укорочены и развернуты, крыши вертлужных впадин горизонтальны. Уменьшение размеров большого затылочного отверстия может вести к развитию гидроцефалии и компрессии спинного мозга в шейном отделе. Сужение спинномозгового канала может быть причиной компрессии спинного мозга, повреждения дисков и, соответственно, неврологической симптоматики в зрелом возрасте.

Гипохондроплазия

Гипохондроплазия - аутосомно-доминантное заболевание, высока частота sporadических случаев. Молекулярные основы гипо-хондроплазии составляют мутации гена FGFR3, однако локализация мутаций иная, чем при ахондроплазии, а именно в проксимальном домене тирозинкиназы (TK1) FGFR3-N540K.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Гипохондроплазия характеризуется низким ростом, диспропорционально короткими конечностями ризомелического типа и поясничным лордозом. Характерные рентгенологические изменения: отсутствие увеличения расстояния между отростками позвонков в поясничном отделе позвоночника L1-L5 или уменьшение этого расстояния, уменьшение объема крыльев подвздошной кости, укорочение длинных трубчатых костей ризомелического типа, удлинение малоберцовой кости, неровность контуров метафизов трубчатых костей.

В большинстве случаев родители, страдающие гипохондроплазией, не подозревают о наличии у себя данной патологии. Задержка роста становится заметной у ребенка после 3-4-летнего возраста и постепенно прогрессирует по мере взросления. Диспропорциональность скелета нередко проявляется только в пубертатном возрасте. Пубертатный скачок роста либо отсутствует, либо выражен слабо. Пубертат не нарушен, интеллект сохранен. Конечный рост составляет 130-150 см.

Несовершенный остеогенез

Несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta) относится к группе диафизарных дисплазий. Характерно аутосомно-доминантное наследование с высокой пенетрантностью, значительна доля sporadических случаев. Молекулярной основой заболевания служат делеции, вставки или точковые мутации в генах, кодирующих синтез коллагеновых цепей типа I-pro-α (I) и pro-α² (I), ведущие к нарушению синтеза коллагена. Клиническая симптоматика включает частые переломы, серо-синие склеры и тугоухость. Зубы прорезываются поздно, характерен кариес. Основной рентгенологический признак - распространенный остеопороз всего скелета. Кортикальный слой истончен на всем протяжении костей. Поперечный размер диафизов костей уменьшен, кости истончены. Классификация согласно генетическим вариантам включает следующие типы:

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- тип 1 - взрослый, умеренная тяжесть костных изменений;
- тип 2- перинатально-летальная форма;
- тип 3 - подростковый;
- тип 4 - доминантно наследуемый, с широкой вариабельностью клинической симптоматики.

Врожденные нарушения метаболизма

Врожденные нарушения обмена белков, углеводов и липидов (болезнь накопления гликогена, мукополисахаридозы, муколипи-дозы) часто сопровождаются низкорослостью. Многие врожденные метаболические нарушения ассоциированы со скелетной дисплазией.

Патология эндокринной системы

Гипотиреоз

Постнатальная задержка роста характерна для детей с врожденным гипотиреозом. Неонатальный скрининг на врожденный гипотиреоз способствует ранней диагностике и лечению врожденного гипотиреоза, что предотвращает нарушение процессов роста и развития ребенка.

Задержка роста может быть симптомом манифестации хронического приобретенного гипотиреоза, причиной которого в боль-

шинстве случаев может быть АИТ. Изолированный вторичный и третичный гипотиреоз вследствие дефицита ТТГ и тиролиберина соответственно - крайне редкая причина приобретенного гипотиреоза. Заместительная терапия левотироксином натрия способствует быстрому скачку роста в начале лечения.

Болезнь Иценко-Кушинга

Избыток глюкокортикоидов оказывает значительное влияние на процессы роста ребенка независимо от этиологии гиперкортицизма. У детей задержка роста при этом заболевании зачастую на 1-2 года опережает другие клинические проявления гиперкортицизма (кушин-гоидное ожирение, АГ, остеопороз и др.).

Псевдогипопаратиреоз

Задержка роста - частое клиническое проявление манифестации псевдогипопаратиреоза. При классическом варианте заболевания присутствует сочетание низкорослости и характерных дисморфичных черт, гипокальциемии и гиперфосфатемии, вторичной резистентности органов-мишеней к ПТГ. Дети с данным заболеванием, помимо низ-корослости, имеют ожирение, округлое лицо, короткие пястные кости, подкожные кальцификаты и задержку

умственного развития.
Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Психосоциальный (депривационный) нанизм
В основе причин низкорослости могут лежать неблагоприятные условия жизни ребенка, включая социальные условия и неблагополучные семьи (недостаточное питание, постоянные психоэмоциональные стрессы). Для данной категории детей характерно улучшение ростовых процессов при устранении факторов социальной депривации. Нейроэндокринные механизмы депривационного нанизма до конца не изучены. Секреция гормона роста на фоне гормона роста стимулирующих тестов снижена, секреция АКТГ и ТТГ также может быть снижена. Лечение гормоном роста обычно неэффективно до тех пор, пока не будут исключены неблагоприятные условия жизни ребенка.

13.9. АКРОМЕГАЛИЯ И ГИПОФИЗАРНЫЙ ГИГАНТИЗМ

В.С. Пронин

Определения

Акромегалия - тяжелое нейроэндокринное заболевание со множественными соматическими и обменными осложнениями как итог плеiotропного воздействия избыточной концентрации СТГ и ИФР-1 на организм человека.
Гипофизарный гигантизм - клинический синдром, характеризующийся ускоренным линейным ростом с пропорциональным увеличением костей скелета, мягких тканей и возникающий у детей и подростков с незавершенным остеогенезом. Патологическим считается рост, превышающий 97-й перцентиль (выше 200 см у мужчин и 190 см у женщин).

Код по МКБ-10

- E22.0. Акромегалия и гипофизарный гигантизм.

Скрининг

Обследуют высокорослых детей и подростков для исключения возможных эндокринных и генетических нарушений, а также взрослых с укрупненными чертами лица, макрогнатией, прогрессирующим увеличением размеров кистей и стоп, сочетанием кардиореспираторных, обменных, суставных и неопластических заболеваний.

Эпидемиология

Заболеваемость и распространенность акромегалии по обращаемости существенно повышаются с возрастом, составляя в старшей возрастной группе 11 новых случаев на 1 млн и 182 случая на 1 млн соответственно. По результатам селективного или массового скрининга, реальная распространенность акромегалии колеблется от 480 до 1034 больных на 1 млн. Средний возраст пациентов при диагностике заболевания составляет 40-50 лет. При отсутствии своевременной диагностики и адекватного лечения смертность при акромегалии в 2-4 раза превышает таковую в общей популяции. Среди причин смерти выделяют кардиоваскулярные нарушения (60%), респираторные осложнения (25%), онкологические заболевания (15%).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Этиология и патогенез

Более чем в 95% случаев причиной акромегалии является доброкачественная СТГ-секретирующая моноклональная аденома гипофиза (соматотропинома). В 25-45% случаев определяются смешанные аденомы гипофиза, продуцирующие, помимо СТГ, пролактин, ТТГ, АКТГ, ЛГ, ФСГ, α-субъединицу. В редких случаях (менее 5%) причиной является эктопическая опухоль, состоящая из нейроэндокринных клеток APUD-системы и имеющая эндокраниальное (опухоль глоточного и сфеноидального синуса) или экстракраниальное (опухолевые процессы в легких, средостении, поджелудочной железе, гонадах, кишечнике) расположение. При этом опухолевые клетки продуцируют либо СТГ, либо соматолиберин. Примерно 1% СТГ-продуцирующих опухолей приходится на семейные формы и наследственно обусловленные эндокринные нарушения: синдром Вермера (МЭН-1), синдром Мак-Кьюна-Олбрайта, комплекс Карни, изолированную семейную акромегалию, X-сцепленный акрогигантизм.

Клиническая картина

Клинические проявления при акромегалии зависят от патоморфологических особенностей опухолевого строения, возраста дебюта и длительности течения заболевания. Выделяют соматические изменения, признаки системных и обменных осложнений, а также последствия масс-эффекта, обусловленные прогрессирующим увеличением размеров опухоли гипофиза (табл. 13.8-13.10; рис. 13.5, см. цв. вклейку).

Таблица 13.8. Морфоклиническая классификация соматотропином (ВОЗ, 2004)

Варианты морфологического строения	Распространенность, %	Клинические проявления
Соматотропиномы, состоящие из сла-богранулированных хромофобных клеток	20-30	Возникают в молодом возрасте, отличаются высокой гормональной и пролиферативной активностью, экстраселлярным ростом, склонностью к инвазии и резистентностью к проводимому лечению. Характерны выраженные соматические изменения
Соматотропино-мы, состоящие из густогранулирован-ных эозинофильных клеток	20-30	Мягкая форма (микромегалия) отличается поздним возрастом дебюта, замедленным интра-селлярным опухолевым ростом, меньшей гормональной и пролиферативной активностью. В связи со слабовыраженными внешними проявлениями данная форма характеризуется запоздалой диагностикой и наличием полиорганных и обменных осложнений
Смешанные опухоли (соматопролактино-мы, маммосомато-тропиномы)	20-25	Отличаются ранним дебютом, ускоренным и инвазивным ростом с развитием признаков интракраниальной компрессии, сочетанной гиперсекрецией пролактина
Опухоли из ацидофильных стволовых клеток	2-5	Низкодифференцированные аденомы. Возникают в юношеском возрасте, проявляются гигантизмом. Характерно агрессивное течение с быстрым, инвазивным ростом и рецидивирующим течением
Плюригормональные аденомы I и II типа	2-5	
Атипичные аденомы,	1,5-3,0	

гипофизарные карциномы	
------------------------	--

Таблица 13.9. Распространенность симптомов акромегалии

Более 60%	30-60%	Менее 30%
Деформация лицевого скелета	Нарушение менструального цикла, эректильная дисфункция	Снижение либидо, галакторея
Увеличение конечностей	Головная боль	Депрессия
Увеличение мягких тканей	Артрозы, артриты	Карпальный туннельный синдром
Повышенная потливость	Астения, слабость	Дневная сонливость
Появление низкого, грубого голоса	Периферическая нейро-патия	Миопатия
Отечность лица и рук	Парестезии	Ускоренный рост волос, гирсутизм
	Нарушения зрения	Дыхательная дисфункция, одышка

Таблица 13.10. Клинические признаки и симптомы акромегалии

Изменения внешности	Увеличение черт лица за счет увеличения надбровных дуг, скуловых костей, нижней челюсти (прогнатизм), увеличение межзубных промежутков (диастемы), патология височно-нижнечелюстного сустава, гипертрофия мягких тканей (носа, губ, ушей)
Патология опорно-двигательного аппарата	Сигарообразные пальцы, ластообразные кисти и стопы, увеличение окружности головы, фронтальный гиперостоз, остеоартропатия, дорзальный кифоз, деформация осевого скелета, изменения минеральной плотности костной ткани
Патология кожи и мягких тканей	Утолщение и складчатость кожи, гипергидроз, жирная себорея, папилломатоз, гипертрихоз, гирсутизм, acne vulgaris, acanthosis nigricans, макроглоссия
Кардиоваскулярные нарушения	Акромегалическая кардиомиопатия, аритмии, клапанные нарушения, АГ, атеросклероз
Респираторные нарушения	Синдром обструктивного ночного апноэ, рестриктивные заболевания (эмфизема, пневмосклероз)
Патология ЖКТ	Холелитиаз, долихоколон, мегаколон, полипы кишечника, дивертикулез
Масс-эффект (рис. 13.5, см. цв. вклейку)	Признаки интраселлярной и интракраниальной компрессии (краниалгия, гипофизарная недостаточность, хиазмальный синдром, нарушение функции глазодвигательных нервов, окклюзионная гидроцефалия)

Окончание табл. 13.10

Патология периферической нервной системы	Парестезии, синдром карпального канала, радикуло-патия, проксимальная миопатия
Сопутствующие эндокринные и обменные нарушения	Парциальная гипофизарная недостаточность, нарушение менструального цикла, лакторея, эректильная дисфункция, нарушение углеводного обмена (НТГ, СД), ПГПТ, синдром МЭН-1
Доброкачественные и злокачественные не-оплазии	Узловой (смешанный) зоб, миомы матки, полипы кишечника, фиброзно-кистозная мастопатия, злокачественные поражения толстой кишки, ЩЖ, бронхов, молочных желез, предстательной железы и т.д. Описаны первичные раковые поражения нескольких органов
Психические изменения	Снижение качества жизни, депрессия, лабильное изменение настроения, социальная изоляция

Диагноз акромегалии основан на изучении клинической картины заболевания, определении гормональной и пролиферативной активности СТГ-секретирующей аденомы гипофиза. Выделяют активную стадию и стадию контроля (табл. 13.11), под которой понимается стойкая нормализация секреции СТГ и ИРФ-1, обусловленная хирургическим, фармакологическим, лучевым или комбинированным лечебным пособием.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Таблица 13.11. Консенсусные критерии активности акромегалии

Стадия	Критерии стадий
Активная	Спорадический уровень СТГ более 1 нг/мл. Минимальная концентрация СТГ (СТГ-надир) на фоне ОГТТ с 75 г глюкозы более 1 нг/мл (или более 0,4 нг/мл при использовании ВИМ). Содержание ИФР-1 в крови выше половых и возрастных референтных значений. Клиническая активность заболевания
Контроля акромегалии	Спорадический уровень СТГ менее 1 нг/мл. СТГ-надир при ОГТТ менее 1 нг/мл (менее 0,4 нг/мл при использовании ВИМ). Уровень ИФР-1 соответствует возрастно-половой норме

Примечания: ВИМ - высокочувствительный иммунометрический метод; ОГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест. Инструментальные исследования

Для выявления аденом гипофиза и определения особенностей их распространения показана МРТ головного мозга и гипофиза с контрастным усилением. Выделяют микроаденомы (с максимальным диаметром менее 10 мм), макроаденомы (10-40 мм) и гигантские аденомы (более 40 мм). Объем вычисляется по формуле De Chiro & Nelson:

$A \times B \times C \times 7 \pi / 6$,
где А - сагитальный; В - фронтальный; С - аксиальный размеры гипофиза, см.
Гипофиз или гиперинтенсивные аденомы на Т2-взвешенных изображениях характерны для густоили слабогранулированных соматотропином соответственно (рис. 13.6).

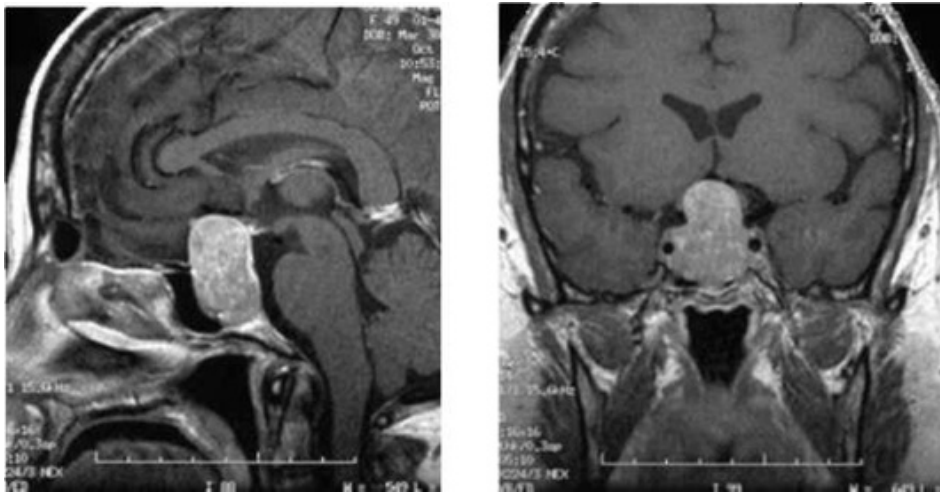


Рис. 13.6. Макроаденома гипофиза

Офтальмологическое исследование включает осмотр глазного дна и проведение периметрии, что позволяет выявить наличие хиазм-мального синдрома и патологию дисков зрительных нервов.

Дополнительные исследования. Важным является проведение суточного мониторирования АД и ЭКГ, сомнографии, эхокардио-графии, УЗИ ЩЖ, органов брюшной полости, малого таза, а также колоноскопии в целях своевременного выявления и коррекции осложнений.

Дифференциальная диагностика

Акромегалию следует дифференцировать от акромегалоидных состояний (пахидермопериостоза, болезни Педжета, синдрома Мари-Бамбергера), при которых наблюдают сходные внешние проявления при нормальной концентрации СТГ и ИФР-1 в крови и при отсутствии опухоли гипофиза. Гипофизарный гигантизм дифференцируют от других форм ускоренного роста, наблюдаемых в перинатальном (синдромы Сотоса, Беквита-Видемана) и постнатальном периодах жизни: семейной (конституциональной) высокорослости, преждевременного полового развития, первичного или вторичного гипогонадизма, синдромов Марфана и Пайла.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Лечение

Цели и методы лечения

Ликвидация опухоли (или блокирование ее активности), снижение секреции СТГ и периферической продукции ИФР-1 до безопасного уровня, максимально возможное устранение клинических симптомов и признаков заболевания, повышение качества жизни пациентов. Первоочередной задачей является скорейшее достижение клинко-биохимической ремиссии как предпосылки для нормализации имеющихся системных изменений и профилактики витальных осложнений. Факторами, определяющими выбор лечебного пособия, являются размер и характер роста аденомы, состояние зрительных функций, уровни СТГ и ИФР-1, возраст больного, степень тяжести осложнений.

Хирургическое лечение

Средством выбора лечения акромегалии у большинства пациентов является эндоскопическая селективная аденомэктомия трансназальным трансфеноидальным доступом. Полная биохимическая ремиссия при удалении микроили макроаденомы наблюдается в 75-80% или 40-50% случаев соответственно. К прогностическим факторам неэффективного хирургического пособия относятся значительные размеры опухоли, ее распространенность в кавернозные синусы и содержание СТГ более 50 нг/мл. Необходимым является проведение иммуногистохимического исследования удаленной ткани для оценки морфологического строения опухоли, степени ее агрессивности и определения тактики вторичной терапии.

Медикаментозное лечение

Показания к медикаментозной терапии:

- первичная терапия при бесперспективности или наличии противопоказаний к хирургическому лечению;
- вторичная терапия при нерадикальной аденомэктомии;
- необходимость предоперационной подготовки для улучшения соматического статуса и снижения риска периоперационных осложнений;
- обеспечение полного (или частичного) контроля на период от проведенной лучевой терапии до проявления максимального терапевтического эффекта.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

В настоящее время активно используются три группы ЛС: селективные агонисты дофамина, аналоги соматостатина 1-й и 2-й генерации, а также ингибитор рецепторов СТГ. Все эти соединения имеют свои терапевтические ниши и используются в качестве моноили комбинированной терапии.

Из группы **агонистов дофамина** наиболее эффективным является каберголин, оказывающий селективное влияние на D₂-рецепторы аденоматозных клеток, при назначении которого в дозе от 1 до 3,5 мг в неделю у 60-70% больных со смешанными аденомами (соматопр-лактиномами, маммосоматотропиномами) наблюдается достоверное снижение уровня ИФР-1, а в 30% случаев - его полная нормализация. Кроме смешанных аденом, препарат рекомендуется пациентам с легкой биохимической активностью заболевания, а также при комбинированной фармакотерапии в случае частичной резистентности к аналогам соматостатина.

Аналоги соматостатина обладают выраженным антисекреторным и антипролиферативным действием, способствуя у чувствительных к препарату больных скорому достижению клинко-биохимической ремиссии и уменьшению объема опухолевой ткани. В отличие от нативного соматостатина, аналоги соматостатина избирательно связываются с 2-м и 5-м подтипами соматостатиновых рецепторов, контролирующими секрецию гормона роста. Клетки СТГ-секретирующих аденом гипофиза также преимущественно экспрессируют 2-й и 5-й подтипы соматостатиновых рецепторов, аффинность к которым может отличаться в различных морфологических типах опухолей.

Аналоги соматостатина 1-й генерации (октреотид и ланреотид) обладают в 10 раз более высокой аффинностью к 2-му, чем к 5-му подтипу соматостатиновых рецепторов и потому проявляют наибольшую эффективность при опухолях, состоящих из густогранулированных эозинофильных клеток.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

К настоящему времени в России используются следующие пролонгированные препараты из группы аналогов соматостатина 1-й генерации:

- **содержащие октреотид:** Октреотид-депо, Октреотид-лонг (ЗАО «Фарм-Синтез», Россия) в дозировках 10, 20 и 30 мг внутримышечно каждые 28 дней. Препарат назначают в начальной дозе 20 мг каждые 28 дней. При необходимости дозу увеличивают до 30 мг или уменьшают до 10 мг с прежней частотой введения. Пролонгированное действие достигается путем включения активного вещества в полимерный матрикс, обеспечивающий постепенное высвобождение препарата из внутримышечного депо;
- **содержащие ланреотид:** Соматулин Аутожел (Ipsen Biotech, Франция) в дозе 120 мг подкожно каждые 4-8 нед. К достоинствам препарата относятся отсутствие фармакологического носителя, большая длительность действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из подкожного депо, равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием первоначальных пиков гиперконцентрации, наличие готовой лекарственной формы, малый объем вводимого вещества и подкожный способ введения.

СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ® (ланреотид) - оригинальный препарат, Ipsen, Франция, выпускающийся в готовом шприце для глубокого подкожного введения 120 мг/28 дней. При достижении целевых гормональных показателей препарат может назначаться в дозе 120 мг 1 раз в 56 дней. В международном исследовании PRIMARYS было продемонстрировано быстрое и стойкое уменьшение объема опухоли на 20% на 48-й неделе лечения у 62,96% больных, получавших **СОМАТУЛИН® АУТОЖЕЛЬ®**, а также быстрое, уже к 12-й неделе лечения, и устойчивое снижение уровней ГР и ИРФ-1 на 71% и 57% соответственно [1]. Кроме того, симптомы акромегалии и качество жизни значительно улучшались с 12-й до 48-й недели лечения [2]. В post hoc-анализе исследования PRIMARYS было продемонстрировано, что ланреотид не оказывает неблагоприятного действия на углеводный обмен. Напротив, у пациентов с подтвержденным на начало исследования сахарным диабетом достоверно снижался уровень HbA1c, при этом среди пациентов с нормальным гликемическим профилем показатели гликированного гемоглобина практически не менялись. Также в общей группе пациентов и у пациентов без диабета достоверно снижался уровень триглицеридов и повышался уровень ЛПВП [3].

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

1. Caron P.J. et al. //J. Clin. Endocrinolog. Metab. - 2014, Apr. - Vol. 99(4). - P. 1282-1290.

2. Caron P.J. // Pituitary. - 2016, Apr. - Vol. 19(2). - P. 149-157.

3. Caron P.J. Clinical Endocrinology. - 2016.

На правах рекламы

Примерно у 30-40% больных акромегалией в связи с уменьшением экспрессии 2-го подтипа соматостатинового рецептора выявляется резистентность опухолевых клеток к аналогам соматостатина 1-й генерации. При частичной резистентности используют:

- а) режим больших доз;
- б) уменьшение межинъекционного интервала;
- в) добавление каберголина (пегвисоманта*⁹).

При полной резистентности используются аналоги соматостатина 2-й генерации - пасиреотид ЛАР*⁹ или блокатор рецепторов СТГ пегвисомант*⁹.

Пасиреотид ЛАР*⁹ отличается меньшим аффинитетом с 2-м подтипом СР по сравнению с октреотидом и ланреотидом, но большей аффинностью с 1, 3 и 5-м подтипами соматостатиновых рецепторов. Благодаря этому пасиреотид ЛАР*⁹ оказывает значимое антисекреторное и анти-пролиферативное воздействие у октреотидили ланреотидрезистентных больных. Терапевтическая доза препарата - 40-60 мг внутримышечно каждые 28 дней. Несмотря на удовлетворительную переносимость, следует отметить, что у 65% больных, получавших пасиреотид ЛАР*⁹, наблюдалось нарушение углеводного обмена, требующее дополнительной сахароснижающей коррекции и снижающее перспективы его широкого использования за пределами резистентной группы.

В настоящее время проходят клинические испытания новых аналогов соматостатина: **допастатина** (лекарственное вещество, одновременно влияющее на 2-й подтип соматостатиновых рецепторов и D₂-рецепторы), **соматоприма** (соединение связывается с2,4и

5-м подтипами соматостатиновых рецепторов) и **октреолина** (оральная форма октреотида продленного действия)

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Блокатор рецепторов СТГ пегвисомант*⁹ (сомаверт*⁹) является генно-инженерным аналогом эндогенного СТГ с девятью мутациями. Благодаря произведенным аминокислотным заменам препарат путем конкурентного ингибирования блокирует биологическое действие нативного СТГ в периферических тканях и органах, способствуя терапевтическому снижению уровня ИФР-1 в крови и профилактике осложнений. В результате проведенных клинических исследований (ACROSTADY и GPOS) было отмечено, что использование пегвисо-манта*⁹ в течение 12 мес обеспечивало нормализацию уровня ИФР-1 у 97% больных и регресс многих клинических симптомов. Отмечены положительные результаты совместного использования аналогов соматостатина (или каберголина) и пегвисоманта*⁹, позволяющие повысить чувствительность к аналогам соматостатина и уменьшить терапевтическую дозу обоих препаратов. Начальная доза препарата составляет 10 мг/сут подкожно, максимальная суточная доза - 30 мг/сут. В настоящее время разработана пролонгированная форма препарата с частотой введения 80 мг внутримышечно 1 раз в неделю.

При агрессивных и рецидивирующих вариантах опухолевого развития (при неэффективности хирургического или фармакологического контроля) используются цитостатики (темозоломид, эверолимус, препараты интерферона).

Лучевая терапия

Согласно международным рекомендациям, в связи с отсроченным эффектом наступления ремиссии и высоким риском развития осложнений лучевую терапию используют только при неэффективности оперативного и/или медикаментозного лечения. При стереотаксиче-ской радиохирургии (γ-нож, кибернож) нормализация уровня ИФР-1 наблюдается через 3, 5 и 10 лет у 45, 58 и 86% больных соответственно. Нередко резистентным больным назначают повторные курсы облучения, что существенно повышает риск побочных нарушений. Среди осложнений - гипопизарная недостаточность, лучевые

некрозы, зрительные нарушения, вторичные опухоли, снижение когнитивных функций, а также риск цереброваскулярной смертности.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Современный алгоритм лечения и схема динамического наблюдения представлены на рис. 13.7 и в табл. 13.12.

Таблица 13.12. Рекомендации по мониторингованию больных акромегалией

МРТ гипофиза	Ежегодно, при биохимической ремиссии - каждые 2 года
Эхокардиография	Ежегодно
Сомнография	Ежегодно
УЗИ периферических артерий и вен	Ежегодно, особенно при гигантизме
Контролирование уровней СТГ, ИФР-1	Каждые 3-6 мес
Окончание табл. 13.12	
Определение пролактина, тестостерона, секс-связывающего глобулина, PSA (мужчины)	Ежегодно, при необходимости определение свободного тестостерона
Определение ЛГ, ФСГ, пролактина, 17β-эстрадиола (женщины)	Ежегодно (или при планировании беременности)
УЗИ ЩЖ, органов брюшной полости, малого таза	Ежегодно
Денситометрия	Каждые 2 года (при наличии у пациента остеопении или остеопороза)
Колоноскопия	Каждые 5 лет, при сохраняющейся активности акромегалии или наличии изменений - ежегодно
Опросник качества жизни (ACROQOL)	Ежегодно

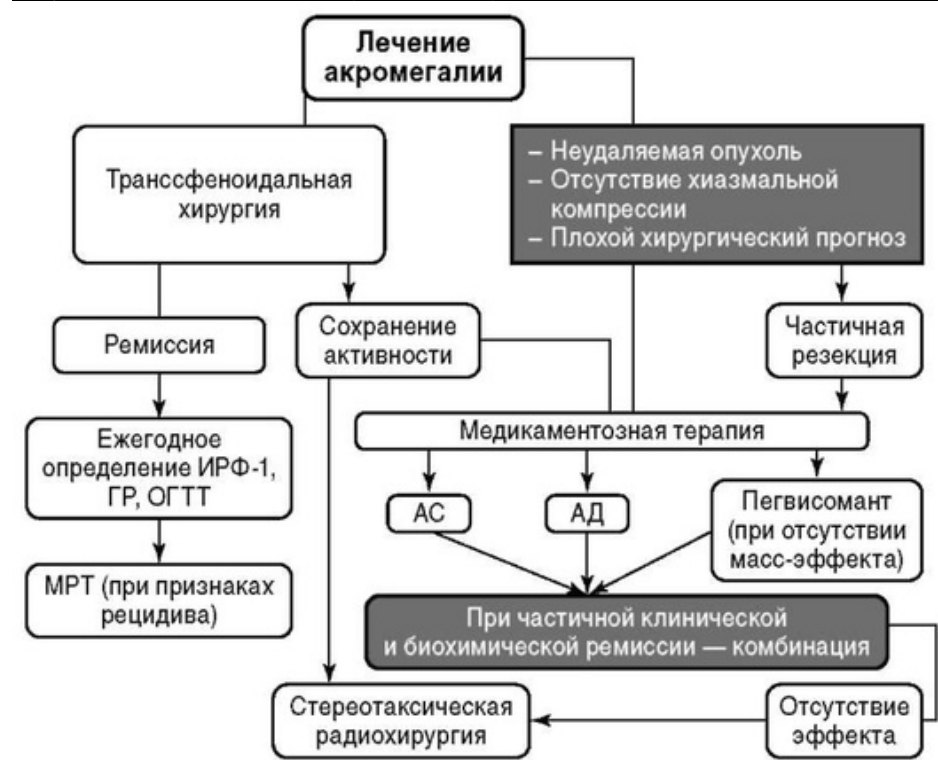


Рис. 13.7. Алгоритм лечения
13.10. БОЛЕЗНЬ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Ж.Е. Белая

Определение

Болезнь Иценко-Кушинга - тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией АКТГ опухолью гипофиза. Увеличение секреции АКТГ приводит, в свою очередь, к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гипер-кортицизма.

Клиническая картина

Основные симптомы гиперкортицизма суммированы на рис. 13.8 (см. цв. вклейку).

Диагностика

Перед проведением любых диагностических исследований необходимо исключить введение экзогенных глюкокортикоидов. В некоторых случаях пациенты не связывают изменение внешности с приемом глюкокортикоидов, и факт применения препаратов выявляется только при активном расспросе.

В дальнейшем диагностику болезни Иценко-Кушинга можно разделить на три этапа:

- первый - лабораторное подтверждение эндогенной гиперпродукции кортизола;
- второй - дифференциальная диагностика АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого ЭГ;
- третий - дифференциальная диагностика болезни Иценко-Кушинга и АКТГ-эктопированного синдрома.

На **первом этапе** оправдано проведение как минимум двух тестов первой линии (определение кортизола в слюне, собранной в 23:00; кортизола в сыворотке крови, взятой утром после приема 1 мг дексаметазона, принятого накануне в 23:00). При дис-кордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (свободный кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ, пациентам показано направление в специализированное учреждение для поиска новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен, или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания.

Усредненные характеристики основных диагностических тестов для установления диагноза эндогенного гиперкортицизма сведены в табл. 13.13.

Таблица 13.13. Практические вопросы проведения наиболее информативных и рекомендуемых тестов для первичной лабораторной верификации эндогенного гиперкортицизма

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
Определение свободного корти-зола в суточной моче (точка разделения выше верхней границы нормы для данного диагностического набора)	Сбор мочи начинают с пустого мочевого пузыря (первую утреннюю порцию мочи выливают), затем собирают все порции мочи, в том числе первую утреннюю порцию на следующий день. В течение сбора суточной мочи образец должен находиться в холодильнике (не в морозильном отделении). Общий объем мочи измеряется с точностью до 50 мл	<ul style="list-style-type: none">• Потери мочи более 50 мл влияют на результат.• Употребление более 5 л жидкости в сутки достоверно увеличивает содержание свободного кортизола в моче.• Ухудшение функций почек уменьшает содержание кортизола в моче. Ложно-отрицательный результат наблюдается при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, далее содержание кортизола в моче линейно снижается по мере ухудшения функций почек. <ul style="list-style-type: none">• Кортизол в суточной моче выше у пациентов, принимающих карбамазепин, фенофибрат и синтетические глюкокортикоиды, а также препараты, которые изменяют активность фермента 11 β-гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (содержащие солодки корень, карбенексолол)
Малая проба с дексамета-зоном (точка разделения - 50 нмоль/л)	Пациент принимает дексаме-тазон в дозе 1 мг в интервале 23:00-24:00 с определением уровня кортизола в сыворотке крови на следующее утро между 8:00 и 9:00. Использование более высоких доз дексамета-зона не улучшает диагностические возможности теста	<ul style="list-style-type: none">• Любые нарушения во всасывании и метаболизме дексаметазона.• Препараты, усиливающие активность цитох-рома P4503A4, ускоряют метаболизм дексаметазона (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапентин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон и др.).

Оконгание табл. 13.13

Диагностический тест	Правила проведения и сбора биологического материала	Ограничения существующего метода
		<ul style="list-style-type: none">• Препараты, которые подавляют цитохром P4503A4 (апрепитант, итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин и др.), замедляют метаболизм дексаметазона.• Тяжелая патология печени и почек
Исследование свободного корти-зола в слюне, собранной вечером (23:00). В России отработана точка разделения 9,4 нмоль/л для метода электрохе-миллюминесцент-ного анализа (анализаторы Elecsys 1010, Elecsys 2010, MODULAR ANALYTICS E170, Cobas e411, Cobas e601)	Сбор слюны проводится в 23:00 перед сном в спокойной обстановке. В течение 30 мин до сбора слюны нельзя употреблять пищу, пить что-либо, кроме простой воды, или чистить зубы. Пробирку со швабом после сбора слюны помещают в холодильник (не в морозильное отделение), образец стабилен в течение 7 дней	<ul style="list-style-type: none">• Жевательный табак или курение перед забором слюны завышают результат.• Работа в ночное время, частая смена поясов нарушает циркадный ритм, и исследование неинформативно.• Сильная кровотоочивость десен способствует контаминации слюны кровью и завышает результат.• Точка разделения и уровень нормальных значений сильно варьируют в зависимости от метода определения кортизола в слюне и для новых методов должны вырабатываться отдельно

На **втором этапе** после лабораторного подтверждения эндогенного гиперкортицизма рекомендуется исследование уровня АКТГ, значение которого менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием к МСКТ надпочечников. При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы, большем или равном 10 пг/мл, рекомендуется выполнение МРТ головного мозга на аппарате с мощностью 1,03,0 Тесла (Тл) в условиях обязательного контрастирования парамагнетиками при отсутствии визуализации без контрастного усиления.

Среди пациентов с нормальным или повышенным АКТГ, то есть при наличии АКТГ-зависимого гиперкортицизма, до 20% не имеют визуализации аденомы гипофиза на МРТ. Таким образом, на третьем этапе диагностики пациентов с АКТГ-зависимым гиперкортицизмом проводится дифференциальная диагностика между гипофизарной и внегипофизарной природой заболевания. Селективный забор крови из нижних каменных синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ рекомендуется проводить в высокоспециализированном учреждении по следующим показаниям.

1. При отсутствии визуализации аденомы гипофиза на МРТ.
2. При размере аденомы гипофиза менее 6 мм.
3. В случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности гистологического материала для иммуногистохимического исследования.

Лечение
Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезни Иценко-Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение в высокоспециализированном центре - эндоскопическая трансназальная аденомэктомия. При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства повторная операция показана не ранее чем через 6 мес.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
После нейрохирургического лечения ремиссию заболевания с низким риском рецидива рекомендуется регистрировать в случае развития лабораторно подтвержденной НН (уровень кортизола в крови менее 50 нмоль/л) в первые дни после операции. Ремиссия также может быть зарегистрирована позже при нормализации всех показателей (ритм АКТГ, кортизола, нормальный уровень кортизола в суточной моче). Лучевая терапия (радиотерапия, радиохирургия) рекомендуется пациентам, у которых нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно.

Медикаментозная терапия
Мультигормональный аналог соматостатина пасиреотид рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения нейрохирургического лечения и является единственным медикаментозным препаратом, зарегистрированным для лечения болезни Иценко-Кушинга.

1. Рекомендуемая стартовая доза препарата - не менее 600 мкг 2 раза в сутки подкожно.
2. Коррекция дозы с шагом 300 мкг проводится каждые 3 мес и разрешена в сторону увеличения при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референтные значения) или уменьшения при достижении нижней границы референтных значений уровня кор-тизола в суточной моче.
3. Доза пасиреотида 900 мкг дважды в сутки подкожно более эффективна для уменьшения размеров опухоли гипофиза по сравнению с 600 мкг дважды в сутки подкожно.
4. Пасиреотид наиболее эффективен при уровне кортизола в суточной моче, менее чем в 5 раз превышающем верхнюю границу референтного интервала.
5. При назначении пасиреотида необходимо контролировать состояние углеводного обмена с коррекцией показателей гликемии по необходимости в течение всего курса лечения. Кроме того, как и при назначении других аналогов соматостатина, показан мониторинг состояния желчного пузыря, печеночных ферментов, интервала Q-T, уровня ТТГ.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Наряду с улучшением основных клинических симптомов у 118 из 162 пациентов наблюдались нежелательные явления, связанные с гипергликемией, у 72 из 162 пациентов было начато лечение, направленное на снижение уровня гликемии. Другие нежелательные явления (желчнокаменная болезнь, нарушения стула, тошнота) были сопоставимы с применением октреотида. Кроме того, до начала лечения необходимо оценить интервал Q-T, мониторировать ЭКГ и избегать назначения других препаратов, вызывающих удлинение Q-T, в частности, не рекомендуется комбинация пасиреотида и кето-коназола.

При достижении уровня кортизола в суточной моче ниже нижней границы нормы обоснованно уменьшение дозы пасиреотида по 300 мкг на каждую инъекцию, что проводилось в основном исследовании и было описано у пациентов, получающих терапию пасиреотидом в течение 5 лет.

Для лечения болезни Иценко-Кушинга используются и другие препараты (табл. 13.14).

Таблица 13.14. Классификация препаратов, применяемых для лечения болезни Иценко-Кушинга: дозы и уровень доказательности

Препарат	Доза	Уровень доказательности
Препараты центрального действия (влияют на аденому)		
Пасиреотид	0,6-0,9 мг подкожно дважды в сутки	II B
Каберголин	0,5-7,0 мг/нед per os	II C
Препараты, блокирующие синтез кортизола		
Кетоконазол	400-1200 мг/сут per os (2-3 приема)	III C
Метипрапон*	1,0-4,5 г/сут на 4 приема per os	III C
Аминоглютетимид	500-2000 мг/сут per os	III D
Этомидат	0,03 мг/кг болюсно внутривенно + 0,30 мг/кг в час внутривенно	III D

Окончание табл. 13.14

Препарат	Доза	Уровень доказательности
Митотан	2-4 г/сут	III D
Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и глюкокорти- коидам		
Мифепристон	300-1200 мг/сут	II C

Каберголин может быть рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга при неэффективности нейрохирургического лечения как в монотерапии, так и в комбинациях с другими препаратами вне зависимости от исходного уровня пролактина.

Мифепристон рекомендуется для контроля симптомов гиперкор-тицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения у пациентов с тяжелым течением гиперкортицизма, в том числе с плохо контролируруемыми СД и АГ.

Блокаторы стероидогенеза - препараты, преимущественно влияющие на синтез кортизола в надпочечниках, могут быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

При неэффективности всех методов лечения, или невозможности их проведения, или для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референтных значений и наличие жизнеугрожающих осложнений) рекомендуется проведение двусторонней адреналэктомии, преимущественно эндоскопическим методом.

13.11. ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА

А.К. Еремкина

Синонимы

Клинически неактивные аденомы гипофиза, неактивные аденомы гипофиза, немые аденомы гипофиза.

Определение

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза (НАГ) - гетерогенная группа, состоящая из опухолей, для которых характерны отсутствие секреторного потенциала или его слабая выраженность, недостаточная для определения в крови уровня тропных гормонов аденогипофиза и развития специфической картины гормональной гиперсекреции.

Эпидемиология

Средняя частота НАГ в общей популяции составляет 10 новых случаев на 1 млн населения в год. На долю гормонально-неактивных аденом гипофиза приходится 25-45% всех аденом гипофиза. По аутопсийным данным, распространенность НАГ (в основном за счет микроаденом) достигает 10-25%. НАГ встречаются в возрастных группах от 16 до 86 лет, средний возраст на момент постановки диагноза составляет от 50 до 55 лет.

Профилактика

Профилактика отсутствует.

Классификация опухолей гипофиза

Классификация аденом гипофиза **по размеру:**

- микроаденомы (менее 1 см);
- макроаденомы (более 1 см);
- гигантские (более 4 см).

Топографо-анатомическая классификация аденом гипофиза:

- эндоселлярная аденома гипофиза;
- эндозкстраселлярная аденома гипофиза

В зависимости от роста опухоли выделяют:

- супраселлярный рост - распространение опухоли с компрессией перекреста зрительного нерва;

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- латероселлярный рост - распространение опухоли в кавернозный синус;
- инфраселлярный рост - распространение опухоли в основную пазуху и/или в носоглотку;
- антеселлярный рост - распространение опухоли в решетчатый лабиринт и/или орбиту;
- ретроселлярный рост - распространение опухоли в заднюю черепную ямку и/или под твердую мозговую оболочку ската.

Классификация **по морфофункциональным особенностям** НАГ:

- ноль-клеточные аденомы;
- онкоцитомы;
- немые кортикотрофные аденомы, подтип I;
- немые кортикотрофные аденомы, подтип II;
- немые аденомы, подтип III;
- немые соматотрофные аденомы;
- немые гонадотрофные аденомы;
- немые лактотрофные аденомы;
- немые тиреотрофные аденомы;
- немые смешанные аденомы.

Этиология и патогенез

В настоящее время развитие как гормонально-неактивных, так и других аденом гипофиза связывается с моноклональными соматическими мутациями. Возникновение опухолей гипофиза носит в большинстве случаев спорадический характер, но может быть и наследственно обусловленным. В результате мутаций (активации клеточных протоонкогенов или утраты генов тумор-супрессоров) образуется аномальная гипофизарная клетка, дающая моноклональный рост опухоли. В качестве факторов инициации клеточной трансформации предполагается влияние гормонов гипоталамуса и нейротрансмитте-ров. Присутствие в гипофизе многих факторов роста, которые могут действовать параили аутокринным путем, позволяет предполагать и их роль в стимуляции клеточной пролиферации. Иммуногистохимические исследования опухолевой ткани in vitro показывают, что 45-85% НАГ сохраняют способность продуцировать тропные гормоны гипофиза. Существует несколько патогенетических теорий формирования немых аденом гипофиза, объясняющих отсутствие клинических и биохимических проявлений гормональной гиперсекреции: трансляционные и посттрансляционные дефекты синтеза гормонов в аденоме, изменения процессов «упаковки» в аппарате Гольджи, нарушенное высвобождение гормонов из клеток опухоли, секреция биологически неактивных молекул.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Клиническая картина

НАГ редко диагностируются на стадии эндоселлярной опухоли и выявляются как случайная находка при рутинном клиническом обследовании при выполнении различных визуализирующих методов исследования или на аутопсии. Это объясняется стертостью клинической картины заболевания. Большинство пациентов с НАГ обращаются за медицинской помощью в связи с развитием симптомов, обусловленных масс-эффектом опухоли в хиазмально-селлярной области. С момента внедрения в широкую практику визуализирующих методик с высокой разрешающей способностью (КТ/МРТ) возросло количество выявленных микроаденом, которые при исключении гормональной гиперсекреции принято

расценивать как инциденталомы гипофиза.
К основным симптомам НАГ, обусловленным масс-эффектом опухоли, относятся:
1) зрительные нарушения (снижение остроты зрения, сужение полей зрения, диплопия);
2) неврологические нарушения (головные боли, головокружения, парезы черепно-мозговых нервов);
3) гипопитуитаризм (вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз, вторичный гипокортицизм, вторичная соматотропная недостаточность);
4) гиперпролактинемия (может наблюдаться неспецифическая симптоматика в виде общей и мышечной слабости, утомляемости, вегетативных кризов).
В редких случаях первыми клиническими проявлениями заболевания становятся кровоизлияние в опухоль или апоплексия гипофиза (острый геморрагический инфаркт). Для этого состояния характерны внезапная сильная головная боль, тошнота, рвота, могут быть офтальмоплегия, нарушения зрения, симптомы острой гипофизарной недостаточности и нарушение сознания различной степени выраженности.

Диагностика

Анамнез
При сборе анамнеза следует обратить внимание на клинические симптомы, обусловленные масс-эффектом опухоли. В некоторых редких случаях первыми симптомами могут инсипидарный синдром и/или ликворея.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Физикальное обследование

При физикальном обследовании можно обнаружить симптомы гипопитуитаризма [см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»].

Лабораторные исследования

Для исключения гормональной гиперсекреции:

- определение экскреции свободного кортизола в суточной моче, или ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона, или определение кортизола в вечерней слюне;
- определение концентрации ИФР-1;
- определение концентрации пролактина;
- определение уровня ТТГ, свободного Т₄.

В качестве скрининга гипопитуитаризма рекомендуется исследование уровней свободного Т₄, ЛГ, ФСГ, ИФР-1 и тестостерона у мужчин. Свидетельствовать о гипопитуитаризме могут низкие уровни гонадотропинов и тестостерона у мужчин и у женщин в постменопаузе. Центральный генез гипотиреоза подтверждается снижением свободного Т₄.

Инструментальные исследования

- МРТ головного мозга (прицельно гипоталамо-гипофизарной области).
- КТ головного мозга при противопоказаниях к МРТ.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят:

- с гормонально-активными опухолями;
- опухолями хиазмально-селлярной локализации внегипофизарного происхождения (краниофарингиомами, ПГ, менингиомами и т.д.);
- патологическими процессами хиазмально-селлярной локализации неопухолевого генеза (лимфоцитарным гипофизитом, гистиоцитозом Х и т.д.).

Часто окончательный диагноз можно установить только по результатам гистологического исследования удаленной ткани.

Показания к консультации других специалистов

Рекомендованы консультации следующих специалистов:

- офтальмолога (исследование глазного дна, компьютерная периметрия);
- нейрохирурга (для решения вопроса о хирургическом лечении);

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

• невролога.

Примеры формулировки диагноза

Гормонально-неактивная микроаденома гипофиза. Гормонально-неактивная макроаденома гипофиза с супра-, пара(D)-селлярным распространением. Хиазмальный синдром.

Лечение

Тактика ведения пациентов с НАГ может заключаться как в динамическом наблюдении, так и в проведении хирургического вмешательства. Согласно проводимым исследованиям, для микроаденом не характерен дальнейший рост, и риск отрицательной динамики размеров составляет 3,2-12,5%, в то время как в случае макроаденом увеличение объема опухоли может достигать 50%. Цели лечения: уменьшение размеров и/или предотвращение дальнейшего роста опухоли; регресс клинической симптоматики, если таковая имеется (нормализация содержания пролактина, восстановление зрительных функций, коррекция неврологических нарушений); коррекция гипо-питуитаризма при его наличии.

Консервативное ведение

При отсутствии показаний к оперативному вмешательству пациентам с НАГ рекомендуется длительное динамическое наблюдение. В случае впервые выявленной макроаденомы гипофиза повторное проведение МРТ следует проводить через 6 мес, при микроаденоме - через 12 мес. При отсутствии признаков роста опухоли повторное МРТ рекомендуется 1 раз в год в случае макроаденомы, 1 раз в 2-3 года - при микроаденоме в течение последующих 3 лет. В дальнейшем возможно постепенное уменьшение кратности исследований. Через 6 мес после первичного обследования пациентов с макроаденомами рекомендуется исключение гипопитуитаризма. Как правило, возникновение гипопитуитаризма обусловлено ростом образования. При отсутствии отрицательной динамики по данным МРТ и клинического обследования в течение длительного периода повторная диагностика гипопитуитаризма, как правило, не проводится.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Исследование полей зрения рекомендуется при НАГ, граничащих со зрительными нервами или хиазмой или компримирующих их по данным МРТ. При отсутствии данных о компрессии хиазмы проведение офтальмологического исследования не является строго обязательным.

Хирургическое лечение

Трансназальная аденомэктомия является методом выбора в лечении НАГ, тем не менее транскраниальное вмешательство проводится в тех случаях, когда технически невозможно выполнить трансфено-идальный доступ: опухоль имеет гигантские размеры и распространяется далеко за пределы турецкого седла.

Абсолютные показания к хирургическому лечению:

- нарушение полей зрения, обусловленное компрессией хиазмы и зрительных трактов;
- близкое расположение образования к хиазме и зрительным нервам по МРТ;
- расстройства зрения, такие как офтальмоплегия и др., или неврологические нарушения вследствие патологической компрессии;
- апоплексия гипофиза с расстройствами зрения;
- нарушение ликворооттока, гидроцефалия и внутричерепная гипер-тензия, обусловленные внедрением опухоли в III желудочек;
- ликворея, обусловленная одновременным разрушением диафрагмы и дна турецкого седла;
- наличие патологической гиперсекреции, за исключением про-лактином.

Относительные показания к хирургическому лечению:

- нарушение функции гипофиза;
- клинически значимый рост инциденталомы;
- наличие аденомы гипофиза, граничащей со зрительным перекрестом, при планировании беременности;
- интенсивные головные боли.

По данным различных исследований, доля тотального удаления НАГ варьирует от 27 до 83%, что объясняется совершенствованием техники интраоперационной визуализации. Серьезные послеоперационные осложнения встречаются редко и включают ухудшение зрительной функции (4-11%), ликворею (1,5-4,2%), повреждение сонных артерий (0,4-1,4%), менингит (0,5-1,9%), офтальмоплегию (0,4-1,9%), кровоизлияния в ложе опухолевой ткани (0,8-2,8%), транзиторный НД (не более 15%).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Лучевая терапия

Лучевая терапия используется в тех случаях, когда опухоль не удастся радикально удалить. В настоящее время экспертами не достигнут консенсус по поводу целесообразности проведения лучевой терапии в целях снижения риска рецидива заболевания, поскольку, несмотря на эффективность в предотвращении продолженного роста, сохраняется высокий риск отсроченных осложнений. Перспективным направлением в лечении рецидива является использование стереотаксической радиохирургии вследствие сфокусированного излучения на опухолевую ткань и меньшего количества побочных эффектов по сравнению с традиционной лучевой терапией.

Медикаментозная терапия

Медикаментозную терапию применяют в тех случаях, когда хирургическое лечение не показано или противопоказано. Показатель эффективности медикаментозной терапии – уменьшение размеров опухоли более чем на 25-30%. Несмотря на наличие патогенетической основы для применения лекарственных препаратов – присутствия активных рецепторов в ткани аденом, медикаментозная терапия не нашла широкого применения.

У пациентов с НАГ и сопутствующим умеренным повышением уровня пролактина гиперпролактинемия может быть скорректирована назначением агонистов дофамина. В отличие от пролактином, указанные препараты не предназначены для уменьшения размеров аденом, которые редко подвергаются обратному развитию. В ряде работ рассматривалась возможность назначения агонистов дофамина пациентам с инциденталомами гипофиза в целях уменьшения размера образования. На фоне приема агонистов дофамина (каберголина или бромокриптина) уменьшение объемов образования в течение 1 года наблюдалось в 10-21% случаев.

Изучалась возможность применения аналогов соматостатина в лечении инциденталом гипофиза, учитывая, что рецепторы сомато-статина присутствуют во многих инциденталомах (преимущественно 2-го типа). При назначении препарата в течение 1 года уменьшение размеров наблюдалось в 5-25%, увеличение – в 12%, стабилизация – в 83% случаев. Предпринимались попытки назначения комбинированной терапии агонистами дофамина и аналогами соматостатина. При применении сочетанной терапии октреотидом и каберголином у 60% пациентов наблюдалось уменьшение размеров опухоли на 10%. В другом исследовании при использовании октреотида и каберголина отмечалось значимое уменьшение размеров образования (более 30%), сопровождавшееся улучшением зрительной функции.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Важный аспект лечения пациентов с НАГ – коррекция гипопиту-итаризма [см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»].

Примерные сроки нетрудоспособности

В случае отсутствия неврологических, офтальмологических нарушений, а также симптомов гипопитуитаризма трудоспособность не нарушена. В других ситуациях сроки нетрудоспособности в каждом конкретном случае определяются с учетом состояния пациента.

Динамическое наблюдение после перенесенного хирургического лечения

После хирургического лечения пациенты находятся под наблюдением в условиях стационара, как правило, в течение 6-7 дней, далее наблюдаются амбулаторно. В течение первых 3-4 дней после оперативного вмешательства рекомендуется проведение гормонального анализа крови с определением уровней кортизола, АКТГ, ТТГ, свободного Т₄ в крови для выявления признаков НН, вторичного гипотиреоза; биохимических анализов крови и мочи для диагностики центрального НД и синдрома неадекватной секреции АДГ. Проведение контрольных магнитно-резонансных томограмм рекомендуется спустя 6 мес после операции, в последующем, при отсутствии отрицательной динамики, повторное выполнение рекомендуется 1 раз в 12 мес в течение не менее 4-5 лет.

Рецидив НАГ после первичного хирургического лечения наблюдается в среднем в 10-20% случаев, продолженный рост опухоли за период наблюдения 5-10 лет может составлять до 50%. Риск рецидива зависит от характера распространения опухолевой ткани и является наиболее высоким в случае параселлярного роста и инвазии в кавернозные синусы. Таким образом, пациенты с НАГ должны находиться под наблюдением эндокринолога в течение длительного времени.

Информация для пациентов

Гормонально-неактивные аденомы (НАГ) – доброкачественные опухоли гипофиза, не проявляющиеся клинической картиной эндокринных расстройств. Такие аденомы диагностируются поздно, обычно на стадии появления симптомов экстраселлярного распространения опухоли (таких как головные боли, нарушения зрения, нарушение менструального цикла у женщин и нарушение половой функции у мужчин).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Лечение НАГ в каждом случае подбирается индивидуально в зависимости от размеров и характера роста опухоли. Также зависит от выраженности неврологических, зрительных и других симптомов. Основным методом терапии НАГ является хирургическое лечение. В некоторых случаях применяют лучевое лечение. Медикаментозная терапия используется только как дополнение к основным методам лечения.
В каждом конкретном случае тактику лечения определяет врач-эндокринолог совместно с офтальмологом, неврологом, нейрохирургом.

Прогноз
НАГ - медленнорастущие опухоли доброкачественной природы; злокачественные опухоли встречаются менее чем в 1% случаев. В подавляющем большинстве случаев при адекватном наблюдении и своевременном лечении прогноз для пациента благоприятный.

13.12. НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Л.Я. Рожинская, И.А. Иловойская
Определение
Нейроэндокринные опухоли (НЭО) - гетерогенная группа различных по локализации, характеру роста и клинической симптомати-
ке опухолей, происходящих из нейроэндокринных клеток и, соответственно, имеющих сходные цитологические характеристики.

С современных позиций, в организме существует диффузная ней-роэндокринная система, клетки которой должны отвечать следующим критериям: могут продуцировать нейротрасмиттеры, нейромодулято-ры или нейропептиды; имеют большое количество секреторных гранул, из которых экзоцитозом выделяются гормоны в ответ на внешние стимулы; не имеют аксонов и синапсов. Эти опухоли могут происходить из островковых клеток поджелудочной железы, нейроэндо-кринных клеток, диффузно локализирующихся по всему дыхательному пути и ЖКТ. Указанные новообразования, прежде всего, попадают в поле зрения онкологов и частично эндокринологов. Опухоли мозговой ткани надпочечников, гипофиза, из парафолликулярных клеток ЩЖ и ОЩЖ имеют сходные морфофункциональные характеристики, однако рассматриваются отдельно (см. соответствующие главы) и являются предметом изучения преимущественно эндокринологов. В этой главе представлены сведения о НЭО ЖКТ и поджелудочной железы. Поскольку НЭО, в том числе и локализованные в ЖКТ, имеют разную природу, клиническую картину и прогноз, в МКБ-10 они могут кодироваться под разными названиями.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Коды по МКБ-10**
- E34.0. Карциноидный синдром.
 - E34.1. Другие состояния гиперсекреции интестинальных гормонов.
 - E34.8. Другие уточненные эндокринные расстройства.
 - C15-C26. Злокачественные новообразования органов пищеварения.

Эпидемиология
Заболеваемость НЭО (включая карциноидные опухоли ЖКТ, эндокринные и нефункционирующие опухоли поджелудочной железы) составляет 2-3 на 100 тыс. населения в год. Частота НЭО ЖКТ и поджелудочной железы оценивается как 30 случаев на 100 тыс. населения. Соотношение мужчин и женщин - 0,86. НЭО поджелудочной железы составляют примерно 1/3 случаев всех НЭО.

Скрининг
Поскольку НЭО ЖКТ и поджелудочной железы могут входить в состав синдрома МЭН-1, лиц с верифицированным синдромом МЭН-1, а также их родственников первой линии подвергают скрининговому обследованию, включающему ежегодное определение содержания:
• общего и/или ионизированного кальция, ПТГ, пролактина, гастрин, инсулина в сыворотке крови;
• хромогранина А и панкреатического полипептида в плазме крови.

Классификация
Только в 2000 г. ВОЗ приняла классификацию НЭО, в которой установлены клинические, морфологические и прогностические критерии этих опухолей. К настоящему времени гастропанкреатические опухоли разделяют по месту их возникновения, степени дифференцировки, функциональной активности (функционирующие опухоли синтезируют пептиды, определяющие клиническую картину, нефункциони-рующие НЭО не производят их), морфологическим и биологическим особенностям (митотический индекс, индекс пролиферации Ki-67), по злокачественному потенциалу, связанному с размерами НЭО, особенностями инвазии в лимфатические и кровеносные сосуды, метастазиро-вания. По **особенностям происхождения и клинической симптоматике** условно выделяют:

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- карциноидные опухоли (различной локализации):
 - ◊ с клинической картиной карциноидного синдрома (10% случаев);
 - ◊ без клинической симптоматики (90% случаев).
- Клиническая картина карциноидного синдрома может встречаться при НЭО любой локализации, чаще всего обусловлена изменениями метаболизма триптофана и воздействием серото-нина, что проявляется приливами, гиперемией кожи, диареей, зудом и такими отдаленными последствиями, как перитонеаль-ный и клапанный фиброз. Кардиотоксичные вещества, вырабатываемые опухолью, инактивируются в печени и легких, поэтому при карциноиде ЖКТ поражаются только правые отделы сердца и только при наличии метастазов в печени;
- панкреатические НЭО:
 - ◊ функционально неактивные (15-30%);
 - ◊ функционально активные (70-85% случаев):
 - инсулинома (инсулин проинсулин - клиническая картина гипогликемической болезни);
 - гастринома (гастрин - клинически проявляется синдромом Золлингера-Эллисона);
 - глюкагонома (глюкагон - похудение, СД, хейлиты, дерматиты, диарея);
 - ВИПома (вазоактивный интестинальный полипептид - диарея, дегидратация, гипокалиемия, приливы, непереносимость углеводов);
 - соматостатинома (соматостатин - гипергликемия, диарея и стеаторея, холелитиаз, боли в животе, похудение, анемия), холецистокинома (холецистокинин);

- ППома (панкреатический полипептид - чаще бессимптомно, но встречаются диарея, похудение, гипергликемия);
- крайне редко, но имеются описания клинических случаев: НЭО поджелудочной железы могут вырабатывать АКТГ (клинически синдром Кушинга - описано 115 случаев), соматолибериномы (клиническая картина акромегалии - описано около 50 случаев), нейротензиномы - примерно 50 случаев и паратириномы (клиническая картина гиперпа-ратиреоза - 35 случаев). Поскольку принципиально важным является морфологическое строение НЭО, которое позволяет прогнозировать течение заболевания и индивидуально подобрать схемы лечения, в том числе медикаментозного, большое внимание уделяется морфологическим классификациям НЭО, которые постоянно совершенствуются (классификация для НЭО ЖКТ была пересмотрена в 2010 г., а для поджелудочной железы в 2017 г.) и системе TNM (опухоль, метастазы в лимфатические узлы, отдаленные метастазы).

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Диагностика нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Клинические проявления связаны с локализацией и размерами опухоли, а при функционирующих опухолях - с синдромами, вызванными продукцией биологически активных веществ. В связи с разнообразием клинических проявлений НЭО могут маскироваться под другие заболевания, что затрудняет постановку своевременного и правильного диагноза. Нефункционирующие опухоли могут протекать длительно и бессимптомно и быть находкой при обследовании по поводу других болезней, их симптомы неспецифичны и могут быть обусловлены локальным распространением опухоли или метастатическим процессом.

Перечень исследований определяется локализацией опухоли.

Обязательные процедуры

- Врачебный осмотр.
- Лабораторные исследования.
- ЭКГ стандартная.
- Рентгенография органов грудной клетки и/или МСКТ грудной клетки (наличие метастазов).
- Рентгенологическое исследование верхних отделов ЖКТ с перо-ральным контрастированием (желудок, двенадцатиперстная кишка).
- Ирригоскопия (прямая и ободочная кишка).
- УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, органов шеи (исключение наследственных синдромов).
- Эзофагогастродуоденоскопия (желудок, двенадцатиперстная кишка).
- МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с пероральным и внутривенным контрастированием.
- МРТ малого таза (прямая кишка).
- Биопсия опухоли (эндоскопическая).
- Биопсия непораженных отделов желудка (биопсия фона).

Дополнительные исследования

- Эхокардиография.
- УЗИ периферических лимфатических узлов и по показаниям их пункция.
- Пункционная биопсия метастатических очагов под контролем

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

УЗИ.

- Ангиография (целиако-мезентерикография, возвратная мезенте-рикопортография).
- Радионуклидная диагностика (остеосцинтиграфия, октреоскан - для выявления активности соматостатиновых рецепторов).
- МРТ или МСКТ позвоночника и других костей.
- ПЭТ.
- Эндоскопия с увеличением - ZOOM-эндоскопия (желудок, ободочная, прямая кишка).
- Капсульная эндоскопия (тонкая кишка).
- Двухбалонная энтероскопия (тонкая кишка).
- Диагностическая лапароскопия.
- Интраоперационное УЗИ.

Лабораторные исследования для нейроэндокринных опухолей всех локализаций

- Клинические анализы крови и мочи.
- Биохимический анализ крови, включая определение всех электролитов, общего кальция, расчет СКФ.
- Гликемический профиль.
- Цитологическое исследование пунктатов, полученных при биопсии опухоли, периферических лимфатических узлов или метастазов.
- Исследование уровня специфических биохимических маркеров НЭО (в зависимости от предполагаемой или установленной локализации и гистологической структуры опухоли).

Маркеры нейроэндокринных опухолей

Общие (универсальные) маркеры. Определение уровня хромо-гранина А в крови, определение панкреатического полипептида.

Хромогранин А характеризуется высокой диагностической чувствительностью при нЭо желудка (95%), подвздошной кишки (80%), бронхолегочной системы (70%), синдроме МЭН (78%). В различных исследованиях была выявлена зависимость секреции хромогранина А от распространенности НЭО.

Специфические маркеры (по показаниям в зависимости от предполагаемой локализации и гормональной активности).

Определение уровня 5-гидроксииндолуксусной кислоты в суточной моче; определение уровня серотонина в крови, определение уровня нейронспе-

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

цифической енолазы в крови, определение норадреналина в крови, определение уровней в крови инсулина, кортизола, пролактина, каль-цитонина (при подозрении на МЭН-2), ПТГ при подозрении на МЭН-1 или МЭН-2, гистамина, АКТГ, определение соматостатина, вазоактивного интестинального полипептида, глюкагона в крови - только при подозрении на НЭО поджелудочной железы. Исследование в суточной моче метанефрина и норметанефрина - при подозрении на МЭН-2.

- Патоморфологическое исследование операционного материала срочное. Патоморфологическое исследование

операционного материала плановое. Иммуногистохимическое исследование операционного материала плановое (определение экспрессии Ki-67, синаптофизина, хромогранина A).

- Консультация патоморфологических препаратов. Генетическое исследование на наличие синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН-1, МЭН-2А, МЭН-2В, синдром Хиппеля-Линдау, синдром Карни); лица с установленным синдромом МЭН и их родственники в 2-3-й декаде жизни должны подвергаться тщательному обследованию и мониторингу при подозрении на МЭН - генетическому исследованию.

Лечение нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Цели лечения

- Ликвидация первичной опухоли и ее метастазов (если они есть).
- Нормализация гормональной продукции и регресс клинической симптоматики.

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение (локализованные, местнораспространенные, метастатические). Хирургические вмешательства при НЭО выполняются с соблюдением основных онкологических принципов (радикализма, абластики, лимфодиссекции). Возможные варианты оперативного лечения определяются характером возникновения, размерами и локализацией опухоли, функциональным статусом опухоли, наличием метастазов и осложнений опухолевого процесса.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- Удаление первичной опухоли + регионарная лимфодиссекция.
- Комбинированные и сочетанные операции (неклассифицируемые) при резектабельных местнораспространенных НЭО.
- Удаление или деструкция отдаленных метастазов.
- Циторедуктивные операции при функционирующих НЭО.

При изолированном поражении печени метастазами НЭО показана резекция печени различного объема (атипичные, сегментарные, гемигепатэктомия, расширенная гемигепатэктомия). У ограниченного числа молодых, сохранных больных при гастриномах без признаков злокачественности, при изолированном поражении обеих долей печени допустима пересадка печени.

Немедикаментозное лечение

Для лечения НЭО используют современные немедикаментозные методы терапии, однако оценка их эффективности требует дальнейших исследований.

Эмболизация печеночной артерии (поливиниловыми алкоголь-содержащими микросферами) эффективна при метастазах в печени, улучшает состояние 40-90% пациентов на средний период 10-15 мес. Метод непростой, существуют протоколы ведения больных, необходима определенная медикаментозная подготовка к процедуре. Побочные эффекты (до 10% случаев) включают печеночные абсцессы, почечную недостаточность, некрозы желчного пузыря и тонкой кишки, однако если у конкретного пациента достигнут положительный эффект, процедуру можно повторить при ухудшении состояния.

Печеночная химиоэмболизация - окклюзия печеночной артерии с проведением локальной цитотоксической химиотерапии. Метод паллиативный, однако дает положительный результат у 63% пациентов, улучшает состояние в среднем на 2 года.

Метод печеночной радиоэмболизации, когда для окклюзии печеночной артерии вводят микросферы, содержащие радиоизотопы, паллиативный метод лечения, однако облегчает симптомы и замедляет рост опухоли.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Метод радионуклидной терапии пептидных рецепторов с использованием радиомеченых аналогов соматостатина. Этот метод можно применять только при НЭО с обнаруженными при сканировании соматостатиновыми рецепторами. Применяется у пациентов с высокой распространенностью процесса, не подлежащих хирургическому лечению; стабилизация заболевания достигается после процедуры у 35% больных, регресс опухоли - у 10%.

Лекарственная терапия для всех локализаций нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы

Высокодифференцированные НЭО (G1, Ki-67 - не более 2%)

Биотерапия. Аналоги соматостатина короткого действия вводят подкожно по 100 мкг 3 раза в сутки 2 нед, затем пролонгированные препараты длительного действия - октреотид (Сандостатин ЛАР*) и ланреотид (Соматулин Аутожель*) вводят внутримышечно и подкожно. Лицензионная дозировка октреотида - 10, 20 и 30 мг каждые 4 нед, возможно использовать более высокие дозы - 40 мг и выше. Для ланреотида рекомендуемая доза составляет 60, 90 или 120 мг каждые 4-6 нед.

Интерферон-α - по 3-5 млн МЕ 3 раза в неделю подкожно постоянно длительно, часто в комбинации с пролонгированными аналогами соматостатина. Возможно использование пегилированных интерферонов.

Таргетная терапия. Эверолимус по 10 мг/сут постоянно длительно совместно с октреотидом по 30 мг при всех локализациях. Сунитиниб по 37,5 мг постоянно длительно без перерыва совместно с октреотидом по 30 мг при НЭО поджелудочной железы.

НЭО с умеренным потенциалом злокачественности (G2, Ki-67 - 3-20%)

Биотерапия. Аналоги соматостатина для системного контроля. Интерфероны-α (для опухолей с Ki-67 до 10%). Таргетная терапия. Эверолимус по 10 мг/сут постоянно длительно совместно с октреотидом по 30 мг при всех локализациях. Сунитиниб по 37,5 мг постоянно длительно без перерыва совместно с октреотидом по 30 мг при НЭО поджелудочной железы.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

В табл. 13.15 представлены схемы химиотерапии.

Таблица 13.15. Химиотерапия

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
XELOX	Оксалиплатин (Элоксатин*) по 120 мг/м ² внутривенно капельно 1 день. Капецитабин по 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14-й дни	Каждые 3 нед
ТК	Темозоломид по 150-200 мг/м ² в сутки внутрь 1-5-й дни. Капецитабин по 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14-й дни	Каждые 3-4 нед
ПІ	Темозоломид по 150-200 мг/м ² в сутки внутрь 1-5-й дни. Иринотекан по 250 мг/м ² внутривенно капельно в 6-й день	Каждые 4 нед

Низкодифференцированные НЭ карциномы (G3, Ki-67 - более 20%)

Биотерапия. Аналоги соматостатина для контроля симптомов, а не как антипролиферативные пролиферативные препараты. В табл. 13.16 представлены схемы химиотерапии.

Таблица 13.16. Химиотерапия

Режим	Схема	Межкурсовой интервал
EP	Цисплатин по 75 мг/м ² внутривенно капельно 1 день. Этопозид по 120 мг/м ² внутривенно капельно 1-3-й дни	Каждые 3 нед
XELOX	Оксалиплатин по 120 мг/м ² внутривенно капель-но 1 день. Капецитабин по 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14-й дни	Каждые 3 нед
Окончание табл. 13.16		
Режим	Схема	Межкурсовой интервал
FOLFOX	Оксалиплатин по 100 мг/м ² внутривенно капель-но, двухчасовая инфузия в 1-й день. Кальция фолинат (Лейковорин-Тева*) по 400 мг/м ² внутривенно, двухчасовая инфузия в 1-й день. Фторурацил по 400 мг/м ² внутривенно струйно в 1-й день. Фторурацил по 2400 мг/м ² внутривенно, 46-часовая инфузия в 1-й день	Каждые 2 нед
TK	Темозоломид по 150-200 мг/м ² в сутки внутрь 1-5-й дни. Капецитабин по 2000 мг/м ² в сутки внутрь 1-14-й дни. Гемцитабин по 1000 мг/м ² внутривенно капельно 1-й и 8-й дни. Цисплатин по 75 мг/м ² внутривенно капельно 1 день. Используется для смешанных опухолей поджелудочной железы	Каждые 3 нед
CAP	Циклофосфамид по 400 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день. Доксорубицин по 40 мг/м ² внутривенно капельно в 1-й день. Цисплатин по 40 мг/м ² внутривенно капельно 1-3-й дни. Для крупноклеточных опухолей поджелудочной железы. Дакарбазин по 200 мг/м ² внутривенно капельно 1-3-й дни. Эпирубицин (Фарморубицин быстрорастворимый*) по 25 мг/м ² внутривенно капельно 1-3-й дни. Фторурацил по 250 мг/м ² внутривенно капельно 1-3-й дни	Каждые 3 нед
СДФ	Доксорубицин по 50 мг/м ² внутривенно в 1-й день. Стрептозоцин по 500 мг/м ² внутривенно 1-4-й дни. Фторурацил по 325 мг/м ² 1-4-й дни	Каждые 4 нед

Дальнейшее ведение
После радикально выполненного лечения (если это возможно) пациенты должны находиться под динамическим наблюдением, необходимо проводить регулярное (один раз в 3-6-12 мес) обследование в целях исключения рецидивов и метастазов (гормональное исследование, УЗИ печени, по показаниям - КТ/МРТ органов брюшной полости).
Алгоритм наблюдения за больными после операции: 1-й год - 1 раз в 3 мес, 2-й год - 1 раз 3 мес, 3-5-й годы - 1 раз в 6 мес, после 5 лет - 1 раз в год до 10 лет.

Прогноз
Прогноз выживаемости прежде всего зависит от наличия или отсутствия метастазов, злокачественного потенциала опухоли, своевременной и точной диагностики и адекватного комплексного лечения.
При обнаружении карциноидной опухоли до появления клинической картины карциноидного синдрома пятилетняя выживаемость составляет в целом 50%, после появления клинической симптоматики - 30-47% (появление симптомов часто служит признаком более поздней стадии заболевания).
При хирургическом удалении гастриномы без метастазов в печени пятилетняя выживаемость составляет 50%, при метастазах в печени - 30%. Средняя пятилетняя выживаемость, по данным базы позднего этапа SEER, составляла: для НЭО желудка - 63,5%, тонкой кишки - 60,5%, толстой кишки (без аппендикса) - 61,8%, аппендикса - 71%, прямой кишки - 88,3%, желчного пузыря - 58,8%, поджелудочной железы - 37,5%.
В специализированных центрах пятилетняя выживаемость при метастатических НЭО может достигать более 60%.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

13.13. НЕСАХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Л.К. Дзеранова, Е.А. Пигарова

Синонимы

Гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет, несахарное мочеизнурение.

Определение

Несахарный диабет (НД) - заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект секреции или действия вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и выделением большого количества разведенной мочи.

Коды по МКБ-10

- E23.2. Несахарный диабет.
- N25.1. Нефрогенный несахарный диабет.

Эпидемиология

Распространенность НД в популяции составляет 0,004-0,01%.

Профилактика

Профилактика не разработана.

Скрининг

Скрининг не проводят.

Классификация

В клинической практике различают **три основных типа** НД:

- 1) центральный, обусловленный нарушением синтеза или секреции вазопрессина;

- 2) нефрогенный, который характеризуется резистентностью почек к действию вазопрессина;
- 3) первичную полидипсию - нарушение, когда патологическая жажда (дипсoгенная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) и связанное с этим избыточное потребление воды подавляют физиологическую секрецию вазо-прессина, в итоге приводя к характерной симптоматике НД, при этом при дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается.
- Также выделяют и другие, более **редкие типы** НД:
- гестагенный, связанный с повышенной активностью фермента плаценты - аргининаминопептидазы, разрушающей вазопрес-син;
 - функциональный - возникает у детей первого года жизни и обусловлен незрелостью концентрационного механизма почек и повышенной активностью ферментов в почках, приводящих к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину и низкой продолжительности действия гормона;
 - ятрогенный - к этому типу относят применение диуретиков, выполнение рекомендаций потребления больших объемов жидкости.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

По **тяжести** течения:

- легкая форма - выделение до 6-8 л/сут без лечения;
- средняя - выделение 8-14 л/сут без лечения;
- тяжелая - выделение более 14 л/сут без лечения. По **степени** компенсации:
- компенсация - при лечении жажда и полиурия в целом не беспокоят;
- субкомпенсация - при лечении бывают эпизоды жажды и поли-урии в течение дня, оказывающие влияние на повседневную деятельность;
- декомпенсация - жажда и полиурия сохраняются и при лечении заболевания и оказывают существенное влияние на повседневную деятельность.

Этиология

- Центральный НД:
 - ◊ наследственный:
 - аутоcомно-доминантный;
 - DIDMOAD-синдром (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellius, Optic Aatrophy, Deafness) - сочетание СД и НД, атрофии дисков зрительных нервов и нейросенсорной тугоухости;
 - ◊ нарушение развития мозга - септооптическая дисплазия;
 - ◊ приобретенный:
 - травма (нейрохирургические операции, черепно-мозговая травма);
 - опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома и др.) и метастазы в гипофиз опухолей других локализаций;
 - гипоксическое/ишемическое повреждение мозга;
 - лимфоцитарный нейрогипофизит;
 - гранулема (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз);
 - инфекции (врожденные цитомегаловирусная инфекция, ток-соплазмоз, энцефалит, менингит);
 - сосудистая патология (аневризма, мальформации сосудов);
 - идиопатический.
- Нефрогенный НД:
 - ◊ наследственный:
 - X-связанное наследование (дефект гена V₂-рецептора);
 - аутоcомно-рецессивное наследование (дефект гена AQP-2);
 - ◊ приобретенный:
 - осмотический диурез (глюкозурия при СД);
 - метаболические нарушения (гиперкальциемия, гиперкальци-урия, гипокалиемия);
 - ХПН;
 - постобструктивная уропатия;
 - ЛС (литий, демеклоциклин);
 - идиопатический.
- Первичная полидипсия:

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- ◊ психогенная - дебют или проявление неврозов, маниакального психоза или шизофрении;
- ◊ дипсoгенная - патология центра жажды гипоталамуса.

Патогенез

Патогенез центрального НД: нарушение секреции или действия вазопрессина на V₂-рецептор (рецептор к вазопрессину 2-го типа) главных клеток собирательных трубочек приводит к тому, что не происходит встраивания вазопрессиночувствительных водных каналов (аквапоринов 2) в апикальную клеточную мембрану, и, следовательно, нет реабсорбции воды. При этом вода в большом количестве теряется с мочой, вызывая обезвоживание и, как следствие, жажду.

Клиническая картина

Основные проявления НД - выраженная полиурия (выделение мочи более 2 л/м² в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых), полидипсия (порядка 3-18 л/сут) и связанные с ними нарушения сна. Характерно предпочтение простой холодной/ледяной воды. Могут быть сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение слюно- и потоотделения.

Диагностика

- Анамнез
- При сборе анамнеза необходимо уточнять длительность и стойкость симптомов у пациентов, наличие полидипсии, полиурии.
- Физикальное обследование
- При осмотре могут быть обнаружены симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых оболочек.
- Лабораторные исследования
- Для НД характерны повышение осмоляльности и натрия в крови, постоянно низкие осмоляльность (менее 300 мОсм/кг)

или относительная плотность мочи (менее 1005 г/л). Для первичной полидипсии - снижение осмоляльности крови и гипонатриемия на фоне такой же низкой осмоляльности и относительной плотности мочи. Необходимо проведение клинического анализа мочи, а также определение концентрации калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина в биохимическом анализе крови для исключения воспалительных заболеваний почек и наиболее частых электролитно-метаболических причин возникновения нефрогенного НД.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Инструментальные исследования

- МРТ головного мозга для диагностики причин центрального НД (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза) и оценки состояния задней доли гипофиза (типичное яркое свечение нормального нейроги-пофиза) и т.д.
- При нефрогенном НД: динамические тесты состояния функций почек (СКФ, скинтиграфия почек и др.) и УЗИ почек.

Дифференциальная диагностика

Точная дифференциальная диагностика основных трех форм НД принципиальна для выбора лечения, а также дальнейшего поиска возможной причины заболевания и патогенетического лечения. В ее основе лежат три этапа.

- На первом этапе подтверждают наличие гипотонической полиурии.
- На втором этапе проводят пробу с сухоядением (исключение первичной полидипсии) и десмопрессин-тест (для разделения центрального и нефрогенного типов НД).
- На третьем - поиск причин, вызвавших заболевание.

Протокол классической пробы с сухоядением (дегидратационный тест) (для подтверждения несахарного диабета)
Исходные действия:

- взять кровь на осмоляльность и натрий;
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности;
- взвесить больного;
- измерить АД и пульс.

В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторять эти действия.

Во время пробы больному не разрешается пить, желательно также ограничение пищи (по крайней мере, в течение первых 8 ч проведения пробы); при кормлении пища не должна содержать много воды и легкоусвояемых углеводов, можно употреблять вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы.

Пробу прекращают при:

- потере более 3-5% массы тела;
- невыносимой жажде;
- при объективно тяжелом состоянии пациента;

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

- повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы;
- повышении осмоляльности мочи более 650 мОсм/л.

Проведение пробы с сухоядением в амбулаторных условиях

Только для пациентов в стабильном состоянии, с подозрением на наличие полидипсии и выделяющих мочу до 6-8 л/сут.

Цель - получение наиболее концентрированной (последней) порции мочи.

Методика проведения.

- Попросить больного полностью ограничить прием жидкости в течение того времени, которое он сможет выдержать. Наиболее удобно начало ограничения за несколько часов до сна и во время ночного сна.
- Пациент собирает пробы мочи при возникновении естественной необходимости мочеиспускания ночью и при пробуждении, при этом на анализ приносится только самая последняя порция, поскольку она будет в условиях полного ограничения жидкости являться самой концентрированной.
- В последней порции мочи определяется осмоляльность: показатель, превышающий 650 мОсм/кг, позволяет исключить любой генез НД.

Проведение десмопрессин-теста (для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета)

Проводится у пациентов после исключения полидипсии, оптимально после пробы с сухоядением.

Методика проведения.

- Попросить больного полностью опорожнить мочевого пузыря, и в этом анализе мочи определяется ее осмоляльность.
- Ввести десмопрессин: 10 мкг интраназально, или 0,1 мг таблетки-роvanного десмопрессина под язык до полного рассасывания, или 60 мкг десмопрессина в виде таблеток подъязычных.
- Пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать объема выделенной мочи во время фазы дегидратации).
- Через 2 и 4 ч собрать мочу для определения осмоляльности.
- При центральном НД прирост осмоляльности мочи после приема десмопрессина составляет более 50%, а при нефрогенном - менее 50%.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Показания к консультации других специалистов

При подозрении на наличие патологических изменений гипота-ламо-гипофизарной области показаны консультации нейрохирурга и офтальмолога; при обнаружении патологии мочевыводящей системы - уролога, а при подтверждении психогенного варианта полидипсии необходимо направление на консультацию к психиатру/ психоневрологу.

Пример формулировки диагноза

Центральный НД средней степени тяжести, медикаментозная компенсация.

Лечение

При подтвержденном НД необходимо установить свободный (в соответствии с потребностью/жаждой) питьевой режим. При центральном НД назначают синтетический аналог вазопресси-на - десмопрессин.

В настоящее время десмопрессин выпускается в различных фармацевтических формах. Препарат применяют 2-3 раза в сутки в начальной дозе 0,1 мг для таблеток, 60 мкг - для таблеток подъязычных или 1-2 раза в сутки в начальной дозе 10 мкг (1 доза) для интраназального дозированного спрея. Затем дозу препарата изменяют до достижения оптимальной - минимально необходимой (для каждой отдельной лекарственной формы десмопрессина) для контроля избыточной

жажды и полиурии.
Лечение врожденного нефрогенного НД проводят с помощью тиа-зидных диуретиков [гидрохлоротиазида (Гипотиазида) по 50-100 мг/сут] и нестероидных противовоспалительных средств (индометацина по 25-75 мг/сут, ибупрофена по 600-800 мг/сут) или комбинацией этих препаратов. При приобретенном нефрогенном НД в первую очередь проводят лечение сопутствующего заболевания.

Дальнейшее ведение
Целесообразна оценка МРТ через 1, 3 и 5 лет при условии отсутствия отрицательной динамики со стороны неврологической симптоматики и полей зрения, так как центральный НД может предшествовать обнаружению опухолей гипоталамо-гипофизарной области на несколько лет.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

13.14. ПРОЛАКТИНОМА

Т.И. Романцова

Синоним
Пролактинсекретирующая аденома гипофиза.

Код по МКБ-10
• E22.1. Гиперпролактинемия.

Определение
Пролактинома - опухоль (аденома) гипофиза, вырабатывающая пролактин. Пролактиномы - доброкачественные образования (в литературе описаны единичные случаи малигнизации). Основным проявлением пролактином является нарушение функции репродуктивной системы, при больших размерах аденомы - неврологическая симптоматика.

Основные черты болезни
Симптоматика, обусловленная повышением уровня пролактина в сыворотке крови и наличием опухолевого процесса в гипоталамо-гипо-физарной зоне, изложена в разделе «Синдром гиперпролактинемии».

Эпидемиология
Пролактиномы составляют наиболее распространенную группу гипофизарных опухолей (порядка 40% всех гормонально-активных новообразований гипофиза). Среди взрослого населения пролактиному диагностируют в 100 случаях из 1 млн. В первую очередь заболеванию подвержены женщины репродуктивного возраста. В группе пациентов моложе 50 лет количество женщин превышает число мужчин в 10 раз. Однако в пожилом возрасте женщины и мужчины болеют одинаково часто. У детей пролактиномы возникают реже. Они составляют 50% всех опухолей гипофиза, обнаруженных в детском возрасте.

Профилактика
Специфической профилактики гипофизарных опухолей не существует.

Классификация
Классификация пролактином по размеру (рис. 13.9):
• микропролактинома, если диаметр опухоли составляет менее 10 мм;
• макропролактинома, если диаметр опухоли - 10 мм и более.

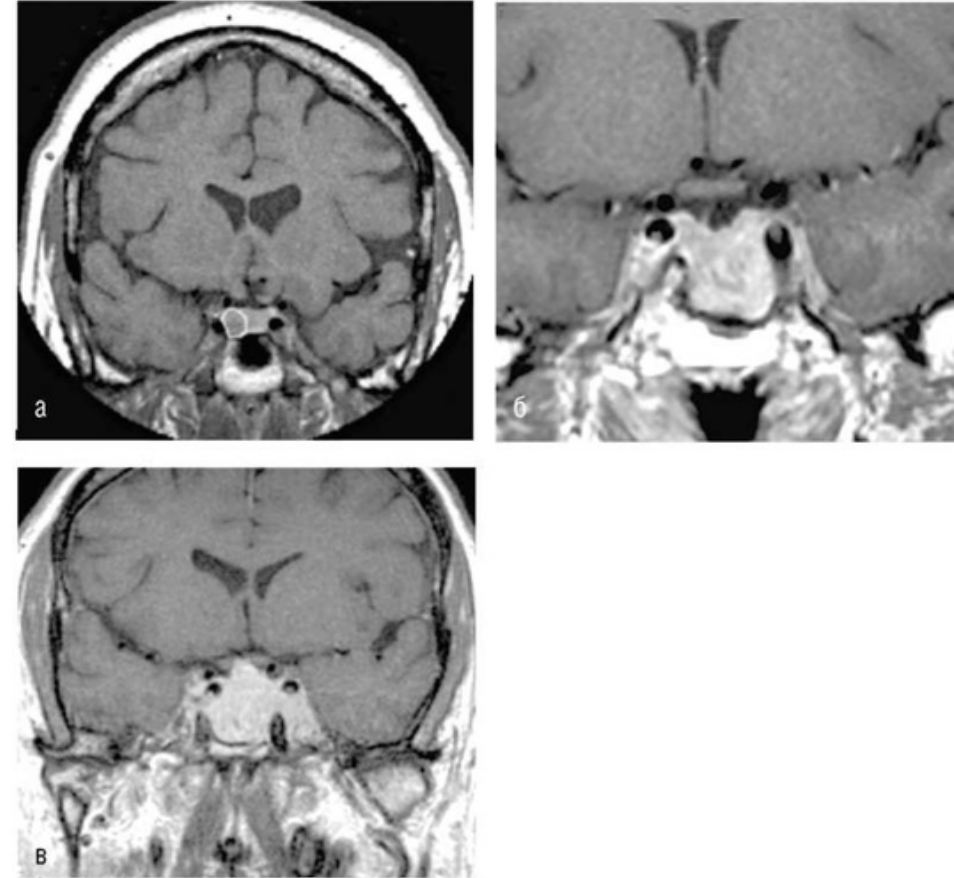


Рис. 13.9. Магнитно-резонансные томограммы. Пролактинсекретирующие аденомы гипофиза: а - микроаденома; б - макроаденома с параселлярным ростом; в - макроаденома с супрапараселлярным ростом

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

Диагностика
Необходимые диагностические исследования подробно описаны в разделе «Синдром гиперпролактинемии».

Пример формулировки диагноза

Гиперпролактинемический гипогонадизм. Макроаденома гипофиза с супраселлярным ростом без нарушения зрительных функций. Вторичная аменорея. Первичное бесплодие.

Скрининг

Всем пациентам с нарушением функций репродуктивной системы и неоднократно зафиксированным повышением содержания пролактина в сыворотке крови необходимо проведение МРТ головного мозга (при исключении причин вторичной гиперпролактинемии).

Лечение

Цели лечения

- Нормализация уровня пролактина в сыворотке крови.
- Достижение регрессии либо стабилизация роста аденомы.
- Устранение проявлений гиперпролактинемического гипогонадизма, восстановление фертильности.

Показания к госпитализации

- Первичное выявление опухоли гипофиза.
- Подозрение на прогрессирующий рост пролактиномы.

Медикаментозное лечение

При лечении пролактинсекретирующих опухолей в первую очередь применяют агонисты допамина, использование которых позволяет нормализовать уровень пролактина, добиться восстановления менструального цикла и фертильной функции у 85-92% женщин репродуктивного возраста. Лечение агонистами допамина нормализует уровень пролактина и функцию гонад у 80% мужчин. На фоне медикаментозного лечения у 62% больных происходит уменьшение размеров опухоли (рис. 13.10).

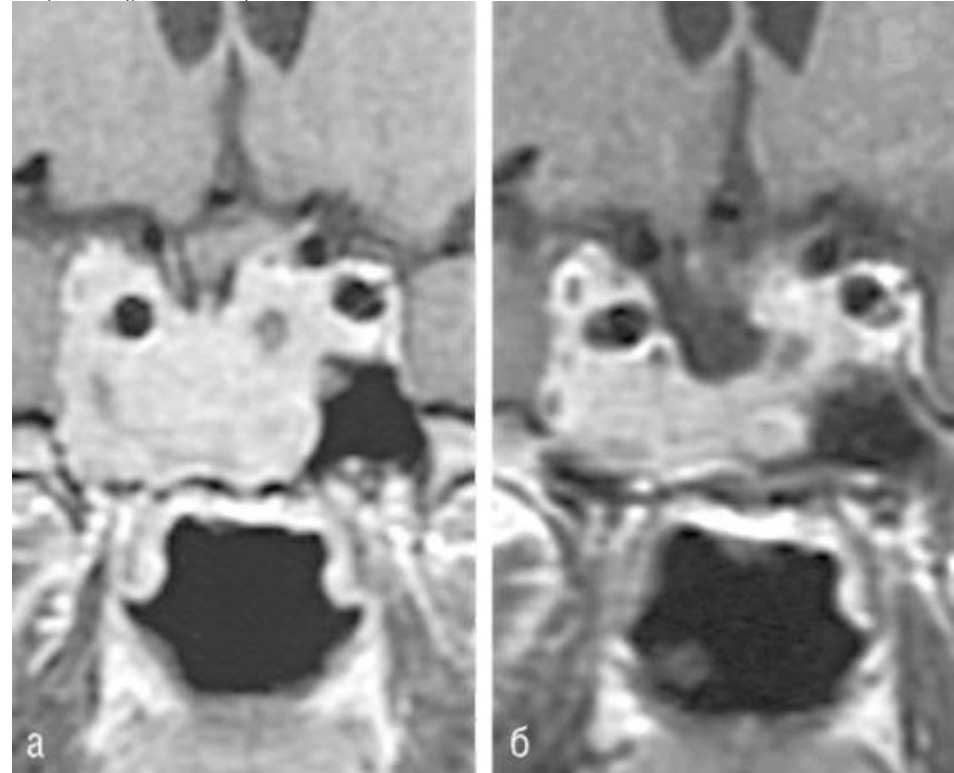


Рис. 13.10. Макропролактинома с компрессией хиазмы и прорастанием в кавернозные синусы: а - до лечения; б - через 6 мес терапии агонистами допамина

Как правило, пациенты нуждаются в длительном лечении (не менее нескольких лет).

Основные схемы терапии

Для лечения используют агонисты допамина.

- Бромокриптин принимают внутрь во время еды по 0,625 мг на ночь; в течение первой недели дозу увеличивают до 2,5 мг. При необходимости проводят дальнейшее увеличение дозы на 2,5 мг

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания

еженедельно, контролируя при этом уровень пролактина в сыворотке крови. Максимальная доза препарата не должна превышать 12,5 мг/сут.

- Хинаголид применяют внутрь: первые 3 дня по 25 мкг 1 раз в сутки перед сном с небольшим количеством пищи, затем каждые 3 дня постепенно повышают дозу на 25 мкг. Через неделю суточная доза составляет 75 мкг. При необходимости проводят дальнейшее увеличение дозы на 7,5 мкг ежемесячно, контролируя концентрацию пролактина в сыворотке крови. Максимальная доза препарата не должна превышать 150-300 мкг/сут.

- Каберголин является наиболее предпочтительным препаратом при лечении пролактином, в том числе в случаях гигантских опухолей (размером от 40 мм). Каберголин принимают внутрь 2 раза в неделю по 0,25-0,5 мг вечером во время еды. При необходимости дальнейшее увеличение дозы проводят на 0,5 мг ежемесячно, контролируя концентрацию пролактина в сыворотке крови. Максимальная доза препарата не должна превышать 4 мг/нед (по 2 мг 2 раза в неделю).

Пролактинома и беременность

При подтверждении беременности, индуцированной агонистами дофамина, прием препаратов прекращают. Выраженное повышение содержания эстрогенов может способствовать прогрессии роста опухоли, что проявляется возникновением и усилением головных болей, а также нарушением зрения. Клинически значимая прогрессия роста в период беременности наблюдается у 2,7% пациентов с микроаденомами, у 22,9% - с не леченными ранее макроаденомами и у 4,8% - с

макропролактиномами, у которых исходно проводилась патогенетическая медикаментозная терапия. На фоне беременности проводить МРТ головного мозга нежелательно. Плановая консультация офтальмолога с проведением периметрии, консультация невролога осуществляются 1 раз в триместр. Появление неврологической симптоматики - повод для внеочередного визита к специалистам. Лучевая терапия и/или хирургическое лечение, выполненные до наступления беременности, полностью не устраняют риск дальнейшего роста опухоли, хотя и несколько снижают его.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Определение концентрации пролактина во время беременности нецелесообразно: у здоровых женщин, так же как и у пациенток с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, содержание гормона достигает крайне высоких значений. Пролактин влияет на синтез сурфактанта, поэтому превентивное назначение агонистов допамина в течение всего срока вынашивания плода женщинам с опухолью гипофиза нельзя считать оправданным: нормопролактинемия, достигнутая таким способом, может спровоцировать развитие респираторного дистресс-синдрома у ребенка. Применение дофаминомиметиков обосновано только при подозрении на прогрессирующий рост опухоли (по данным неврологического статуса, клинической картины, результатам периметрии и оценке глазного дна). При отсутствии положительной динамики на фоне консервативного лечения во время беременности пациенткам рекомендуется проведение МРТ головного мозга (без контраста) и срочное решение вопроса о нейрохирургическом вмешательстве. Прогноз беременности можно существенно улучшить применением дофаминергических препаратов в течение года перед планируемым зачатием; во время такой терапии рекомендуется использовать барьерные контрацептивы. В ближайшие 1-2 мес после родов проводится контрольная МРТ. Грудное вскармливание, как правило, не противопоказано. Подавление лактации в послеродовом периоде требуется лишь при явном увеличении опухолевой массы.

Оперативное вмешательство
Показания к хирургическому вмешательству:

- абсолютная непереносимость дофаминомиметиков;
- продолжающийся рост опухоли на фоне приема адекватных доз агонистов допамина;
- отсутствие нормализации уровня пролактина, несмотря на применение ЛС.

В настоящее время при обнаружении дефектов полей зрения проведение операции не требуется, поскольку в большинстве случаев восстановление зрительных функций происходит на фоне медикаментозной терапии.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Наиболее распространенным способом нейрохирургического вмешательства является транссфеноидальный доступ (через нос). Транскраниально выполняют удаление только больших опухолей с экстраселлярным ростом. Успех операции во многом определяется как опытом хирурга, так и свойствами опухоли. Предикторы успешного оперативного вмешательства: исходный уровень пролактина ниже 200 нг/мл, небольшой размер опухоли (до 10 мм), концентрация пролактина в первые дни после аденомэктомии в пределах 5-10 нг/мл и высокая плотность грануляции клеток опухоли по данным морфофункционального исследования.

После транссфеноидальной аденомэктомии гипопитуитаризм развивается примерно в 25%, НД - в 10-18%, ликворея - в 3-5% случаев. Повреждения внутренней сонной артерии и гипоталамических центров, прободение носовой перегородки, слепота и менингит наблюдаются в 1-2% случаев. Вероятность летального исхода составляет 0,9% для транссфеноидальной и 4-5% - для транскраниальной аденомэктомии.

Лучевая терапия
Лучевую терапию проводят либо в случае отказа больных от оперативного вмешательства, либо при противопоказаниях к хирургическому лечению, например, при тяжелых сопутствующих соматических патологиях. К основным недостаткам лучевой терапии можно отнести невысокую вероятность достижения нормопролактинемии (40-50%) и длительный (до 20 лет) период, предшествующий развитию желаемого эффекта, в течение которого пациенты вынуждены постоянно принимать агонисты допамина.

Дальнейшее ведение, прогноз
Как правило, медикаментозную терапию назначают на длительный срок (иногда пожизненно), хотя возможны спонтанные ремиссии заболевания. В период подбора оптимальной дозы дофаминомиметиков уровень пролактина в сыворотке крови определяют ежемесячно, после достижения нормопролактинемии - 1 раз в 6 мес. МРТ головного мозга обычно проводят 1 раз в год.

Глава 13. Нейроэндокринные заболевания
Учитывая возможность ремиссии, плановая отмена препаратов для контроля над содержанием пролактина возможна 1 раз в 2 года.

Глава 14. Болезни надпочечников
14.1. ИНЦИДЕНТАЛОМА НАДПОЧЕЧНИКА

Д.Г. Бельцевич
Инциденталомы надпочечника - опухоль, случайно выявленная при обследовании не по поводу надпочечниковой патологии, не ограничена никакими функциональными рамками, строгими критериями тканевой принадлежности и т.д. Выявленное образование может оказаться как гормонально-неактивным, так и активно продуцирующим различные гормоны, может исходить из различных зон надпочечника или иметь неспецифичную органную принадлежность, может быть как злокачественным, так и доброкачественным.

Эпидемиология
При обобщении аутопсийной статистики (по результатам 25 исследований, общее количество - более 87 тыс. вскрытий) распространенность случайно выявленных опухолей надпочечника составила от 1 до 32%, в среднем 6%. По данным КТ, случайные образования надпочечника выявляются приблизительно у 4% обследованных пациентов. При разделении больных на различные возрастные категории - в возрасте до 30 лет инциденталомы встречается приблизительно у 0,2% обследованных, в группе пациентов старше 70 лет частота возрастает до 7%.

Таблица 14.1. Эпидемиологическая встречаемость различного типа опухолей при случайном их выявлении (сводные данные литературы)

Тип опухоли	Встречаемость , %
Гормонально-неактивные аденомы	60-65
Гормонально-активные аденомы (субклинический гипер-кортицизм)	8-10
Альдостерома	1

Адренокортикальный рак	1,9-4,5
------------------------	---------

Окончание табл. 14.1

Тип опухоли	Встречаемость, %
ФХЦ/ПГ	5-6
Метастатическое поражение	2-4
Двусторонние опухоли	15-17
Непаразитарные кисты	5-7
Миелолипома	2-5
Ганглионейрома, нейробластома, шваннома	0,5-1,5
Липома, лейомиома/саркома, паразитарная киста (эхинококк), гемангиома, гамартома, гематома, тератома, гранулема различной этиологии, псевдонадпочечниковые образования (исходящие из других органов)	Раритет

Диагностика

Диагностическая стратегия при инциденталоме надпочечника (-ков) определяется двумя основными задачами:

- доказать или исключить возможную гормональную активность опухоли;
- определить злокачественный потенциал опухоли.

Эндогенный гиперкортицизм

Недооценка наличия гиперкортицизма (манифестного или субклинического) связана с высоким риском развития острой НН в послеоперационном периоде. Всем пациентам с выявленной опухолью надпочечника рекомендуется определение кортизола в ранние утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста предлагается использовать определение АКТГ в утренние часы.

Глава 14. Болезни надпочечников

Существующие международные клинические рекомендации в отношении диагностики гиперкортицизма имеют достаточную доказательную базу. Пациенты с инциденталомой надпочечника редко имеют развернутую клиническую картину гиперкортицизма, что позволяет говорить о раритетности манифестных форм гиперкортицизма среди случайно выявленных опухолей надпочечника. Однако биохимические признаки субклинического гиперкортицизма отмечаются примерно у 10% больных.

Наиболее удобным и чувствительным тестом при ССК признан ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона. У здоровых лиц назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов проявляется подавлением АКТГ и синтеза кортизола. При назначении низких доз синтетического глюкокортикоида дексаметазона при синдроме эндогенного гиперкортицизма любого генеза этого подавления не происходит. Ночной тест достаточно прост и выполним в амбулаторных условиях: 1 мг дексаметазона принимают между 23 и 24 ч, кортизол измеряют в крови, взятой следующим утром между 8 и 9 ч. Более высокие дозы (1,5 или 2,0 мг) не улучшают точность теста.

В качестве диагностического критерия с высокой отрицательной прогнозирующей ценностью в отношении субклинического гиперкор-тицизма предложено считать подавление утреннего кортизола менее 50 нмоль/л (чувствительность - более 95%).

При инциденталоме надпочечников определение суточного кор-тизола мочи обладает меньшей чувствительностью в сравнении с дексаметазоновым тестом и ночным сывороточным кортизолом. Однако специфичность подавляющего теста при уровне cut-off менее 50 нмоль/л не превышает 80%. Для уменьшения числа ложноположи-тельных результатов в качестве верифицирующего теста рекомендуется определение в утренние часы уровня АКТГ. Подавленный уровень АКТГ подтверждает диагноз синдрома Иценко-Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников. Измерение АКТГ не является методом первичной диагностики, однако может служить подтверждающим признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

Глава 14. Болезни надпочечников

Показания к операции, опирающиеся исключительно на диагноз субклинического гиперкортицизма, при доброкачественных опухолях надпочечника дискутируются. За операцию - молодой возраст больного, возможное отрицательное влияние субклинического гиперкор-тицизма на предсуществующие у больного АГ, остеопороз, нарушение углеводного обмена, ожирение. Против - пожилой возраст, отсутствие заболеваний, в генезе которых может участвовать гиперкорти-цизм, развитие послеоперационной НН. Возникновение послеоперационной острой НН является основной причиной, из-за которой диагностика субклинического гиперкорти-цизма является строго обязательной. Клинические проявления являются неспецифическими для послеоперационного периода и часто мимикрируют под другие осложнения (кровотечение, интоксикация, острый инфаркт миокарда и т.д.): отсутствие аппетита, слабость, тошнота, умеренная гипотония, вздутие живота, вечерние гектические подъемы температуры. Несвоевременно распознанные и не купированные, эти клинические проявления могут привести к фатальному исходу.

Опухоль коры надпочечника, автономно продуцирующая кортизол, является причиной атрофии коры контралатерального надпочечника. Если при манифестном синдроме Иценко-Кушинга можно оценить продолжительность гиперкортизолизма по давности клинических проявлений, то при субклинических формах длительность гипер-кортицизма неизвестна. При длительном течении гиперкортицизма возможна необратимая атрофия коры надпочечника, требующая длительной, если не пожизненной, заместительной терапии.

Феохромоцитома/параганглиома

Недооценка наличия катехоламинсекретирующей опухоли связана с высоким риском периоперационного развития высокоамплитудных гипертензивных кризов, отека легких, фатальных аритмий, синдрома неуправляемой гемодинамики и внезапной сердечной смерти.

Глава 14. Болезни надпочечников

Даже если клиническое течение феохромоцитомы (ФХЦ) было бессимптомным, высокий уровень циркулирующих катехоламинов во время операции приводит к гипертензивным кризам, аритмиям, синдрому неуправляемой гемодинамики. Под последним понятием подразумевается резкое учащение гипертензивных высокоамплитудных кризов

с усугубляющейся некурабельной гипотонией в межпри-ступном периоде.

К серьезным лечебным ошибкам приводит недооценка гиповоле-мического синдрома у больных ФХЦ. При снижении объема циркулирующей жидкости и выраженной вазоконстрикции определяемое на периферии АД будет значительно ниже, чем при нормоволемии. Отсутствие высокого АД на периферии сопровождается гипертензией в центральных сосудах.

С другой стороны, длительное бессимптомное течение может быть объяснено внутриопухолевым метилированием активных фракций катехоламинов опухолевым ферментом катехоламин-О-метилтрансферазой. Однако интраоперационно, при механическом давлении на опухоль (при пневмоперитонеуме, манипуляциях) или при фармакологической провокации, интраоперационный выброс активных фракций может обуславливать дебютную симптоматику ФХЦ. В связи с этим всем пациентам с биохимически подтвержденной ФХЦ и ПГ необходимо проводить предоперационную подготовку, целью которой является нивелирование воздействия циркулирующих катехоламинов на адренорецепторы.

В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендуется определение свободных метанефринов в плазме или фракционированных метанефринов в суточной моче. Наибольшей диагностической точностью в определении метилированных производных катехола-минов (метанефрина, норметанефрина и метокситирамина) в биологических жидкостях обладают метод жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией или электрохимический анализ. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендуется проводить в положении пациента лежа после 30-минутного горизонтального положения с использованием соответствующих референтных интервалов. Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения

Глава 14. Болезни надпочечников

ФХЦ/ПГ.

Исследования в отношении фракционированных метанефринов продемонстрировали высокие показатели чувствительности и отрицательной прогностической ценности при ФХЦ/ПГ, близкие к абсолютным значениям (96-99%).

Значимой проблемой интерпретации поло-жительного результата теста на фракционированные метанефрины являются невысокие показатели (так называемая серая зона), которые выявляют у четверти пациентов с ФХЦ/ПГ и в гораздо большей степени у пациентов без опухоли или с опухолью надпочечника иного происхождения. В большинстве случаев причиной ложноположитель-ного результата является нарушение техники проведения исследования, что требует повторного определения.

При превышении верхних границ референтных значений мета-нефринов более чем в 3 раза проведение подтверждающего теста не требуется. При серой зоне уровня метанефринов требуется проведение верифицирующих тестов, среди которых скintiграфия с МИБГ, подавляющий тест с клонидином.

В последние годы появился ряд исследований, в которых в качестве верифицирующего теста по отношению к серой зоне метанефринов предлагается оценка нативной плотности тканевого компонента опухоли надпочечника при КТ. При показателях менее 10 HU вероятность ФХЦ крайне мала, отрицательная прогностическая ценность низкой нативной плотности опухоли приближена к абсолютным значениям. На основании исследований ставится под сомнение необходимость исследования метанефринов у нормотензивных пациентов с низкой плотностью инциденталомы надпочечников. Полученные данные требуют дальнейших исследований.

Первичный гиперальдостеронизм

При наличии у больного с опухолью надпочечника АГ рекомендуется определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина в плазме (прямой концентрации ренина) для исключения ПГА.

Глава 14. Болезни надпочечников

Альдостеронпродуцирующая аденома (альдостерома) составляет около 1% инциденталом. Исследование, исключающее автономную продукцию альдостерона опухолью, необходимо применять лишь при наличии АГ.

При отсутствии у пациента АГ диагностика ПГА не рекомендована.

При отсутствии АГ многоступенчатое сложное гормональное исследование нецелесообразно, так как вероятность диагноза альдостеромы практически сведена к нулю.

Определение альдостерон-ренинового соотношения необходимо проводить в ранние утренние часы на фоне либерализованной солевой диеты при условии отсутствия мочегонных средств в течение 4 нед до исследования.

Определение соотношения концентрации альдостерона и активности или прямой концентрации ренина (АРС) является наиболее чувствительным методом. Определение АРС проводится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не более 2 ч, перед забором крови пациент должен посидеть в течение 5-10 мин. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. Исключение всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможно у пациентов с умеренной АГ, однако может повлечь серьезные проблемы при тяжелом течении АГ. В этих наблюдениях рекомендуется применение анти-гипертензивных средств, минимально влияющих на АРС. При получении положительного результата АРС необходимо выполнение одного из подтверждающих тестов, по соотношению между специфичностью и удобством выполнения оптимальным является тест с водно-солевой нагрузкой (инфузия 0,9% раствора натрия хлорида в течение 4 ч с определением адекватности супрессии постинфузион-ного уровня альдостерона).

Определение злокачественного потенциала опухоли

Для диагностики злокачественного потенциала опухоли рекомендована оценка количественных денситометрических показателей при трехфазной КТ:

Глава 14. Болезни надпочечников

- 1) плотность тканевого компонента до контрастирования (натив-ная);
- 2) плотность в тканевой фазе контрастирования (артериальная и венозная фазы);
- 3) плотность в отсроченной (через 10 мин после введения контраста) фазе контрастирования (фазе вымывания).

Основным критерием при формировании показаний к операции долгое время являлся размер новообразования, что приводило, с одной стороны, к большому числу необоснованных вмешательств при опухолях более 3-4 см, с другой - к недооценке злокачественного потенциала образований малого размера при метастатических поражениях и адренокортикальном раке. В настоящий момент основное внимание в диагностике адренокортикального рака сконцентрировано на количественных показателях трехфазной КТ.

Около 25% доброкачественных аденом могут не иметь низкой неконтрастной плотности. При исследовании КТ-плотности на разных фазах выведения контраста получены данные, что аденомы коры надпочечника быстро снижают показатели плотности (через 10 мин после введения контраста, так называемый показатель wash-out, более чем на 50%), в то время

как другие образования надпочечников имеют тенденцию к задержке контрастного вещества. Измерение этого показателя имеет близкую к абсолютным значениям диагностическую ценность при дифференциальной диагностике аденом, с одной стороны, и с ФХЦ, адренокортикальным раком и метастатической карциномой – с другой. Низкая (менее 10-15 НУ) нативная плотность тканевого компонента при КТ или быстрое снижение интенсивности сигнала после внутривенного контрастирования абсолютно нехарактерны для адре-нокортикального рака, метастазов и ФХЦ. Дифференциальную диагностику с ФХЦ осуществляют на основании биохимического исследования метанефрина или норметанефрина.

Глава 14. Болезни надпочечников

MPT обладает высокой информативностью в отношении злокачественного потенциала опухоли надпочечников при определении показателей ограничения диффузии и использовании режима DUAL, однако технологии chemical-shift-imagine требуют дальнейшего накопления данных и опыта специалистов. УЗИ обладает высокой специфичностью в отношении кист и миелолипом надпочечников.

При получении высокоплотных КТ-значений в нативной фазе, задержке контраста в отсроченной фазе злокачественный потенциал опухоли должен оцениваться как высокий. Исключение составляют опухоли с лабораторно подтвержденным диагнозом ФХЦ/ПГ или образования с длительным отсутствием динамики роста (в течение 3-5 лет).

В качестве метода выбора при подозрении на метастатическое поражение надпочечника предлагается выполнение ПЭТ с флуде-зоксиглюкозой [18F]. Высокая метаболическая активность (более 3) (SUV – Standardised Uptake Value) является критерием, позволяющим с высокой степенью вероятности предполагать злокачественную природу опухоли.

Метастатическое поражение должно быть исключено/подтверждено в первую очередь у пациентов с анамнезом онкологического заболевания. Также вероятность метастатического поражения рассматривается при двустороннем поражении надпочечников, особенно при отсутствии явлений гормональной активности, при наличии КТ-признаков, характерных для метастазов. Пациенты с подобными поражениями должны проходить онкологическое обследование для исключения распространенного опухолевого процесса (в первую очередь, рака легкого, желудка, колоректального рака). В случае подозрения на адренокортикальный рак или метастазы при КТ-плотных образованиях малого размера (например, до 4 см) рекомендуется проведение ПЭТ с флудезоксиглюкозой [18F], так как метод позволяет определить не только насыщенность опухолевых липидов, но и метаболическую активность образования. Если определяемый при ПЭТ с флудезоксиглюкозой [18F] накопительный критерий SUV более 3, то вероятность злокачественного поражения приближается к абсолютным значениям.

Глава 14. Болезни надпочечников

Пункционная биопсия опухоли надпочечника может выполняться при подозрении на его метастатическое поражение (в анамнезе – злокачественная опухоль). В дифференциальной диагностике органо-специфичных опухолей надпочечника пункционная биопсия не имеет доказанных преимуществ, ассоциируется с низкой чувствительностью, специфичностью и высокой вероятностью осложнений. Известный онкологический принцип необходимости морфологической предоперационной верификации опухоли в варианте с надпочечниковыми опухолями в ряде исследований был поставлен под сомнение.

Тотальное выполнение пункционной биопсии опухолей надпочечников не продемонстрировало улучшения результатов дифференциальной диагностики инциденталом, напротив, привело к росту осложнений, ложноположительным и ложноотрицательным заключениям.

В настоящий момент пункция целесообразна лишь при подозрении на метастатическое поражение надпочечников или неходжкинскую лим-фому, где чувствительность цитологического исследования составляет 80-86%. При других вариантах надпочечниковых опухолей диагностическая ценность предоперационной пункционной биопсии неудовлетворительна (чувствительность не превышает 65%).

При метастатическом поражении чувствительность пункционной биопсии уступает ПЭТ с флудезоксиглюкозой [18F], однако с экономической точки зрения цитологический метод более доступен.

Наблюдение

При низкоплотных гормонально-неактивных опухолях по данным первичного КТ динамическое наблюдение не рекомендуется.

При гормонально-неактивных опухолях по данным первичного обследования мониторинг гормональной активности не показан. Исключение составляют новые клинические проявления (появление или клиническое прогрессирование АГ, СД, ожирения, остеопороза), о чем необходимо предупредить пациента.

Глава 14. Болезни надпочечников

При неопределенном злокачественном потенциале опухоли необходим контроль над размером опухоли через 3-6 мес.

При увеличении максимального размера опухоли за короткий период наблюдения на 5 мм или рост объема опухоли на 20% необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении.

При субклиническом гиперкортицизме показан ежегодный контроль за уровнем кортизола и мониторинг коморбидных состояний (АГ, СД, ожирения, остеопороза).

14.2. ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМ

Д.Г. Бельцевиг

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) – синдром, характеризующийся АГ в результате автономной (или относительно автономной) гиперпродукции альдостерона.

Повышение уровня альдостерона является причиной клинико-лабораторных составляющих синдрома: АГ, поражения сердечнососудистой системы, задержки натрия и ускоренного выделения калия, что приводит к гипокалиемии. Среди причин ПГА – альдостеронпро-дуцирующие аденомы, односторонняя надпочечниковая гиперплазия или макронодулярная двусторонняя надпочечниковая гиперплазия, в редких случаях – наследственно обусловленный глюкокортикоидза-висимый гиперальдостеронизм.

Эпидемиология

ПГА выявляется не менее чем у 10% пациентов с АГ.

Клинико-морфологические варианты

В структуре синдрома ПГА выделяются следующие нозологические формы.

Альдостеронпродуцирующая аденома – солитарная опухоль (аденома) коркового слоя коры надпочечника, секретирующая аль-достерон. Около 80% альдостеронпродуцирующих аденом являются абсолютно автономным источником продукции альдостерона в связи с полной утратой механизма обратной отрицательной связи между

опухолевыми клетками и ренин-ангиотензиновой системой. Около 20% аденом надпочечника, секретирующих альдостерон, являются в разной степени чувствительными к ангиотензину II.

Глава 14. Болезни надпочечников

Доля альдостеронпродуцирующих аденом в структуре синдрома ПГА составляет от 7 до 15%, идиопатическая форма ПГА - 80-85%.

Очень редким вариантом (0,3-1,0%) солитарной опухоли надпочечника с гиперсекрецией альдостерона является **альдостеронпро-дуцирующая карцинома**. В силу низкой дифференцировки клеток опухоли при этом варианте ПГА отмечается резистентность к ангио-тензину II. Как правило, речь идет об адренокортикальном раке, когда в рамках полигормональной продукции отмечается минералокорти-коидная секреция.

Идиопатический гиперальдостеронизм ранее считался вторым по распространенности вариантом в структуре синдрома ПГА. По современным представлениям, удельный вес двусторонней гиперплазии надпочечников составляет до 80-85% среди больных ПГА. Морфологическим субстратом идиопатического гиперальдостерониз-ма является двусторонняя диффузная или микронодулярная гиперплазия. При этой форме аденоматозные изменения в надпочечнике нередко могут достигать размеров макроаденомы (более 1 см). Основной отличительной чертой идиопатического гиперальдостеро-низма от альдостеронпродуцирующей аденомы надпочечника является функциональная зависимость клеток коры надпочечника от уровня ангиотензина II даже при самых низких значениях активности ренина в плазме.

Односторонняя надпочечниковая гиперплазия - редко встречающаяся (менее 1% наблюдений) форма ПГА. Как видно из названия, для нее характерно одностороннее поражение при отсутствии аденоматозных изменений. Патогенез функциональных изменений до конца не выяснен.

Наиболее ярким подтверждением взаимосвязи между уровнем АКТГ и функциональными изменениями клубочковой зоны коры надпочечника является **глюкокортикоидзависимый гиперальдо-стеронизм**. Эта форма ПГА встречается достаточно редко (1-3%), связана с аутосомно-доминантным типом наследования химерного гена CYP11B1. В результате его функционирования синтез альдосте-рона происходит не в клубочковой зоне коры, а в пучковой, находясь под контролем АКТГ. При глюкокортикоидзависимом гиперальдосте-

Глава 14. Болезни надпочечников

ронизме отмечается отчетливый терапевтический эффект после назначения глюкокортикоидов. Для этой формы ПГ характерной чертой является резистентность к ангиотензину II.

Синдром эктопированной продукции альдостерона является крайне редким проявлением ПГА (описаны единичные наблюдения).

Клиническая картина

ПГА чаще встречается в возрасте от 35 до 50 лет, однако описаны наблюдения пациентов с альдостеронпродуцирующими аденомами в детском возрасте.

Синдром ПГА протекает с клиническими проявлениями, обусловленными следующими тремя основными симптомокомплексами.

- АГ является одним постоянным симптомом ПГА. Распространенность злокачественной АГ при ПГА составляет 6-9%, сосудистых осложнений - 20-25%. Клинически АГ проявляется головной болью, головокружением, появлением мушек перед глазами и т.д. АГ при ПГА варьирует от злокачественной, резистентной к традиционной гипотензивной терапии, до умеренной и мягкой, поддающейся коррекции небольшими дозами гипотензивных препаратов. Считается, что чем выше концентрации альдостерона, тем выше значения АД. АГ может носить как кризовый характер (до 50%), так и быть постоянной.
- Нарушения нейромышечной проводимости и возбудимости встречаются в 35-75% случаев. Основными симптомами являются мышечная слабость, парестезии, судороги, брадикардия, редко тетания. В последних исследованиях гипокалиемия выявляется у небольшого количества больных ПГА (9%). Таким образом, наиболее частым и общим проявлением ПГА является АГ, гипокалиемия выявляется в наиболее тяжелых наблюдениях. Концентрации калия в сыворотке менее чем 3,5 ммоль/л выявляются у половины пациентов с альдостеронпродуциру-ющими аденомами и у 17% пациентов с ИГА. Таким образом, в отношении диагностики ПГА гипокалиемия обладает низкой чувствительностью и специфичностью, ценность этого симптома в отношении прогноза заболевания также не является высокой.

Глава 14. Болезни надпочечников

- Изменения функций почечных канальцев (отмечаются в 50-70% наблюдений). Клиническая симптоматика нарушений почек может быть представлена жаждой, полиурией, никтурией.

Как видно из вышеизложенного, дифференциальная диагностика АГ с ориентацией на одни лишь клинические проявления затруднена в связи с однотипными проявлениями гиперальдостеронизма независимо от этиологии гипертензии. Основная роль в диагностике ПГА принадлежит лабораторным методам. Необходимо обратить внимание, что при отсутствии АГ проведение первичной диагностики ПГА не показано даже в случае, когда выявлена опухоль надпочечника.

Диагностика

Показания к первичной диагностике ПГА:

- персистирующая АГ (АД более 150/100 мм рт.ст.) без проводимого лечения;
- АГ, резистентная к обычной медикаментозной терапии с включением диуретиков (АД более 140/90 мм рт.ст.);
- контролируемая АГ (АД менее 140/90 мм рт.ст.) с применением четырех антигипертензивных средств и более;
- сочетание АГ и спонтанной (или вызванной мочегонными средствами) гипокалиемии;
- сочетание АГ и инциденталомы надпочечников;
- сочетание гипертензии и отягощенного семейного анамнеза в отношении раннего развития АГ или острых нарушений мозгового кровообращения до 40 лет;
- родственники первой линии пациентов с ПГА, имеющие АГ.

Лабораторная диагностика

В качестве первичного теста на ПГА у пациентов указанных групп рекомендуется определение APC (табл. 14.2). При сочетании спонтанной гипокалиемии, уровня альдостерона выше референтных значений и неопределяемого уровня ренина (или его активности) - ПГА предлагается считать установленным без проведения дальнейшей подтверждающей диагностики.

Таблица 14.2. Измерение альдостерон-ренинового соотношения: методические рекомендации

А. Подготовка к определению APC
1. Необходима коррекция гипокалиемии после измерения уровня калия в плазме.

2. Больной не должен ограничивать потребление натрия.
3. Отменить препараты, влияющие на показатели АРС, не менее чем за 4 нед:

a) спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид;

b) диуретики.
4. При необходимости контроля над АГ лечение проводится препаратами с минимальным влиянием на уровень альдостерона (табл. 14.3)

В. Условия забора крови

1. Забор в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении в течение 2 ч, после нахождения в положении сидя в течение 5-15 мин.

2. Забор в соответствии с п. А. 1, стаз и гемолиз требуют повторного забора.

3. Перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, так как холодовый режим увеличивает активность ренина в плазме), после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке

Глава 14. Болезни надпочечников

Таблица 14.3. Препараты с минимальным влиянием на уровень альдостерона, с помощью которых осуществим контроль за артериальным давлением при диагностике первичного гиперальдостеронизма

Препарат	Класс	Доза	Комментарий
Верапамил, пролонгированная форма	Недигидропири-диновый блока-тор кальциевых каналов	По 90-120 мг 2 раза в сутки	Используется отдельно или в комбинации с другими препаратами из этой таблицы
Гидралазин (Апрессина таблетки, покрытые оболочкой*)	Вазодилататор	По 10,0-12,5 мг 2 раза в сутки с титрованием дозы до эффекта	Назначают после верапамила как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Доксазозин (Доксазозина мезилат*)	Блокатор α ₁ -адренорецепторов	По 1-2 мг 1 раз в сутки с титрованием дозы до эффекта	Контроль над посту-ральной гипотонией!

Определение АРС является наиболее чувствительным при заборе крови в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении около 2 ч, после нахождения в положении сидя в течение 5-15 мин.

Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты.

Необходимо отметить, что если уровень ренина (или его активности) остается низким на фоне приема спиронолактона (Верошпирона) и диуретиков, то необходимости их отмены на диагностическом этапе нет.

АРС расценивается как тест, применяемый при первичной диагностике; при сомнительных результатах из-за различных влияний (прием ЛС, несоблюдение условий забора крови) исследование необходимо повторить.

Таблица 14.4. Диагностическое значение альдостерон-ренинового соотношения в зависимости от единиц измерения

	АРП, нг/мл в час	ПКР, мЕД/л
Альдостерон, нг/дл	30	3,5
Альдостерон, пг/мл	300	35
Альдостерон, пмоль/л	750	100

Примечания. АРП - активность ренина в плазме; ПКР - прямая концентрация ренина.

Подтверждение диагноза

У пациентов с положительным АРС до дифференциальной диагностики форм ПГА рекомендуется проведение подтверждающего ПГА теста. При сочетании спонтанной гипокалиемии, уровня альдостерона выше референтных значений и неопределяемого уровня ренина (или его активности) - ПГА предлагается считать установленным без проведения дальнейшей подтверждающей диагностики.

Из четырех методов исследования [тест с пероральной натриевой нагрузкой, ТФР, подавляющий тест в флудрокортизоном (Кортинефом*), тест с каптоприлом] ни один с достаточной достоверностью не может быть предложен в качестве предпочтительного. Наиболее простой подтверждающий тест с высокой специфичностью и относительной безопасностью на фоне необходимых мер предосторожности - нагрузочный тест с изотоническим раствором натрия хлорида. Патогенетическая основа теста - физиологическое снижение уровня альдостерона до малых значений на фоне водной и электролитной (натриевой) нагрузки.

Глава 14. Болезни надпочечников

Методика проведения

1. Мониторинг АД, пульса во время теста. Во время теста рекомендуется использование антигипертензивных средств с минимальным влиянием на РААС.

2. Тест противопоказан при тяжелых формах АГ, ХПН, сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой гипокалиемии.

3. Положение пациента лежа за 1 ч до начала утренней четырехчасовой внутривенной инфузии 2 л 0,9% раствора натрия хлорида. Определяют ренин, альдостерон, кортизол, калий в базальной точке (оценка валидности теста) и через 4 ч - альдостерон.

4. Интерпретация результатов: ПГА маловероятен при постинфузи-онном уровне альдостерона менее 5 нг/дл; высоковероятен при уровне альдостерона более 10 нг/дл. Серая зона - между 5 и 10 нг/дл. Отдельно необходимо выделить группу пациентов с сочетанием спонтанной гипокалиемии, уровня альдостерона выше референтных значений и супрессией ренина (или его активности). Такой комплекс лабораторных данных позволяет диагностировать ПГА со специфичностью, близкой к 100%, что не требует верификации диагноза.

Дифференциальная диагностика

Всем пациентам с подтвержденным ПГА рекомендуется КТ надпочечников для определения подтипа ПГА, исключения адренокорти-кального рака, выявления многоузлового поражения, макронодуляр-ной гиперплазии. МРТ не имеет преимуществ перед КТ в оценке форм ПГА, при этом имеет меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

Если для терапии ПГА рассматривается **хирургическое лечение**, то для подтверждения односторонней гиперпродукции альдостерона рекомендуется проведение сравнительного селективного венозного забора крови в рамках учреждения, имеющего опыт проведения и оценки результатов данного исследования.

Чувствительность и специфичность сравнительного селективного венозного забора крови при выявлении латерализации гиперпродукции альдостерона - 95 и 100% (КТ - 78 и 75%) соответственно. Важно понимать, что данные КТ об очевидном одностороннем узловом поражении надпочечника могут ввести в искреннее заблуждение, приводя к необоснованной операции.

Глава 14. Болезни надпочечников

У пациентов с дебютом АГ в возрасте до 35 лет, отсутствием мор-бидного ожирения, лабораторно подтвержденным ПГА и односторонней опухолью по данным КТ проведение сравнительного селективного венозного забора крови в качестве этапа предоперационной диагностики не показано.

Вероятность ошибки в отношении односторонней гиперпродукции альдостерона у указанной группы пациентов стремится к нулю, в связи с чем применение СВЗК в этой группе необоснованно. Необходимо отметить, что группа пациентов статистически превышает половину случаев с альдостеронпродуцирующими аденомами, при которых планируется оперативное лечение. Если к этим пациентам суммировать тех, кто отказывается от операции и предпочитает медикаментозное лечение, а также пациентов с высоким периоперационным риском, наличием ХПН II-IV стадии (противопоказание к введению контраста) - количество пациентов с ПГА, которым требуется проведение СВЗК, сократится до 25-30%.

Методика сравнительного селективного венозного забора крови предполагает двухэтапность. На первом этапе оценивают селективность катетеризации по градиенту кортизола между центральными венами надпочечника и образцом периферической крови (кубиталь-ная или нижняя полая вена). Коэффициент селективности, то есть соотношение концентрации кортизола между надпочечниковыми венами и нижней поллой веной, составляет не менее чем 3:1. Перед исследованием обязательно нужно убедиться в отсутствии феномена субклинического гиперкортицизма, который может исказить интерпретацию селективности катетеризации (уровень кортизо-ла с контралатеральной стороны в этих ситуациях будет в супрессии). При наличии феномена субклинического гиперкортицизма верификацию селективности проводят по уровню норметанефрина в плазме.

Глава 14. Болезни надпочечников

Различие между уровнем кортизола и, как следствие, альдостерона с обеих сторон должно корректироваться в соответствии с эффектом разведения их концентрации за счет нижней диафрагмальной вены слева и/или турбулентного тока крови в нижней поллой вене справа. В таких случаях применяется термин «уровень альдостерона, скорректированный по уровню кортизола» или «кортизол-корректированный альдостерон». При получении достоверного коэффициента селективности на втором этапе определяют градиент латерализации, то есть отношение концентрации альдостерона на доминантной стороне (стороне с преобладающей продукцией альдостерона) к недоминантной стороне с обязательным учетом эффекта разведения слева. Градиент латерализации более двух указывает на одностороннюю продукцию альдостерона, в то время как результат менее двух свидетельствует о двустороннем поражении надпочечников. При отсутствии результата, связанного с неадекватным положением катетера, сомнительным латерализующим градиентом, можно:

- повторить сравнительный селективный венозный забор крови;
 - провести лечение АМКР;
 - предпринять одностороннюю адреналэктомию, основываясь на результатах других исследований (например, КТ).
- Использование сравнительного селективного венозного забора крови в дифференциальной диагностике форм ПГА эффективно снижает риск необоснованной адреналэктомии, основанной на данных КТ, при относительно невысоком риске потенциальных осложнений процедуры.

Тестирование на семейные формы первичного гиперальдостеронизма

СПГА-1 наследуется аутосомно-доминантным путем и ответственен за 1% случаев ПГА. Мутация у больных СПГА-1 - это результат слияния промоторной области гена CYP11B1 и последовательностей кодирования CYP11B2 с образованием химерного гена CYP11B1/ CYP11B2. СПГА-1 - это форма гиперальдостеронизма, при которой АКГ активирует синтез альдостерона.

Глава 14. Болезни надпочечников

СПГА-2 передается аутосомно-доминантным путем и генетически гетерогенен. В отличие от СПГА-1, альдостерон при 2-м типе не подавляется дексаметазоном и тестирование на мутацию СПГА-1 отрицательное. В семьях с СПГА-2 могут встречаться как альдостеронпроду-цирующие аденомы, так и идиопатический ПГА.

СПГА-3 - мутация в гене калиевого канала Kir 3.4, который открывает активированные потенциалом действия каналы кальция, усиливающие кальцийзависимую передачу сигналов, сопровождаемую увеличением производства альдостерона и пролиферацией клеток.

Лечение

Методом выбора в лечении подтипов ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона (альдостеронпродуцирующая аденома и односторонняя надпочечниковая гиперплазия) является лапароскопическая адреналэктомия. При высоком риске операции или отказе пациента от операции рекомендуется лечение АМКР. Больным с АГ и высоким уровнем АРС при невозможности или отказе от дальнейшего обследования показано назначение АМКР.

Одностороннее эндоскопическое удаление надпочечника нивелирует гипокалиемию и улучшает течение АГ почти у 100% пациентов с односторонними вариантами ПГА. Полное излечение АГ (АД менее 140/90 мм рт.ст. на антигипертензивной терапии) отмечается примерно у 50% (от 35 до 60%) пациентов с альдостеронпродуцирующими аденомами. Однако пока не получено доказательных данных о связи односторонней адреналэктомии с улучшением качества жизни, снижением заболеваемости и смертности.

Основная цель предоперационной подготовки - нормализация АД и гипокалиемии. Это может потребовать назначения АМКР и задержать хирургическое лечение.

Пациентам с односторонним вариантом ПГА, у которых по каким-либо причинам операция не проводилась, показано медикаментозное лечение.

Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1-6 мес после односторонней адре-налэктомии при альдостеронпродуцирующей аденоме, но этот период у части больных составляет до 1 года.

Глава 14. Болезни надпочечников

При двусторонней гиперпродукции альдостерона рекомендуется длительное назначение АМКР в минимально титрованной дозе, возможно, в сочетании с многокомпонентной антигипертензивной терапией.

АМКР эффективно снижают АД и обеспечивают независимую от АГ органныю защиту от избытка минералокортикоидов. Спиронолактон
Спиронолактон более 40 лет является препаратом выбора в медикаментозном лечении ПГА. Гинекомастия при лечении спиронолактоном является дозозависимым эффектом. Нетиазидные диуретики (триамтерен, амилорид), назначенные в небольших дозах, позволяют снизить дозу спиронолактона и, таким образом, уменьшить его побочные эффекты.
Эплеренон
Эплеренон - селективный АМКР; в отличие от предшественников, не является агонистом прогестерона, не имеет антиандрогенного действия, в связи с чем число неблагоприятных эндокринных побочных эффектов меньше, чем у спиронолактона. Активность эплеренона как АМКР составляет около 60% активности спиронолактона. Для оптимального эффекта препарат назначают дважды в день, что связано с более коротким периодом полувыведения, чем у спиронолактона.
При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолактона - 12,5-25,0 мг однократно ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в сутки. Стартовая доза для эплеренона - 25 мг 2 раза в сутки. Для пациентов с III стадией ХПН спиронолактон и эплеренон имеют более высокий риск гиперкалиемии, для пациентов с IV стадией ХПН препараты противопоказаны.
У пациентов с ГЗСГ I рекомендуется использование минимальной титрованной дозы глюкокортикоидов, которая нормализует АД и уровень калия. Дополнительное назначение АМКР допустимо при невозможности достижения целевых значений АД и калиемии.

Глава 14. Болезни надпочечников
Лечение глюкокортикоидзависимого гиперальдостеронизма проводится глюкокортикоидами в целях частичной супрессии кортико-тропина. Рекомендуется использование синтетических глюкокортикоидов (дексаметазона или преднизолона), действующих длительно гидрокортизона. В идеале прием препарата во время сна для эффективной супрессии утреннего, физиологически повышенного уровня кортикотропина. Для оценки эффективности терапии и предотвращения передозировки необходимо определение активности ренина в плазме и концентрации альдостерона. Ятрогенный синдром Кушинга вызывает задержку роста у детей, поэтому должна использоваться минимальная доза глюкокортикоида, которая нормализует АД и корректирует гипокалиемию. Рассматриваемое лечение не всегда нормализует АД, в этих наблюдениях назначают АМКР. В связи с тем что при глюкокортикоидзависимом гиперальдостеронизме лечению часто подвергаются дети, эффекты спиронолактона, связанные с задержкой роста и антиандрогенными эффектами, делают актуальным применение эплеренона.

14.3. ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

А.Н. Тюльпаков
Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) - группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. Общее в патогенезе данных состояний - снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза.

В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов ВДКН:

- липоидную гиперплазию надпочечников (дефекты гена STAR или CYP11A1);
- дефицит гена HSD3B2;

Глава 14. Болезни надпочечников

- дефицит гена CYP17A1;
- дефицит гена CYP21A2;
- дефицит гена CYP11B1;
- дефицит гена POR.

Липоидная гиперплазия надпочечников
Этиология и патогенез

В основе большинства случаев липоидной гиперплазии надпочечников лежат дефекты гена STAR, кодирующего белок StAR (острый стероидогенный регулятор). Реже заболевание вызывают дефекты гена CYP11A1, кодирующего P450_{scc} (20,22-десмолаза). Оба белка необходимы для осуществления первого этапа биосинтеза стероидных гормонов - превращения холестерина в прегненолон. При липоидной гиперплазии надпочечников имеет место полное нарушение синтеза всех классов стероидов как в надпочечниках, так и в половых железах.
Вследствие нарушения синтеза тестостерона в яичках уже на ранних этапах эмбриогенеза у генетических мальчиков не происходит маскулинизации наружных половых органов, при этом, однако, происходит регресс дериватов женских внутренних половых органов [нарушение формирования пола (НФП) 46,XY]. У девочек формирование наружных и внутренних половых органов не нарушено. Гипофункция яичников может проявиться лишь в пубертатном периоде.

Клиническая картина
Заболевание манифестирует симптомами сольтеряющего криза уже в течение первых 2 нед жизни. Возможны также проявления синдрома дыхательных расстройств. В биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение уровня мочевины.

Диагноз
Диагноз ставят на основании сочетания клинической картины НН, НФП 46,XY (у генетических мальчиков) и выраженного снижения секреции всех стероидных гормонов. Уровни глюкокортикоидов, минералокортикоидов и андрогенов в крови и моче (как базальные, так и после стимуляции АКТГ), как правило, не поддаются детекции. Наружные половые органы как у генетических мальчиков, так и у девочек сформированы полностью по женскому типу. Единственный достоверный метод подтверждающей диагностики - молекулярно-генетические исследования, при которых определяют мутации в генах STAR или CYP11A1.

Глава 14. Болезни надпочечников
Лечение
Лечение проводят с помощью глюкокортикоидов и минералокортикоидов (см. ниже). Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле, и яички должны быть удалены. В пубертате пациентам обоего пола показана заместительная гормональная терапия эстрогенами.

Дефицит HSD3B2 Этиология и патогенез

В основе заболевания лежат дефекты гена HSD3B2, кодирующего фермент 3β-гидроксистероиддегидрогеназу 2-го типа. HSD3B2 необходим для превращения А5-стероидов прегненолона, 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона в соответствующие им А4-стероиды: прогестерон, 17-гидроксипрогестерон (17ОНР) и андро-стендион. HSD3B2 экспрессирован в коре надпочечников и половых железах. Недостаточность HSD3B2 приводит к нарушению синтеза всех классов стероидов в надпочечниках и половых железах. Секретируемый в избытке дегидроэпиандростерон обладает слабой андрогенной активностью, однако в периферических тканях возможен его частичный переход в андростендион и тестостерон. Суммарное количество андро-генов при этом недостаточно для адекватной маскулинизации наружных половых органов у плода с генетически мужским полом, однако избыточно для плода женского пола и приводит к незначительной вирилизации у девочек.

Клиническая картина

К типичным проявлениям заболевания относится тяжелая НН, возникающая на первом месяце жизни. Наружные половые органы как у мальчиков, так и у девочек сформированы, как правило, ближе к женскому типу.

Диагноз

С помощью биохимических методов исследования диагноз недостаточности HSD3B2 устанавливается на основании повышения сывороточных уровней А5-стероидов (прегненолона, 17-гидрокси-прегненолона, дегидроэпиандростерона) и повышения соотношения А5- и А4-стероидов. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене HSD3B2.

Глава 14. Болезни надпочечников

Лечение

В большинстве случаев показана сочетанная заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортикоидами. Генетические мальчики в зависимости от степени маскулинизации наружных половых органов могут быть адаптированы как в мужском, так и женском паспортном поле.

Дефицит CYP17A1

Этиология и патогенез

Причина заболевания - дефекты гена CYP17A1. Кодируемый данным геном фермент P450c17 активирует 17α-гидроксилирование прегненолона и прогестерона соответственно до 17-гидроксипрегне-нолона и 17ОНР, а также последующее превращение этих стероидов в дегидроэпиандростерон и андростендион посредством расщепления C17, 20-углеродного мостика. Эти ферментативные активности необходимы для биосинтеза стероидов как в надпочечниках, так и половых железах. Результат дефицита 17α-гидроксилазы - нарушение синтеза кор-тизола, что приводит к гиперпродукции АКТГ и активации синтеза предшественников альдостерона. Избыточная секреция дезоксикор-тикостерона вызывает задержку натрия и подавление ренин-ангио-тензиновой системы - основного регулятора клубочковой зоны коры надпочечников. Явных симптомов НН при нехватке данного фермента обычно не отмечают, что обусловлено избытком кортикостерона. Снижение активности 17/20-лиазы ведет также к нарушению синтеза половых гормонов в надпочечниках и половых железах. В результате этого у плода с генетически мужским полом происходит недоразвитие наружных половых органов разной степени выраженности (НФП 46,XY). У генетических женщин формирование внутренних и наружных половых органов не нарушено, а гипофункция яичников проявляется только в пубертате.

Клиническая картина

Наружные половые органы у генетических мальчиков при рождении имеют полное феминное строение или степень маскулинизации минимальна (НФП 46,XY). Дериваты мюллеровых протоков отсутствуют. У генетических девочек внутренние и наружные половые органы при рождении не изменены. При данной форме развивается низкорениновая АГ.

Глава 14. Болезни надпочечников

Диагноз

Заболевание может быть заподозрено при выявлении НФП 46,XY или первичного гипогонадизма (при женском поле) в сочетании с синдромом избытка минералокортикоидов. При лабораторном исследовании определяют гипокалиемию, снижение уровня половых гормонов, повышение уровня гонадотропинов, низкую активность ренина в плазме и повышение концентраций кортикостерона и дезоксикор-тикостерона. Диагноз подтверждается при выявлении мутаций в гене CYP17A1.

Лечение

Необходима заместительная терапия глюкокортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона. Генетических мальчиков целесообразно адаптировать в женском паспортном поле. Начиная с пубертатного возраста, проводят заместительную терапию эстрогенами.

Дефицит CYP21A2

Более 90% всех случаев ВДКН приходится на дефицит CYP21A2. Популяционная частота классического варианта данного заболевания варьирует в разных странах от 1 на 10 тыс. до 1 на 15 тыс., достигая в отдельных генетических изолятах частоты 1 на 280 (эскимосы юпик) и 1 на 2000 (остров Реюньон в Индийском океане), в России - 1 на 10 000.

Этиология и патогенез

В основе заболевания лежат мутации гена CYP21A2, кодирующего 21-гидроксилазу. CYP21A2 отвечает за 21-гидроксилирование прогестерона и 17ОНР соответственно в дезоксикортикостерон и 11-дезок-сикортизол. При дефиците CYP21A2 нарушен синтез глюкокортикоидов и минералокортикоидов в коре надпочечников. Дефицит кортизола приводит к АКТГ-опосредованному повышению активности интакт-ных этапов стероидогенеза и, как следствие, избыточной продукции субстанций, для синтеза которых не нужно 21-гидроксилирование, преимущественно 17ОНР - субстрата для синтеза андростендиона и тестостерона. Избыточная секреция андрогенов надпочечниками плода с генетически женским полом ведет к вирилизации наружных половых органов, степень которой может варьировать от умеренно выраженной клиторомегалии (стадия I по Прадеру) до полного сращения больших половых губ и формирования пенильной уретры (стадия V по Прадеру). Внутренние половые органы у девочек при этом не изменены. У мальчиков внутриутробный избыток надпочечниковых андрогенов не дает заметного эффекта на формирование половых органов.

Глава 14. Болезни надпочечников

В зависимости от выраженности дефицита CYP21A2 клинически выделяют сольтеряющую, простую вирильную и неклассическую формы заболевания.

Клиническая картина

При рождении у девочек при недостаточности СYP21A2 отмечают различную степень вирилизации наружных половых органов. В последующем избыток надпочечниковых андрогенов как у мальчиков, так и у девочек приводит к развитию синдрома ложного ППС. При соль-теряющей форме, помимо указанных выше симптомов, заболевание проявляется также НН. На фоне сольтеряющего криза в биохимическом анализе крови определяют гиперкалиемию, гипонатриемию, гипохлоремию, метаболический ацидоз, гипогликемию и повышение уровня мочевины.

Диагноз

С помощью биохимических методов исследования диагноз устанавливают при обнаружении повышенного уровня 17ОНР в крови. К типичным изменениям гормонального профиля относится также повышение активности ренина в плазме. Подтверждающая диагностика осуществляется при выявлении мутаций в гене СYP21A2. В настоящее время проводится неонатальный скрининг на дефицит СYP21A2. Скрининг основан на определении повышенного уровня 17ОНР в пятне крови, полученном на 4-е сутки жизни (у недоношенных - на 10-е сутки).

Лечение

При дефиците СYP21A2 необходима заместительная терапия глю-кортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза предшественников надпочеч-никовых андрогенов. Лечение минералокортикоидами необходимо проводить при сольтеряющей форме дефицита СYP21A2, а также у пациентов с простой вирильной формой с выявленным повышением активности ренина в плазме. У девочек проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

Дефицит СYP11B1 Этиология и патогенез

Причина заболевания - дефекты гена СYP11B1, кодирующего фермент 11β-гидроксилазу. СYP11B1 необходим для 11β-гидроксилирования 11-дезоксикортикостерона в кортикостерон и 11-дезоксикортизола в кортизол.

Глава 14. Болезни надпочечников

При дефиците СYP11B1 нарушен синтез кортизола, что приводит к стимуляции секреции АКТГ и избыточной продукции предшественников, образующихся проксимально к данному этапу стероидогенеза. Избыток дезоксикортикостерона, обладающего минералокортикоид-ной активностью, ведет к задержке натрия, повышению АД и подавлению активности ренин-ангиотензиновой системы. Кроме этого, при недостаточности СYP11B1 происходит накопление предшественников андрогенов, что служит причиной развития вирилизации и ППС над-почечникового генеза.

Клиническая картина

При недостаточности СYP11B1 у девочек при рождении отмечают вирилизацию наружных половых органов. Степень вирилизации может быть столь значительной (стадии IV-V по Прадеру), что пациентов ошибочно регистрируют в мужском поле и воспитывают как мальчиков. У большинства больных заболевание сопровождается также повышением АД. Следует отметить, что, хотя для данного варианта ВДКН характерен избыток минералокортикоидов, иногда у детей раннего возраста заболевание может проявляться синдромом потери соли.

Диагноз

Биохимически диагноз подтверждается при выявлении повышенных уровней 11-дезоксикортизола и дезоксикортикостерона в крови. Активность ренина в плазме снижена. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена СYP11B1.

ЛЕЧЕНИЕ

При дефиците СYP11B1 необходима заместительная терапия глю-кортикоидами, направленная на возмещение дефицита кортизола и подавление АКТГ-зависимого синтеза дезоксикортикостерона и предшественников надпочечниковых андрогенов. Так же как и при дефиците СYP21A2, у девочек проводят феминизирующую пластику наружных половых органов.

Дефицит POR

Этиология и патогенез

Причина заболевания - дефекты гена POR, кодирующего фермент P450 оксидоредуктазу, которая представляет собой флавопротеин, снабжающий молекулами кислорода все микросомальные ферменты семейства цитохрома P450, включая СYP21A2 и СYP17A1.

Глава 14. Болезни надпочечников

Клиническая картина

При недостаточности P450-оксидоредуктазы у девочек при рождении можно наблюдать умеренную вирилизацию наружных половых органов (как правило, не превышающую стадию III по Прадеру). Постнатального прогрессирования вирилизации нет. У мальчиков формирование наружных половых органов либо не нарушено, либо наблюдается клиническая картина умеренно выраженного НФП 46,XY, но с преобладанием мужского строения. У части пациентов отмечаются умеренно выраженные проявления сочетанного дефицита глюкокортикоидов и минералокортикоидов.

Диагноз

Биохимически диагноз может быть заподозрен при выявлении повышенных уровней 17ОНР и 17-гидроксипрегненолона. Диагноз верифицируется на молекулярном уровне при исследовании гена POR.

Лечение

При дефиците P450-оксидоредуктазы некоторым больным показана заместительная терапия глюкокортикоидами и минералокортико-идами. Потребность в лечении устанавливают индивидуально, исходя из клинических проявлений, показателей АКТГ и активности ренина в плазме. При необходимости проводят корректирующую пластику наружных половых органов.

Принципы заместительной терапии врожденной дисфункции коры надпочечников

Поддерживающая доза глюкокортикоидов при перерасчете на гидрокортизон составляет 10-15 мг/м² поверхности тела в сутки. При выборе препарата следует учитывать возраст пациента.

Пролонгированные аналоги глюкокортикоидов (преднизолон, дек-саметазон), обладая высокой активностью и выраженным АКТГ-супрессивным действием, вместе с тем вызывают и значительное торможение роста, поэтому их использование у детей менее предпочтительно, чем у взрослых. В раннем возрасте более целесообразно применение естественного глюкокортикоида - таблетированно-го гидрокортизона (Кортефа*). Дозу гидрокортизона распределяют поровну на три приема, интервалы между которыми составляют около 8 ч. На фоне стресса (интеркуррентные заболевания, подготовка к хирургическому вмешательству и др.) дозу глюкокортикоидов увеличивают в 2-3 раза. На фоне криза НН применяют гидрокортизон (Солу-Кортеф*), который вводят внутривенно струйно каждые 4-6 ч в дозе 12,5-50,0 мг в зависимости от возраста.

Глава 14. Болезни надпочечников

При сольтеряющем синдроме, как клинически выраженном, так и скрытом, диагностируемом на основании повышения активности ренина в плазме, показана терапия минералокортикоидами. Препарат выбора - флудрокортизон. Дозу минералокортикоидов подбирают по активности ренина в плазме. Как правило, доза флудрокортизона составляет 0,05-0,15 мг/сут (на два приема). Необходимо подчеркнуть, что у детей первых лет жизни абсолютная доза минералокортикоидов приблизительно такая же, как и в более старшем возрасте. При формах ВДКН, в основе которых лежит сочетанное нарушение стероидогенеза в надпочечниках и половых железах, начиная с пубертатного возраста показана заместительная гормональная терапия половыми стероидами с учетом выбранного паспортного пола.

14.4. ГОРМОНАЛЬНО-НЕАКТИВНЫЕ ОПУХОЛИ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Н.В. Латкина

Синонимы

Клинически немые поражения надпочечников, гормонально-неактивные аденомы надпочечников.

Определение

Гормонально-неактивные опухоли надпочечников - образования без клинических признаков гиперсекреции гормонов надпочечников.

Код по МКБ-10

- D35.0. Доброкачественные новообразования надпочечника.

Эпидемиология

Объемные образования надпочечников обнаруживают при аутопсиях у больных, умерших от неэндокринных заболеваний, с частотой до 9%. При выполнении КТ или МРТ брюшной полости и забрюшин-ного пространства инциденталомы диагностируют с частотой 5-13 на 1000 исследований. Среди гормонально-неактивных опухолей надпочечников чаще диагностируют доброкачественные образования. Редко наблюдают рак коры надпочечника. Заболеваемость раком коры надпочечника ежегодно составляет 1 на 600 000 населения. Доля случайно выявленного рака надпочечника составляет до 4% всех инциденталом.

Профилактика

Нет.

Глава 14. Болезни надпочечников

Скрининг

Нет.

Этиология и патогенез

Опухоли надпочечника, как и многие другие опухоли, возникают вследствие генетических дефектов. Однако как генетические мутации, так и процесс дальнейшего развития опухолей до конца не изучены. Данные генетические дефекты могут быть причиной как спорадических опухолей надпочечника, так и опухолей, входящих в состав наследственных синдромов.

Клиническая картина

При гормонально-неактивных образованиях надпочечников клинические проявления заболевания отсутствуют.

Диагностика

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие у пациента АГ и на ее течение.

При оценке вероятности вторичного (метастатического) поражения надпочечников важны данные анамнеза. Наиболее часто в надпочечники метастазируют эпителиальные опухоли легких, молочной железы, почек, несколько реже - кожи, ЩЖ.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании необходимо прицельно обратить внимание на признаки нарушения стероидогенеза в надпочечниках: массу тела пациента, перераспределение подкожно-жировой клетчатки, дистрофические изменения кожного покрова, стрии, наличие АГ (более подробно см. «Кортикостерома», «Первичный гиперальдостеронизм», «Феохромоцитома»).

Лабораторные исследования

Для исключения гиперкортицизма выполняют определение кор-тизола в утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаме-тазона.

Для исключения гиперпродукции минералокортикоидов проводят определение соотношения между уровнем альдостерона и активности ренина в плазме.

Для оценки функциональной активности мозгового слоя надпочечников определяют уровень свободных метанефринов в плазме и/или фракционированных метанефринов в суточной моче.

При наличии отклонений в данных пробах проводят более углубленное обследование пациента, зависящее от предполагаемой патологии.

Глава 14. Болезни надпочечников

Инструментальные исследования

УЗИ надпочечников. В большинстве случаев при УЗИ удается визуализировать опухоль надпочечника диаметром более 1 см, определить ее форму, размеры, экоструктуру. При УЗИ можно отличить кистозное образование от солидного, определить очаги распада в опухоли.

МСКТ органов забрюшинного пространства - основной метод диагностики инциденталом и дальнейшего динамического наблюдения. КТ-семиотика инциденталом надпочечника оценивается с точки зрения определения злокачественного потенциала опухоли. Для доброкачественной аденомы коры надпочечника характерны низкая (менее 10 ЕД НУ) неконтрастная КТ-плотность и снижение КТ-плотности через 10 мин после введения контраста более чем на 50% разности значений плотности в доконтрастную и контрастную фазы.

МРТ органов забрюшинного пространства. Разрешающая способность МРТ при визуализации надпочечников ниже, чем МСКТ. Доброкачественные опухоли надпочечников изоинтенсивны на T2-взвешенных срезах относительно печени.

Сцинтиграфия надпочечников с радионуклидными препаратами проводится при подозрении на субклиническую гиперфункцию образования. Препарат NP-59 (¹³¹I-6β-йодметилнорхолестерол) накапливается в гиперфункционирующей коре надпочечников. При сцин-тиграфии надпочечников с ¹³¹I-метайодобензилгуанидином можно заподозрить

потенциальную гормональную активность опухоли из мозгового слоя даже при нормальных результатах гормональных исследований. В случае гормонпродуцирующих аденом надпочечника специфичность метода составляет почти 100%, чувствительность - около 70-75% и точность - около 90%.

При гормонально-неактивных опухолях надпочечников **пункци-онная биопсия** не дает возможности дифференцировать доброкачественную аденому коры надпочечника от рака, поэтому ее применение ограничено. При исследовании материала, полученного с помощью

Глава 14. Болезни надпочечников

ТАБ, невозможно определить инвазию опухоли в ее капсулу и сосуды, оценить митотическую активность (наиболее важные критерии для установления злокачественности опухолей).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику гормонально-неактивных опухолей надпочечников проводят с гормонально-активными опухолями надпочечников (ФХЦ, альдостеромой, кортикостеромой) и метастатическим поражением надпочечников.

Показания к консультации других специалистов

Консультация хирурга-эндокринолога необходима при любых выявленных образованиях забрюшинного пространства.

Пример формулировки диагноза

Гормонально-неактивное образование правого надпочечника. Объемное образование правого надпочечника, гормонально-неактивное.

Лечение

Цель лечения - удаление опухоли для предотвращения дальнейшего роста образования.

Показания к госпитализации

Необходимость проведения оперативного лечения.

Немедикаментозное лечение

При опухолях менее 3 см и отсутствии гормональных нарушений проводят динамическое наблюдение за новообразованием.

При опухолях размером 3-5 см и отсутствии подозрения на злокачественный характер (определение злокачественного потенциала по данным МСКТ) возможно активное динамическое наблюдение.

Медикаментозное лечение

Не проводят.

Хирургическое лечение

Показания к оперативному лечению гормонально-неактивных опухолей надпочечников:

- высокий или неопределенный злокачественный потенциал по данным МСКТ;
- размер опухоли > 5 см;
- увеличение размеров опухоли и/или изменение ее структуры по данным УЗИ/МСКТ/МРТ при динамическом наблюдении.

Адреналэктомия как при доброкачественном, так и при злокачественном опухолевом поражении надпочечника - сложное, высокотехнологичное оперативное вмешательство. Стандартная адреналэк-

Глава 14. Болезни надпочечников

томия до настоящего времени - основной способ хирургического лечения пациентов с различными как опухолевыми, так и гиперпластическими поражениями надпочечников. В настоящее время лапароскопическая адреналэктомия с опухолью является основным методом лечения образований надпочечников и выполнима при размере образований до 10 см.

Показания к консультации других специалистов

На догоспитальном этапе консультации других специалистов не требуются.

Примерные сроки нетрудоспособности

При стандартно проведенной адреналэктомии продолжительность нетрудоспособности - 1-2 мес. При операциях, выполненных лапароскопическим методом, срок нетрудоспособности значительно сокращается.

Дальнейшее ведение

При опухолях < 3 см выполняют контрольное УЗИ надпочечников, повторную МСКТ/МРТ органов забрюшинного пространства и гормональное исследование 1 раз в 12 мес.

При опухолях размером 3-5 см в первые 1-2 года после диагностики гормонально-неактивных опухолей надпочечников 1 раз в 6 мес выполняют контрольное УЗИ надпочечников, 1 раз в 8-12 мес - МСКТ/МРТ органов забрюшинного пространства и гормональное исследование.

По данным динамического наблюдения делают заключение о необходимости оперативного лечения новообразования надпочечника. При отсутствии отрицательных изменений в течение 2-3 лет увеличивают период между повторными обследованиями до 24-36 мес. При определении гормональных нарушений, увеличении размеров опухоли и/или изменений структуры, указывающих на ее злокачественный характер, необходимо оперативное лечение.

Исключение гормональной активности целесообразно проводить не менее 4 лет после первичного выявления неактивной опухоли.

Прогноз

Отдаленные результаты оперативного лечения доброкачественных гормонально-неактивных опухолей надпочечников благоприятные. Пятилетняя выживаемость при злокачественных опухолях коры надпочечников, леченных любыми способами, колеблется от 25 до 43%. Хирургическое лечение - метод выбора при I-II стадии рака коры надпочечника, при III-IV стадии почти 70% больным необходима дополнительная терапия цитостатиками. При таких злокачественных новообразованиях, как нейробластома и ангиосаркома, прогноз неблагоприятный.

Глава 14. Болезни надпочечников

14.5. КОРТИКОСТЕРОМА

Н.В. Латкина

Синонимы

Синдром Иценко-Кушинга, синдром Кушинга, кортизолпродуци-рующая аденома коры надпочечника.

Определение

Кортикостерома - гормонально-активная опухоль из клеток коры надпочечника (преимущественно пучковой зоны), продуцирующая глюкокортикоиды в избыточном количестве, что приводит к эндогенному гиперкортицизму.

Код по МКБ-10

- E24. Синдром Иценко-Кушинга.

Эпидемиология

Эндогенный гиперкортицизм встречается в 10 случаях на 1 млн населения в возрасте от 20 до 50 лет в год, при этом чаще у женщин, чем у мужчин.

Кортикостерома занимает первое место по частоте встречаемости среди всех гормонально-активных новообразований коркового слоя надпочечников.

Профилактика

Профилактика не разработана.

Скрининг

Скрининг синдрома Кушинга рекомендуется в группах с повышенным риском по этому заболеванию, а именно у пациентов:

- с клиническими проявлениями, характерными для гиперкорти-цизма;
- надпочечниковыми инциденталоматами;
- необычными для их возраста симптомами (например, АГ, остео-пороз и др.);
- наследственными поражениями, которые имеют повышенный риск синдрома Иценко-Кушинга (например, синдром МЭН-1, синдром Карни).

Классификация

По морфофункциональным признакам выделяют:

- светлоклеточные кортикостеромы;
- темноклеточные кортикостеромы;
- смешанноклеточные кортикостеромы;
- гигантоклеточные кортикостеромы.

Этиология

Этиология опухолей надпочечников до конца не выяснена. Вероятными причинами возникновения опухоли коры надпочечника могут быть генетические дефекты на различных уровнях, причем одни и те же мутации могут приводить к формированию опухолей коры надпочечников с различной функциональной активностью и характером роста. Кроме того, в настоящее время известно, что гипер-кортизолемию может вызывать появление на поверхности клеток коры надпочечника одного или нескольких рецепторов, не характерных для данного вида ткани (так называемых эктопированных, или аномальных, рецепторов, например β-адренорецепторов, рецепторов к ЛГ). Связывание эндогенного лиганда с соответствующим эктопи-рованным рецептором приводит к запуску внутриклеточных каскадов стероидогенеза и чрезмерной функциональной активности клеток коры надпочечников, не зависящей от АКТГ. Эктопированные рецепторы запускают и пролиферативные процессы, приводящие к формированию двусторонней крупноузловой гиперплазии надпочечников, аденомы и (редко) карциномы надпочечника. Эктопированные рецепторы обнаруживают примерно в 1/3 случаев кортикостером.

Глава 14. Болезни надпочечников

Патогенез

Симптомы заболевания обусловлены в первую очередь повышенной секрецией опухолевыми клетками кортизола и кортикостерона, иногда это сопровождается избыточной секрецией альдостерона и андрогенов. При этом высокие концентрации кортизола, секретир-уемого опухолью, подавляют синтез эндогенного АКТГ. Хроническая длительная кортизолемия приводит к развитию симптомокомплекса гиперкортицизма (см. «Синдром гиперкортицизма»).

Клиническая картина

См. «Синдром гиперкортицизма».

Диагностика

Анамнез

Наиболее ранние признаки синдрома Иценко-Кушинга – АГ и увеличение массы тела. Другие симптомы гиперкортицизма проявляются на протяжении месяцев и лет (серьезной помощью клиницисту в оценке внешних изменений являются старые фотографии пациента).

Часть симптомов гиперкортицизма уникальна, можно выделить наиболее специфичные: красно-фиолетовые кожные стрии, плетора, мышечная слабость, кожные кровоизлияния без очевидной травмы, необъяснимый обычными причинами остеопороз (необходимо уточнить наличие переломов в анамнезе) (см. «Синдром гиперкор-тицизма».)

Физикальное обследование

При физикальном обследовании наблюдают:

- ожирение туловища с перераспределением подкожно-жировой клетчатки по кушингоидному типу (имеется у 90% больных);
 - матронизм (у 80%);
 - стрии красно-фиолетового цвета на животе, груди и внутренней поверхности бедер (у 65%);
 - гирсутизм (у 65%);
 - гипотрофию мышц конечностей и живота (у 60%);
 - петехии, кровоподтеки (у 40%);
 - АГ (у 85%);
 - гнойничковые или грибковые поражения ногтей пластин и кожи, трофические изменения кожи.
- Гиперпигментация кожного покрова не характерна (см. «Синдром гиперкортицизма»).

Глава 14. Болезни надпочечников

Лабораторные исследования

Для диагностики гиперкортицизма проводят одно из нижеследующих лабораторных исследований:

- ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона;
- определение суточной экскреции свободного кортизола с мочой (два измерения);
- определение кортизола слюны в вечерние часы (два измерения). Для дифференциальной диагностики проводится определение суточного ритма секреции кортизола и АКТГ в плазме крови.

При синдроме Иценко-Кушинга надпочечникового генеза концентрация АКТГ обычно снижена: достоверным считают снижение концентрации АКТГ менее 2 пг/мл при верхней границе нормы 10 пг/мл или менее 10 пг/мл при верхней границе нормы 60 пг/мл. Отсутствие достоверного снижения концентрации АКТГ не исключает наличия кистикостеромы, но требует более детального обследования для подтверждения диагноза.

Инструментальные исследования
УЗИ надпочечников чаще всего применяют как первый метод топической диагностики. Визуализация области надпочечников с помощью УЗИ имеет диагностическое значение только при обнаружении округлого образования в одном из надпочечников. Визуализирующая информативность УЗИ - 60-80%, она зависит от выраженности абдоминального ожирения.
МСКТ/МРТ надпочечников. В больших или гетерогенных опухолях с зонами низкой плотности часто выявляют некрозы и кровоизлияния. Кальцификация опухоли может указывать на рак и требует особого внимания, поскольку помогает выявить местную инвазию или наличие отдаленных метастазов. Чувствительность метода МСКТ составляет 98%. При МРТ отмечают дополнительные преимущества в визуализации забрюшинных структур. Кортикостеромы при МРТ выглядят так же, как и другие опухоли коркового слоя надпочечников, - образования округлой или овальной формы, по интенсивности сигнала соответствующие паренхиме печени. Чувствительность метода составляет 86-98%.

Глава 14. Болезни надпочечников
Сцинтиграфия надпочечников с ¹³¹I-нор-холестерином - один из эффективных методов оценки морфофункциональных изменений в надпочечниках. С помощью этого метода проводят дифференциальную диагностику гиперплазии надпочечников с опухолью (при двустороннем поражении). Обнаружение только одного надпочечника подтверждает диагноз кортикостеромы, так как только при синдроме Иценко-Кушинга надпочечникового генеза обнаруживают атрофию противоположного надпочечника.

Дифференциальная диагностика
Дифференциальную диагностику синдрома Иценко-Кушинга необходимо проводить:
• с болезнью Иценко-Кушинга;
• эктопированным АКТГ-синдромом (см. «Синдром гиперкортицизма»).
Кроме того, проводят дифференциальную диагностику с метаболическим синдромом, для которого также характерны повышение АД, появление стрий, нарушения углеводного обмена, однако при метаболическом синдроме не развиваются миопатия и остеопенический синдром.

Показания к консультации других специалистов
Для определения показаний к оперативному лечению рекомендуется консультация хирурга-эндокринолога.

Примеры формулировки диагноза
• Синдром Иценко-Кушинга. Кортикостерома правого надпочечника. Синдром гиперкортицизма среднетяжелой формы. Симптоматическая АГ. Стероидный диабет, компенсация. Стероидный остеопороз.
• АКТГ-независимый гиперкортицизм тяжелого течения. Кортикостерома правого надпочечника. Симптоматическая АГ. Стероидный диабет. Стероидный остеопороз. Ожирение.

Лечение
Цели лечения
• Ликвидация опухоли.
• Нормализация секреции кортизола, что приводит к регрессу основных клинических симптомов гиперкортицизма.
Показания к госпитализации
Невозможность проведения обследования в амбулаторных условиях из-за тяжелого состояния пациента (выраженная гипокалиемия, АГ, сопутствующие инфекции, психоз, язвенное поражение ЖКТ).

Глава 14. Болезни надпочечников
Проведение оперативного лечения при подтвержденном диагнозе.
Немедикаментозное лечение
Немедикаментозного лечения нет.
Медикаментозное лечение
Медикаментозную терапию применяют в качестве дополнения и подготовки к основному методу лечения - хирургическому в целях снижения секреции кортизола.

Цель предоперационной подготовки при синдроме Иценко-Кушинга - коррекция водно-электролитных расстройств. Проводят лечение сердечной недостаточности и АГ. При наличии диабета больных переводят на инъекции инсулина короткого действия под контролем гликемии.

Хирургическое лечение
Основным и, как правило, единственным методом, используемым при гормонально-активных опухолях коркового слоя надпочечников, остается адреналэктомия.
В целях обеспечения наибольшей безопасности и эффективности хирургического лечения разработано большое количество оперативных доступов (люмботомия, трансторакальный, трансабдоминальный доступы и их комбинация). Новым этапом в развитии хирургии надпочечников стало внедрение эндоскопической техники.

В настоящее время при опухолях размером до 8-10 см применяют лапароскопические операции на надпочечниках, сочетающие преимущества открытых трансабдоминальных доступов с малой травматичностью, что позволило значительно снизить число интра- и послеоперационных осложнений.
Радикальное удаление опухоли вместе с надпочечником без нарушения целостности капсулы обеспечивает выздоровление большинства прооперированных больных.
Все больные в послеоперационном периоде нуждаются в постоянном мониторинговании АД, ЧСС, повторных ЭКГ, контроле за показателями биохимического анализа крови. Учитывая нарушения иммунного статуса, для профилактики гнойных осложнений целесообразно вводить антибиотики широкого спектра действия.

Глава 14. Болезни надпочечников
У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается НН различной степени выраженности и длительности (связано это с атрофией второго надпочечника), что требует назначения в послеоперационном периоде заместительной глюкокортикоидной терапии (гидрокортизоном, преднизолоном).
Схема послеоперационной заместительной терапии
В 1-е сутки внутривенно вводят 25-50 мг гидрокортизона (Солу-Кортефа*), гидрокортизона натрия гемисукцинат каждые 4 ч, на 2-е сутки - по 25-50 мг через каждые 6 ч, на 3-и сутки - каждые 8 ч (внутривенно или внутримышечно) с одновременным назначением 15-20 мг гидрокортизона внутрь. В дальнейшем парентеральное введение глюкокортикоидов прекращают постепенно, с учетом клинической симптоматики, снижают дозу гидрокортизона до его полной отмены (см. «Дальнейшее ведение»).

Показания к консультации других специалистов

Учитывая многообразие клинической картины и вовлечение в патологический процесс различных органов и систем организма, в предоперационном периоде могут потребоваться консультации кардиолога, гинеколога/androлога, уролога, офтальмолога, оториноларинголога.

Примерные сроки нетрудоспособности

Сроки нетрудоспособности зависят от состояния пациента. В активной стадии заболевания пациенты нетрудоспособны. При среднетяже-лом и тяжелом течении гиперкортицизма после оперативного лечения для восстановления трудоспособности может потребоваться от 6 до 12 мес. До полного исчезновения проявлений гиперкортицизма может пройти более длительный период.

Дальнейшее ведение

У всех пациентов после удаления кортикостеромы развивается НН различной степени выраженности и длительности, поэтому в послеоперационном периоде пациенты получают терапию гидрокортизоном. После выписки из стационара в течение нескольких недель или месяцев под контролем самочувствия дозу глюкокортикоидов уменьшают до их полной отмены. Обычно уменьшают дозу гидрокортизона на 2,5-5,0 мг каждые 7-10 дней, однако при появлении клинических признаков НН период между снижениями дозы можно увеличить до 3-4 нед. У части пациентов (5-7%) с длительным анамнезом заболевания потребность в экзогенных глюкокортикоидах может сохраняться всю жизнь, о чем пациент должен быть проинформирован.

Глава 14. Болезни надпочечников

После ликвидации гиперкортицизма пациент нуждается в лечении осложнений заболевания: в течение года или более (в зависимости от состояния пациента) целесообразно проводить лечение остеопороза, поражений ЖКТ и мочевыделительной системы.

Прогноз

Смертность при синдроме Иценко-Кушинга без лечения составляет 50% в течение 5 лет, основная причина смертности - сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), тромботические и инфекционные осложнения.

Исходы лечения пациентов с кортикостеромой, как правило, благоприятные.

14.6. ПЕРВИЧНАЯ НАДПОЧЕЧНИКОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

М.Ю. Юкина, Е.А. Трошина, Н.М. Платонова

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН, или болезнь Аддисона) определяется неспособностью коры надпочечников произвести достаточное количество гормонов (глюко- и минера-локортикоидов), которые участвуют в энергетическом и водно-солевом гомеостазе, в обеспечении жизнедеятельности организма в целом. Пациенты с первичной НН подвержены риску опасного для жизни состояния - острому гипокортицизму (острая НН, надпочечниковый или аддисонический криз), когда уровень кортизола не соответствует увеличенной потребности в нем. Симптомы НН и аддисонического криза представлены в табл. 14.5.

Таблица 14.5. Клинические проявления надпочечниковой недостаточности и аддисонического криза

Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
Надпочечниковая недостаточность		
1. Усталость, слабость. 2. Снижение массы тела. 3. Постуральное головокружение. 4. Анорексия, абдоминальный дискомфорт. 5. Тяга к соленому. 6. Депрессия, чувство тревоги	1. Гиперпигментация складок кожи, слизистых оболочек, рубцовых изменений, сосков, особенно кожного покрова, подвергшегося инсоляции. 2. Гипотония с посту-ральным выраженным снижением. 3. Иногда отсутствие лобкового и подмышечного оволосения у женщин. 4. Лихорадка	1. Гипонатриемия. 2. Гиперкалиемия. 3. Иногда гипогликемия. 4. Гиперкальциемия. 5. Лимфоцитоз. 6. Эозинофилия. 7. Анемия
Аддисонический криз		
1. Выраженная слабость. 2. Синкопальные состояния. 3. Боли в животе, тошнота, рвота, острый живот. 4. Боли в спине. 5. Спутанность сознания, сопор	1. Выраженная гипотензия. 2. Болезненная пальпация живота/напряженность мышц передней брюшной стенки. 3. Спутанность сознания, делирий	1. Гипонатриемия. 2. Гиперкалиемия. 3. Гипогликемия. 4. Гиперкальциемия. 5. Лимфоцитоз. 6. Эозинофилия. 7. Анемия

Вследствие преобладания неспецифических симптомов в течение нескольких месяцев или лет болезнь нередко диагностируется только на этапе острого аддисонического криза. Именно поэтому необходимо обследование всех пациентов с необъяснимыми другой патологией симптомами, подозрительными относительно наличия первичной НН. Первичная НН - это относительно редкое заболевание с распространенностью приблизительно 100-140 случаев на 1 млн населения и заболеваемостью 4 на 1 млн в год. Наиболее распространенная причина первичной НН (более 90%) - аутоиммунная, далее следуют инфекционные заболевания, адrenaлэктомия, опухоли и др. (табл. 14.6). Также причиной первичной НН могут быть различные генетические заболевания, которые в большинстве случаев диагностируются в раннем детском возрасте. Основная причина первичной НН у детей - это ВДКН (около 80%).

Глава 14. Болезни надпочечников

Таблица 14.6. Причины первичной надпочечниковой недостаточности

Причина	Особенности
Аутоиммунная	
Изолированный тип	Без других аутоиммунных нарушений
АПГС, тип 1	Кандидоз, гипопаратиреоз
АПГС, тип 2	Аутоиммунное заболевание ЩЖ, диабет 1-го типа

Повреждение ткани надпочечника	
Инфекции	Туберкулез, ВИЧ-инфекция, кандидоз, ги-стоплазмоз, ЦМВ, сифилис, африканский трипаносомоз
Метастазы	Рак легких, средостения, толстой кишки, лимфома, меланома
Кровоизлияние в надпочечники	На фоне сепсиса, антикоагулянтного синдрома (системной красной волчанки), приема антикоагулянтов
Двусторонняя адреналэктомия	СИК (контралатеральная атрофия надпочечника), двусторонняя ФХЦ
Инфильтративные заболевания	Гемохроматоз, амилоидоз
ВДКН	
Дефицит 21-гидроксилазы	Наиболее распространенный вариант, сопровождается гиперандрогенией
Дефицит 11 β-гидроксилазы	Сопровождается гиперандрогенией, гипертензией
Дефицит 3β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа	Нарушение половой дифференцировки у мальчиков, гиперандрогения у девочек
P450-дефицит (мутация CYP11A1)	Пол XY

Оконгание табл. 14.6	
Причина	Особенности
P450-дефицит оксидоредуктазы	Нарушение половой дифференцировки, скелетные мальформации
Врожденная липоидная гиперплазия надпочечников (мутация StAR)	Пол XY
Врожденная гипоплазия надпочечников	
Мутация NROB1	X-связанная
Делеция Xp21	Миодистрофия Дюшенна
Мутация SF-1	Пол XY
IMAGe-синдром	Задержка внутриутробного развития, метафизальная дисплазия, врожденная гипоплазия надпочечников, гермафродитизм
Врожденная нечувствительность к АКТГ	
Тип 1	Рецептор к АКТГ, рецептор к меланокорти-ну 2 (ген MC2R)
Тип 2	MRAP
Семейный дефицит глюкокортико-идов	MCM4, NNT, TXNRD2
Синдром трех A (Allgrove's syndrome)	Ахалазия, болезнь Аддисона, алакрия (AAAS)
Медикаментозная	
Ферментные ингибиторы	Митотан, кетоконазол, метирапон* ⁰ , этоми-дат, аминоглутетимид
Активаторы метаболизма кортизола	Левотироксин натрия
Ингибиторы CTLA-4	Гиперактивация аутоиммунитета
Другие метаболические нарушения	
Адренолейкодистрофия	Нейродегенеративное заболевание с преимущественным поражением белого вещества ЦНС, коры надпочечников и яичек; характеризуется избыточным накоплением предельных длинноцепочечных жирных кислот; X-сцепленный рецессивный тип наследования мутации ABCD1
Митохондриальные болезни (редко)	Множественные аномалии развития
Болезнь Волмана	Дислипидемия, заболевание печени

Примечания: АПГС - аутоиммунный полигландулярный синдром; ЦМВ - цитомегаловирус; CTLA-4 - цитотоксический, связанный с Т-лимфоцитом белок 4; CYP - цитохром P; IMAGe - intrauterine growth restriction, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenital, genital abnormalities.

Лабораторная диагностика

Первичная НН диагностируется, если при заборе крови с 6 до 10 ч утра уровень кортизола не превышает 140 нмоль/л (5 мкг/дл) в комбинации с плазменной концентрацией АКТГ, повышенной более чем в 2 раза относительно верхнего предела референтного значения, и подтверждается низкой концентрацией кортизола при проведении стимуляционной пробы. Доказано, что наибольшей чувствительностью и специфичностью в диагностике первичной НН обладает проба со стимуляцией синтетическим АКТГ (1-24АКТГ), поэтому она предпочтительна у всех пациентов, у которых подозревается первичная НН, если позволяет состояние пациента и имеются возможности для ее проведения.

Стимуляционный тест с АКТГ в настоящее время расценивается как «золотой стандарт» в диагностике первичной НН: 1-24АКТГ длительного действия вводят внутримышечно в 21-22 ч в количестве 0,25-1,0 мл (250-1000 мкг) и на 2-й день в 8-9 ч определяется уровень кортизола в плазме. Указанная модификация теста должна рассматриваться лишь как практический выход из положения, при котором отсутствует 1-24АКТГ короткого действия, поскольку приведенный протокол теста не является общепринятым.

При отсутствии 1-24АКТГ возможно применение инсулинотоле-рантного теста: ИКД вводится внутривенно в дозе 0,1-0,15 ЕД/кг, забор крови проводится при гликемии менее 2,2 ммоль/л в сочетании с гипогликемической симптоматикой. Пиковый уровень кор-тизола в ходе тестов менее 500 нмоль/л (18 мкг/дл) указывает на НН. Проба с 1-24АКТГ безопасна и противопоказаний не имеет. Инсулинотолерантный тест противопоказан пациентам в тяжелом и среднетяжелом состоянии, так как может быть спровоцирован аддисо-нический криз, а также пожилым пациентам, пациентам с эпилепсией, сердечно-сосудистой и другой тяжелой патологией. Результат тестов несущественно зависит от времени

суток, соответственно, может быть проведен без временных ограничений.

Глава 14. Болезни надпочечников

Для исключения минералокортикоидной недостаточности показано единовременное исследование альдостерона и ренина. Это имеет важное значение, особенно в начале заболевания, когда минералокортикоидный дефицит может быть первым и еще единственным признаком заболевания. Таким образом, повышенный уровень ренина в комбинации с низконормальным или сниженным серологическим уровнем альдостерона является подозрительным относительно первичной НН. Забор крови проводится в утренние часы. В некоторых случаях, например, при семейном глюкокор-тикоидном дефиците или у пациентов с мягкими мутациями при ВДКН, на фоне первичной НН минералокортикоидного дефицита не наблюдается.

Таким образом, лабораторная диагностика первичной НН может ограничиваться только стимуляционными пробами, но измерение плазменного АКТГ необходимо у всех пациентов при первичном обследовании до проведения любых тестов. У больных в тяжелом состоянии с симптомами НН или аддисонического криза предварительно проводят только забор крови (АКТГ, кортизол, альдостерон, ренин, электролиты и др.) и затем незамедлительно начинают лечение, не дожидаясь результатов анализов. Подтверждающее тестирование может быть выполнено после лечения, на фоне временной отмены терапии, когда состояние пациента уже стабилизировано.

Уровень дегидроэпиандростерона-сульфата при первичной НН также снижен и может дополнительно исследоваться для диагностики первичной НН. Однако в связи с тем что уровень данного метаболита нередко снижен и у здоровых, особенно у лиц старшего возраста, изолированное исследование этого показателя нецелесообразно.

Когда первичная НН подтверждена на лабораторном этапе, у всех пациентов с первичной НН необходимо определить этиологию заболевания (рис. 14.1). Аутоиммунная деструкция коры надпочечников подтверждается анализом крови на антитела к 21-гидроксилазе, а ВДКн - анализом крови на 17-гидроксипрогестерон (17-ОН-прогестерон). У мужчин с отсутствием антител к 21-гидроксилазе исследуют длинноцепочечные жирные кислоты для исключения адренолейкодистрофии. Если все предыдущее

Глава 14. Болезни надпочечников



Рис. 14.1. Алгоритм диагностики первичной надпочечниковой недостаточности. АТ-21ОН-антитела к 21-гидроксилазе исключено, необходимо выполнить КТ надпочечников для определения инфильтративного или метастатического процесса в надпочечниках. Приблизительно у 10% НН генетически детерминирована. Для исключения моногенных заболеваний необходимо рассмотрение вопроса о генетическом исследовании. Клиническая картина и семейный анамнез помогут предположить определенные генетические синдромы (см. табл. 14.6).

Лечение

При отсутствии постоянной заместительной терапии НН является смертельно опасным заболеванием. Именно поэтому всем пациентам показана **терапия глюкокортикоидами**.

Серьезные фармакокинетические сравнительные исследования при НН проводились только для гидрокортизона и кортизона. Глюкокортикоиды секретируются в пульсирующем и циркадном ритме, с самым высоким пиком утром и самым низким около полуночи. У взрослых секреция кортизола зависит от возраста и состава тела и в среднем составляет 5-8 мг/м² в сутки, которая эквивалентна 15-25 мг/сут гидрокортизона или 20-35 мг/сут кортизона для пероральных форм препаратов. Вследствие короткого плазменного периода полураспада, особенно гидрокортизона, чтобы приблизиться к физиологическим условиям, рекомендуется многократный прием препарата, но в то же время менее частое дозирование может ассоциироваться с лучшей комплаентностью пациентов. Таким образом, для лечения первичной НН предпочтителен **гидрокортизон (15-25 мг/сут)** или **кортизон (20-35 мг/сут)** внутрь в два или три приема в сутки: самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при двукратном режиме либо в полдень и днем (около 16 ч) при трехкратном режиме. В отдельных случаях возможно увеличение частоты приема и дозы препарата.

Глава 14. Болезни надпочечников

В тех случаях, когда у пациента нет улучшения с точки зрения качества жизни и работоспособности или пациенту тяжело придерживаться многократного режима дозирования, как альтернатива гидрокортизону возможно назначение **преднизолона (3-5 мг/сут)** внутрь 1 или 2 раза в день. Более высокие дозы преднизолона могут приводить к метаболическим нарушениям, таким как увеличение массы тела, нарушение углеводного и липидного обмена.

Использование **дексаметазона** для лечения первичной НН нежелательно в связи с высоким риском передозировки. Контроль за адекватностью заместительной терапии проводится по клиническим признакам: изменению массы тела и АД, наличию/ отсутствию слабости и симптомам гиперкортицизма.

Гормональное исследование в динамике нецелесообразно, но может проводиться в исключительных случаях, например, когда подозревается синдром мальабсорбции; чтобы адекватно подобрать дозу глюкокортикоида, исследуют уровень кортизола. Измерение АКТГ для контроля за терапией нецелесообразно, так как уровень АКТГ может повышаться и при адекватном лечении. Минералокортикоиды жизненно необходимы для того, чтобы поддерживать водно-электролитный баланс и, соответственно, контролировать АД. Именно поэтому всем пациентам с подтвержденным дефицитом альдостерона показана минералокортикоидная терапия - **флудрокортизоном (стартовая доза - 50-100 мкг)**, потребление соли не ограничивается. Синтетический минералокортикоид обычно назначают однократно утром, так как уровень эндогенного альдостерона в норме в это время является самым высоким. Доза флудрокортизона зависит от потребления/потери жидкости и электролитов. При чрезмерном потоотделении, например, в условиях жаркого климата, может потребоваться временное увеличение дозы на 50-100% или увеличение потребления соли. На фоне терапии преднизолоном может потребоваться доза флудрокортизона больше, чем на фоне лечения гидрокортизоном и тем более на фоне лечения дексаметазоном.

Глава 14. Болезни надпочечников
Адекватность заместительной минералокортикоидной терапии оценивается по клиническим признакам (тяга к соленому, ортостатическая гипотензия, отеки, АГ) и электролитам крови. Хорошее общее самочувствие, нормальный уровень электролитов и АД, отсутствие ортостатической гипотензии - это признаки адекватной компенсации минералокортикоидной недостаточности. Кроме того, в сложных случаях маркером компенсации может являться концентрация плазменной активности ренина в верхнем референтном диапазоне или немного выше. Необходимо учитывать, что лакрица и грейп-фрутовый сок усиливают минералокортикоидный эффект гидрокортизона, а некоторые противоэpileптические средства усиливают метаболизм флудрокортизона, в связи с чем дозу препарата нужно корректировать.

АГ может свидетельствовать о передозировке флудрокортизоном, в связи с чем дозу препарата следует уменьшить. Если АД остается повышенным, необходимо назначить гипотензивную терапию, а лечение флудрокортизоном продолжить. Первичная НН может сочетаться с эссенциальной АГ. В таких случаях назначают гипотензивные препараты, преимущественно купирующие вазоконстрикторный эффект ангиотензина II: блокаторы рецептора ангиотензина II или блокаторы ангиотензинпревращающего фермента. Препараты второго ряда - дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Мочегонные препараты назначают в исключительных случаях, а блокаторы минералокортикоидных рецепторов противопоказаны пациентам с первичной НН.

Беременность и первичная надпочечниковая недостаточность
Беременные с первичной НН должны наблюдаться у эндокринолога не реже чем 1 раз в триместр для исключения клинических симптомов неадекватной терапии (например, изменение массы тела, наличие усталости, ортостатической гипотензии и гипергликемии).

Глава 14. Болезни надпочечников
Во время нормальной беременности, начиная с I триместра, уровень кортизола постепенно увеличивается в 2-3 раза вследствие повышения уровня КСГ. С 22-й недели беременности также начинает значительно увеличиваться уровень свободного кортизола. Уровень кортизола возвращается к исходному сразу после родов. Именно поэтому у всех беременных с первичной НН необходимо рассмотреть вопрос о повышении дозы гидрокортизона, особенно в III триместре. Обычно рекомендуется увеличение дозы гидрокортизона на 20-40% с 22-24-й недели. При беременности предпочтительно назначение гидрокортизона, дексаметазон противопоказан, так как он не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой 2-го типа и может поступать через плаценту к плоду. В родах показано назначение стрессовой дозы гидрокортизона, как при хирургических вмешательствах. В начале активных родов внутривенно болюсно вводят 100 мг гидрокортизона и далее непрерывно через систему вводят 200 мг гидрокортизона в течение 24 ч. После родов дозу гидрокортизона постепенно снижают до повседневной.

Острая надпочечниковая недостаточность
Все пациенты с первичной НН подвержены риску опасного для жизни состояния - аддисонического криза, когда уровень кортизола не соответствует увеличенной потребности в нем. Известно, что частота надпочечниковых кризов составляет приблизительно 7-8 случаев на 100 пациенто-лет. Недостаточное повышение дозы глюкокортикоидов при аддисоническом кризе может закончиться летальным исходом. Именно поэтому **при подозрении на аддисонический криз** незамедлительно парентерально вводят 100 мг гидрокортизона, проводят гидратацию, далее в первые сутки парентерально вводят 200 мг гидрокортизона (непрерывно через систему или разделенные на инъекции каждые 6 ч).

Глава 14. Болезни надпочечников
Более чем в половине случаев причиной кризов являются инфекции, чаще ЖКТ. Сопутствующая терапия, которая влияет на концентрацию кортизола, также может вызвать криз, например, инициирование заместительной терапии левотироксином натрия вследствие увеличения метаболизма кортизола или на фоне терапии препаратами, активирующими фермент цитохром P3A4 и увеличивающими клиренс кортизола (например, карбамазепин). Назначение дексаметазона как глюкокортикоидного компонента заместительной терапии без минералокортикоида также может вызвать надпочечниковый криз, так как дексаметазон не имеет минералокортикоидной активности. Среднее время от проявления первых симптомов до явного надпочечникового криза - 1 сут.

Терапию аддисонического криза предпочтительно проводить гидрокортизоном. В качестве альтернативы возможно назначение преднизолона и в исключительных случаях дексаметазона.

Для **профилактики** аддисонического криза необходима адекватная коррекция дозы глюкокортикоидов в зависимости от тяжести интеркуррентного заболевания и степени стресса (табл. 14.7) Возврат к прежней дозе должен быть постепенным. Минералокортикоидная терапия не требуется, если суточная доза гидрокортизона превышает 50 мг.

Таблица 14.7. Тактика лечения первичной надпочечниковой недостаточности в определенных ситуациях

Условие Действие	
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при температуре 38 °С, в 3 раза - при температуре 39 °С и выше до нормализации (обычно 2-3 дня); повышенное употребление электролитсодержащих жидкостей

Гастроэнтерит или травма (прием оральных форм невозможен)	Гидрокортизон в дозе 100 мг внутримышечно
Хирургическое лечение (несложное)	Гидрокортизон в дозе 25-75 мг/24 ч обычно 1-2 дня; например, 25 мг до вмешательства и 25 мг после вмешательства
Большое хирургическое вмешательство с общим наркозом, травма, роды или болезнь, которая требует интенсивной терапии	Гидрокортизон в дозе 100 мг внутривенно болюсно, далее непрерывное введение 200 мг/24 ч (или по 50 мг каждые 6 ч внутривенно или внутримышечно); непрерывное введение жидкостей (5% декстрозы и 0,2 или 0,45% раствора натрия хлорида)
Аддисонический криз	Введение изотонического солевого раствора 1000 мл в течение первого часа или 5% декстрозы в изотоническом солевом растворе, далее непрерывное внутривенное введение изотонического солевого раствора при необходимости. Гидрокортизон в дозе 100 мг внутривенно болюсно, далее непрерывное введение 200 мг/24 ч; на следующий день - 100 мг/24 ч. Контроль гемодинамики

У пациентов с первичной НН летальность выше общепопуляци-онной, и основной причиной смерти больных является аддисониче-ский криз. Именно поэтому крайне необходимо обучение пациентов распознаванию признаков неадекватной заместительной терапии, самостоятельной коррекции лечения в стрессовых ситуациях и при интеркуррентных заболеваниях, самостоятельному парентеральному введению глюкокортикоидов. Необходимо неоднократное обучение пациентов в ходе амбулаторных посещений врача.

Глава 14. Болезни надпочечников

Все пациенты должны иметь глюкокортикоиды в инъекционной форме для использования в urgentных ситуациях и идентификацион- ную карточку (браслет, кулон) с указанием заболевания и необходимости введения глюкокортикоидов. Также желательно, чтобы у пациентов с собой была краткая инструкция по лечению аддисонического криза, так как зачастую не все врачи других специальностей знакомы с этой патологией и могут правильно назначить лечение.

Наблюдение

Повышенный риск других аутоиммунных нарушений диктует необходимость тщательного наблюдения в этом направлении. Пациенты с **аутоиммунным генезом заболевания** должны ежегодно обследоваться на наличие другой аутоиммунной патологии: заболевания ЩЖ, СД, гипогонадизма, целиакии, аутоиммунного гастрита и дефицита витамина В₁₂. Особенно часто выявляются аутоиммунные заболевания ЩЖ: приблизительно у половины женщин и у 25% мужчин с первичной НН. Диабет 1-го типа выявляется у 10-15% пациентов. Соответственно, необходимо ежегодно мониторировать уровень ТТГ, свободного Т₄ и гликированного гемоглобина в анализе крови. Преждевременная овариальная недостаточность выявляется приблизительно у 8% женщин. Вследствие аутоиммунного гастрита часто диагностируется дефицит витамина В₁₂, поэтому дополнительно проводится ежегодный мониторинг уровня витамина В₁₂. Поскольку распространенность целиакии при первичной НН составляет приблизительно 5%, необходимо исследовать антитела к тканевой транс-глутаминазе и уровень общего IgA, даже если симптомы отсутствуют.

Цель лечения и наблюдения пациентов с первичной НН состоит в том, чтобы у пациента было хорошее самочувствие, он мог вести максимально приближенный к обычному образ жизни, вести свою обычную профессиональную деятельность. Регулярные осмотры позволяют провести оценку физического состояния, особенно относительно передозировки или недостаточности заместительной терапии. Любой острый эпизод НН должен быть тщательно обсужден. Все пациенты с первичной НН должны наблюдаться эндокринологом не реже 1 раза в год для оценки адекватности заместительной терапии.

Глава 14. Болезни надпочечников

14.7. ФЕОХРОМОЦИТОМА

Д.Г. Бельцевиг

Феохромоцитома/параганглиома (ФХЦ/ПГ) - это опухоль, развивающаяся в хромаффинной ткани мозгового слоя надпочечника или симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). ПГ также могут развиваться в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа вдоль языкоглоточ-ного и блуждающего нервов, они не продуцируют катехоламины.

Распространенность ФХЦ/ПГ среди пациентов с гипертензией состав- ляет 0,2-0,6%. По меньшей мере у трети пациентов с ФХЦ/ПГ причиной заболевания является наследственная мутация. У пациентов с наследственным синдромом, ассоциированным с ФХЦ/ПГ, феноти-пическая пенетрантность опухоли составляет 50% случаев, которая отличается мультифокальным ростом и более ранним возрастом манифестации, чем у пациентов со спорадической ФХЦ.

Известно, что ФХЦ/ПГ в большинстве случаев вырабатывает в больших количествах катехоламины, и отсутствие лечения может привести к сердечно-сосудистым и церебральным катастрофам, вплоть до смертельного исхода. Со временем увеличивающаяся в размерах опухоль может вызвать компрессионный синдром. Выявление ФХЦ/ПГ в рамках наследственных синдромов может быть поводом для своевременной диагностики и лечения других членов семьи про-банда. Распространенность злокачественной ФХЦ составляет 5-8%. Злокачественность ФХЦ определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромаффинной ткани. При мутациях в гене , кодирующем субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (SDH-B), ФХЦ/ПГ имеет злокачественный характер более чем в 40% наблюдений.

Показаниями к диагностике ФХЦ являются:

- симптомы ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмального типа (АГ, тахикардия, головная боль, профузная потливость);
- Глава 14. Болезни надпочечников
- инциденталом надпочечника (независимо от наличия АГ);
- симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (антагонисты допамина, опиоиды, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, глюкокортикоиды и т.д.) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);
- отягощенный семейный анамнез;

- наличие ФХЦ/ПГ в анамнезе у пациента;
- наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ.

Лабораторная диагностика

В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендуется определение свободных метанефринов в плазме или фракционированных метанефринов в суточной моче.

Lenders и соавт. впервые подтвердили преимущество исследования свободных метанефринов в плазме для диагностики ФХЦ/ПГ. Диагностическая специфичность была схожа с другими тестами, однако чувствительность значительно выше. При наследственной ФХЦ/ ПГ также отмечена очень высокая чувствительность – 97%, в то время как при использовании старых тестов она составила лишь 47-74%. В итоговом отчете этого исследования, проведенного на 800 пациентах, установлено, что преимущество определения метанефринов в плазме неоспоримо даже по сравнению с комбинацией нескольких старых тестов. Высокая точность метода исследования свободных метанефринов в плазме в настоящее время подтверждена 15 независимыми исследованиями.

Всем пациентам с положительным результатом тестирования необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ.

Несмотря на высокую чувствительность лабораторной диагностики, специфичность методов определения фракционированных мета-нефринов заставляет желать лучшего; положительные результаты не всегда подразумевают наличие опухоли. Однако выявление троекратного повышения либо нормметанефрина, либо метанефрина обладает высокой специфичностью и не требует подтверждающих тестов.

Глава 14. Болезни надпочечников

Значимой проблемой интерпретации положительного результата теста являются невысокие показатели метанефринов, в которые попадают и четверть пациентов с ФХЦ/ПГ и в гораздо большей степени пациенты без опухоли или с опухолью надпочечника иного происхождения. Тестами с более высокой специфичностью являются КТ и сцинтиграфия с МИБГ. Так, в качестве верифицирующего теста по отношению к серой зоне метанефринов предлагается оценка нативной плотности тканевого компонента опухоли надпочечника при КТ. При показателях менее 10 HU вероятность ФХЦ крайне мала, отрицательная прогностическая ценность низкой нативной плотности опухоли приближена к абсолютным значениям. На основании исследований ставится под сомнение необходимость исследования метанефринов у нормотензивных пациентов с низкой плотностью инциденталомы надпочечников.

Топическая диагностика

Топическая диагностика ФХЦ/ПГ рекомендуется только при наличии лабораторных данных о диагностически значимом повышении метанефринов.

Методом выбора в топической диагностике ФХЦ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза является КТ, обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ.

МРТ показана пациентам при ПГ головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки.

Сцинтиграфия с ¹²³I- или ¹¹¹I-МИБГ показана при подозрении на метастатическое поражение, внемозжечковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ, при перспективе терапевтического использования ¹³¹IМИБГ.

ПЭТ с флуорезоксиглюкозой [18F] в сочетании с КТ обладает большей чувствительностью при метастатической ФХЦ/ПГ по сравнению со сцинтиграфией с ¹²³IМИБГ.

Глава 14. Болезни надпочечников

Генетическое тестирование

Всем пациентам с ФХЦ/ПГ показано рассмотрение вопроса о генетическом исследовании. Генетический поиск должен основываться на

конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза. Пациентам с внемозжечковой ПГ первично необходимо исключить весь спектр SDH-х-мутаций, при метастатическом поражении – мутацию SDHB.

С 1990 г. были открыты 14 генов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ: NF1, RET, VHL, SDHD, SDHC, SDHB, EGLN1/PHD2, KIF1β, SDH5/SDHAF2, IDH1, TMEM127, SDHA, MAX и HIF2α. Роль мутации EGLN1/PHD2, KIF1β и IDH1 как основная причина наследственной ФХЦ/ПГ не была подтверждена в других исследованиях. Мутация в HIF2α, отмеченная у некоторых пациентов, также требует подтверждения.

Существует несколько причин необходимости генетического тестирования у всех пациентов с ФХЦ/ПГ:

- 1) более трети всех пациентов с ФХЦ/ПГ имеют наследственные мутации;
- 2) более чем у 40% пациентов с мутацией SDHB выявляется злокачественная ФХЦ/ПГ;
- 3) диагностирование наследственного синдрома у пробанда – залог своевременной диагностики и лечения других членов семьи;
- 4) возможность использования предимплантационной и прена-тальной диагностики.

Лечение

Предоперационное ведение

Всем пациентам с подозрением на ФХЦ/ПГ показана предоперационная подготовка α-адреноблокаторами.

Исключением являются пациенты с гормонально-неактивными опухолями головы и шеи.

Имеются ретроспективные данные, поддерживающие применение в первую очередь α-адреноблокаторов для снижения риска периопе-рационных осложнений. Исследования подтвердили, что применение α₁-адреноблокаторов связано с более низкими предоперационным диастолическим АД и интраоперационной ЧСС, лучшим исходом послеоперационного периода и меньшим количеством побочных эффектов, таких как реактивная тахикардия и плохо управляемая постоянная послеоперационная гипотония. Блокаторы кальциевых каналов чаще всего применяются в качестве дополнительного препарата для дальнейшего улучшения контроля за АД у пациентов, которым уже были назначены α-адреноблокаторы.

Глава 14. Болезни надпочечников

β-Адреноблокаторы назначают предоперационно при тахикардии и только после предварительного применения α-адреноблокаторов. Применение β-адреноблокаторов без предварительного использования α-адреноблокаторов может привести к состоянию неуправляемой гемодинамики.

α-Метил-паратирозин (метирозин*⁹) подавляет синтез катехолами-нов и может быть применен в комбинации с α-адреноблокаторами на небольшой период времени перед операцией.

Предоперационная подготовка α-адреноблокаторами и по показаниям β-адреноблокаторами проводится до достижения критериев ее эффективности, которые включают нормализацию уровня АД, достижение целевой ЧСС, ликвидацию гиповолемического синдрома, индуцированного избытком катехоламинов.

Согласно ретроспективным данным, включение в рацион диеты с высоким содержанием натрия через несколько дней после начала приема α-адреноблокаторов предотвращает снижение объема циркулирующей крови, развитие ортостатической гипотензии перед операцией и снижает риск значительной артериальной гипотензии после удаления опухоли. Внутривенное введение физиологического раствора (1-2 л) также эффективно, особенно вечером накануне операции. Доказано, что применение только α-адреноблокаторов предотвращает потерю объема крови у 60% пациентов. Необходимо с осторожностью назначать водную нагрузку пациентам с сердечной и почечной недостаточностью. Контроль за гиповолемическим синдромом осуществляют посредством измерения центрального венозного давления, ультразвуковой оценки размера нижней полой вены и величиной ее уменьшения на вдохе, а также по клиническим признакам (ортостатическая проба).

Оперативное лечение

Пациентам с надпочечниковой ФХЦ необходимо проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненадпочечниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах исключительно для неинвазивных ПГ малого размера.

Глава 14. Болезни надпочечников

В целях предотвращения хронической НН при наследственной двусторонней ФХЦ/ПГ возможно проведение с одной из сторон частичной адреналэктомии (предпочтительнее слева). Пациенту должны быть разъяснены негативные аспекты этой тактики (высокая вероятность местного рецидива и повторной операции в условиях рубцового процесса). Развитие НН встречается реже при резекции небольших опухолей, расположенных ближе к периферии надпочечника и относительно далеко от надпочечниковой вены. В большинстве случаев при неповрежденной центральной вене 1/3 одного надпочечника достаточно, чтобы сохранить функцию коры.

Лечение злокачественной феохромоцитомы

Для постановки диагноза злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо наличие метастатического поражения паренхиматозных органов или костей.

Большая вероятность злокачественного течения заболевания рассматривается при мутации SDHB и преимущественном допаминовом типе секреции.

При злокачественной ФХЦ/ПГ симптомы гормональной гиперпродукции должны быть купированы блокаторами адренергических рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α-метилпаратирозином*⁹).

Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ ПГ необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии, при костных метастазах – дистанционной лучевой терапии.

В течение 5 лет после операции по поводу ФХЦ выживают обычно более 95% больных, а частота рецидивов не достигает 10%.

Стандартная химиотерапия дает неутешительные результаты. В большинстве режимов используются препараты для лечения нейро-бластомы.

Дистанционная лучевая терапия опухолей из хромоаффинных клеток до последнего времени считалась неэффективной, исключение составляют костные метастазы.

Все более многочисленными становятся сообщения об успешном лечении метастазов ФХЦ с помощью ¹³¹I-МЙБГ. Количество наблюдений с регрессированием размеров опухоли и увеличением продолжительности жизни достигает 2/3 пролеченных больных.

Глава 14. Болезни надпочечников

Экспрессия соматостатиновых рецепторов в хромоаффинных опухолях - уникальная возможность целевого назначения радионуклидов, связанных с аналогами соматостатина. При ФХЦ/ПГ экспрессия соматостатиновых рецепторов отмечена в 80% наблюдений. Многообещающими являются сообщения о возможности применения при распространенных злокачественных формах ФХЦ радиотаргет-ной терапии с радиоизотопами ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate и ⁹⁰Y-DOTA-octreotate (полный и частичный ответ достигается в 35% наблюдений, стабилизация опухолевого роста - в 75%).

Наблюдение

Больным с ФХЦ показаны ежегодное лабораторное исследование для исключения рецидива и метастазирования ФХЦ/ПГ, курация сопутствующих заболеваний в рамках выявленных наследственных синдромов. Для констатации успешного удаления опухоли лабораторное исследование должно быть выполнено после восстановительного периода (через 2-4 нед после операции). Учитывая отсутствие надежных морфологических и иммуногистохимических признаков злокачественной ФХЦ до этапа метастазирования, за исключением ФХЦ/ПГ при мутации SDHB, целесообразно ежегодное лабораторное исследование всех пациентов.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

15.1. СИНДРОМ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИИ И ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

Н.Г. Мокрышева

Определение

Синдром гиперкальциемии - повышение свободного кальция в крови, сопровождающееся характерными клиническими проявлениями. В большинстве случаев гиперкальциемия развивается в рамках первичного гиперпаратиреоза (ПГПТ).

ПГПТ - эндокринное заболевание, характеризующееся избыточной секрецией паратиреоидного гормона (ПТГ) при верхненормальном или повышенном уровне кальция крови вследствие первичной патологии околощитовидных желез (ОЩЖ).

Коды по МКБ-10

- E83.5.0. Гиперкальциемия.
- E21.0. Первичный гиперпаратиреоз.

Эпидемиология

ПГПТ занимает 3-е место по распространенности среди эндокринных заболеваний после СД и патологии ЩЖ. ПГПТ наблюдается у 1% популяции и в 2% случаев среди лиц старше 50 лет. Соотношение мужчин и женщин - 1:3. Ежегодная заболеваемость варьирует от 0,4 до 18,8 на 10 000 человек.

Классификация

В зависимости от степени выраженности клинических симптомов различают нормокальциемическую, мягкую и манифестную формы (рис. 15.1).

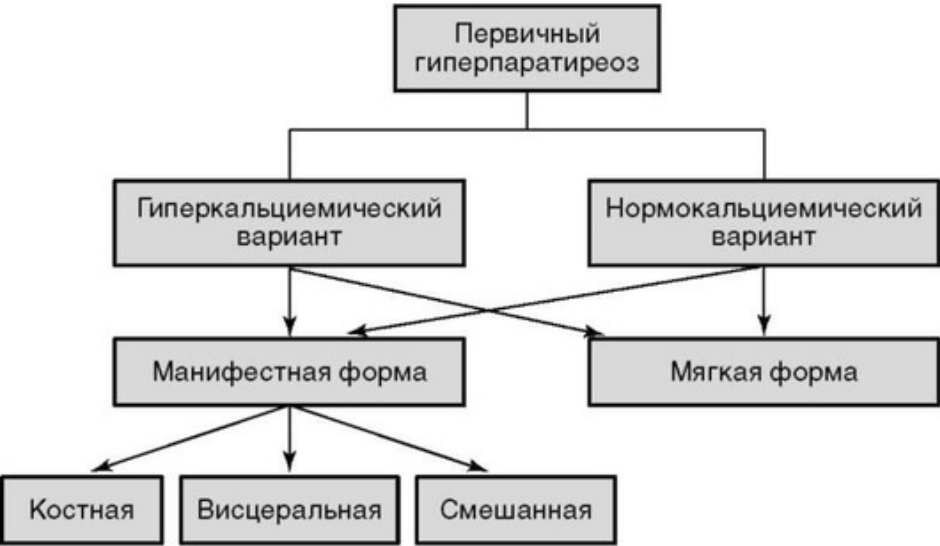


Рис. 15.1. Классификация первичного гиперпаратиреоза

Нормокальциемический вариант первичного гиперпаратиреоза

Нормальный уровень общего и ионизированного кальция за весь период наблюдения при повышенном уровне ПТГ (минимум двукратное определение в интервале 3-6 мес) после исключения гипокальци-урии.

Мягкая форма

Характеризуется отсутствием клинических проявлений и умеренным повышением концентрации кальция в крови [уровень общего кальция не более чем на 1 мг/дл (0,25 ммоль/л) выше верхней границы нормы] и ПТГ.

Манифестная форма

Характеризуется яркой клинической картиной костных и/или висцеральных нарушений. В зависимости от спектра поражения различных систем и органов выделяют следующие формы:

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

- костную (остеопороз, гиперпаратиреоидная остеодистрофия);
- висцеральную (поражение почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы);
- смешанную (сочетание костной и висцеральных форм).

Этиология и патогенез

В подавляющем большинстве случаев причиной гиперкальциемии является ПГПТ. Другие возможные причины гиперкальциемии представлены в табл. 15.1.

ПГПТ в 80-85% случаев обусловлен солитарной аденомой ОЩЖ, в 10-15% случаев - гиперплазией нескольких/всех ОЩЖ, в 1-5% - раком ОЩЖ. В 90-95% случаев ПГПТ является спорадическим, около 5% случаев ПГПТ составляют наследственные формы.

Таблица 15.1. Причины гиперкальциемии

I. ПТГ-зависимая гиперкальциемия	
1. ПГПТ	В результате избыточной секреции ПТГ опухолью ОЩЖ
2. Третичный гиперпаратиреоз (ТГПТ)	Повышение кальция и ПТГ в результате автономного избыточного выделения ПТГ у пациентов, находящихся на гемодиализе или после аллотран-сплантации почки
3. Семейная гипокальциу-рическая гиперкальциемия (ФНН)	Гипокальциурическая гиперкальциемия, вызванная дефектом кальциевых рецепторов в почках и ОЩЖ
4. Ассоциированная с приемом препаратов лития	Гиперкальциемия как следствие повышения порога чувствительности ОЩЖ к кальцию
II. ПТГ-независимая гиперкальциемия	
1. Неоплазии. Паранеопластическая секреция паратгормон-по-добного пептида (ПГПП). Заболевания, ассоциированные с локальным остеоллизисом (включая метастазы)	Гиперкальциемия вследствие стимуляции ПТГПП рецепторов к ПТГ. Развиваются вследствие непосредственной деструкции костной ткани опухолевыми клетками
2. Избыточное воздействие витамина D. Передозировка препаратами витамина D. Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез и др.)	Высокий риск развития гиперкальциемии при уровне 25(ОН) витамина D более 150 нг/мл. Гиперкальциемия в результате избыточной секреции кальцитриола в гранулемах
3. Синдром Вильямса	Генетическое заболевание, в рамках которого, помимо нарушения в развитии, умственной отсталости, пороков сердца, наблюдается гиперкальциемия
4. Тиреотоксикоз	Гиперкальциемия вследствие прямого резорбтивно-го действия тиреоидных гормонов на костную ткань
5. Надпочечниковая недостаточность	Гиперкальциемия вследствие гемоконцентрации и повышения уровня альбумина
6. ХПН с адинамической костной болезнью	Гиперкальциемия вследствие сниженного костного обмена
Окончание табл. 15.1	
7. Иммобилизация	Гиперкальциемия вследствие резко увеличенной резорбции костной ткани

8. Метафизарная хондро-дисплазия Янсена	Редкое заболевание, обусловленное нарушением энхондрального костеобразования
9. Интоксикация витамином А	Точный механизм не полностью понят, но, вероятнее всего, витамин А оказывает прямое воздействие на кость, возможно, путем регуляции остеокластов метаболитами ретинола
10. Синдром Барнетта	Развитие гиперкальциемии вследствие избыточного употребления больших доз препаратов кальция одновременно с абсорбируемыми щелочами при молочно-щелочном синдроме
11. Интоксикация тиазид-ными диуретиками	Гиперкальциемия вследствие увеличения реабсорб-ции кальция в дистальных канальцах нефрона

Клиническая картина

ПГПТ может сопровождаться нарушениями опорно-двигательного аппарата, патологией почек, ЖКТ, сердечно-сосудистой системы и нейрокогнитивными расстройствами (табл. 15.2).

Диагностика

Жалобы

Наиболее распространенные жалобы при ПГПТ представлены в табл. 15.2.

Таблица 15.2. Основные клинические синдромы и симптомы первичного гиперпаратиреоза в российской популяции

Синдром	Распространенность, %	Проявления
Нарушения опорно-двигательного аппарата	91	<ul style="list-style-type: none">• Боли в костях.• Деформации скелета.• Патологические переломы.• Снижение роста более чем на 4 см.• Нарушение походки
Миопатия	46	<ul style="list-style-type: none">• Мышечная слабость.• Атрофия мышц
Нефропатия	60	<ul style="list-style-type: none">• Нефролитиаз.• Снижение СКФ.• Инсипидарный синдром
Нейропатия	75	<ul style="list-style-type: none">• Общая слабость.• Судороги.• Депрессии.• Психотические состояния

Окончание табл. 15.2

Синдром	Распространенность, %	Проявления
Гастропатия	22	<ul style="list-style-type: none">• Язвенные поражения верхних отделов ЖКТ.• Задержка стула.• Анорексия
Кардиопатия	61	<ul style="list-style-type: none">• АГ.• Аритмии.• Гипертрофия миокарда левого желудочка

Физикальное обследование

При осмотре следует обратить внимание на деформации скелета.

Лабораторная диагностика

Диагноз ПГПТ основывается только на данных лабораторного исследования.

Оценка кальциемии требует корректировки кальция на уровень альбумина в крови. Формулы для расчета скорректированного кальция следующие.

- Общий кальций в плазме (с поправкой) (ммоль/л) = измеренный уровень кальция в плазме (ммоль/л) + 0,02 × [40 - измеренный уровень альбумина в плазме (г/л)].
- Коэффициент пересчета: кальций (мг/дл) × 0,25 - кальций (ммоль/л).

Дифференциальная диагностика

При сочетании повышения уровня ПТГ, нормокальциемии и нор-мокальциурии в целях дифференциальной диагностики между ПГПТ и ВГПТ показано проведение функциональных проб (табл. 15.3).

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Таблица 15.3. Функциональные пробы для дифференциальной диагностики

Препарат	Доза	Интерпретация результатов
Нативные метаболиты витамина D (колекальциферол)	В целях повышения уровня 25(OH)D более 30 нг/мл - по 50 тыс. МЕ в неделю или по 25 тыс. МЕ 2 раза в неделю в течение 8 нед	Подтверждение ПГПТ: развитие гиперкальциемии и отсутствие снижения уровня ПТГ. Исключение ПГПТ: сниже-
Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол)	По 1 мкг/сут в течение 5-7 дней. При отсутствии	ние/нормализация уровня ПТГ

Окончание табл. 15.3

Препарат	Доза	Интерпретация результатов
	гиперкальциемии/ гиперкальциурии и отсутствии нормализации уровня ПТГ возможно продолжение пробы до 1 мес	

Тиазидные диуретики (гидрохлороти-азид)	По 25 мг 2 раза в сутки в течение 2 нед. Определение ПТГ на 14-й день	Подтверждение ПГПТ: повышение уровня ПТГ. Исключение ПГПТ: снижение/нормализация уровня ПТГ
---	--	--

Также необходимо провести исключение сочетания ПТГ-независимой гиперкальциемии и ВГПТ.

Инструментальная диагностика

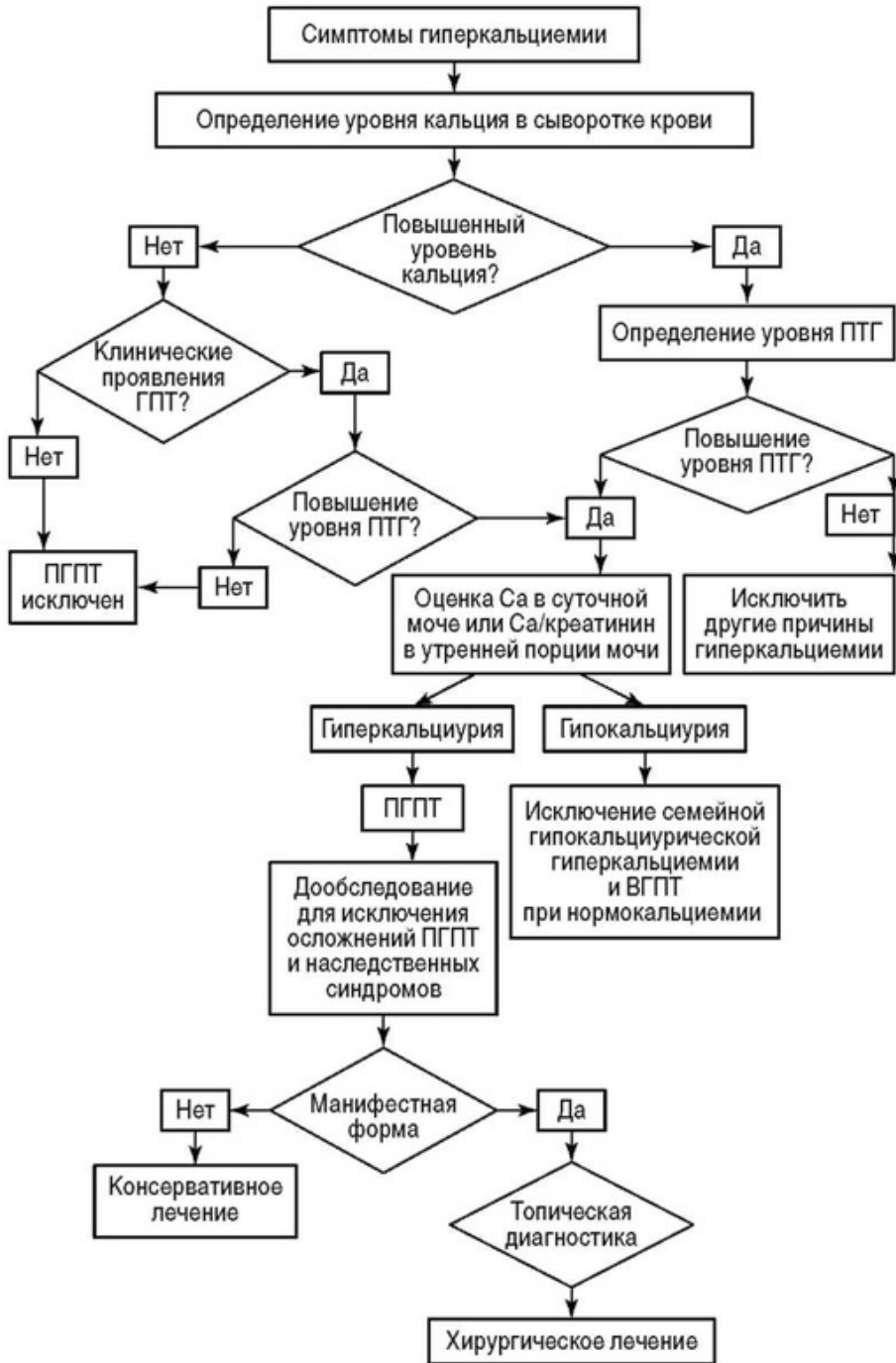
УЗИ ОЩЖ рекомендуется в качестве первого этапа визуализации опухоли при ПГПТ.
В случае отсутствия четкой визуализации образования ОЩЖ показаны сцинтиграфия ОЩЖ с технетрилом, КТ шеи и средостения с контрастным усилением.
Применение ПЭТ рекомендуется в отдельных случаях у пациентов с персистенцией заболевания или с рецидивом ПГПТ при отсутствии визуализации ОЩЖ с помощью других методов.
В сложных случаях для дифференциальной диагностики между узловыми образованиями ЩЖ и ОЩЖ возможно использование метода смыва ПТГ с пункционной иглы.
ТАБ ОЩЖ с последующим цитологическим исследованием, арте-риография и селективный венозный забор крови с исследованием уровня ПТГ не рекомендуются к использованию в рутинной практике.

Алгоритм диагностики
Алгоритм диагностики ПГПТ представлен на рис. 15.2.

Лечение

Хирургическое лечение
Абсолютными показаниями к хирургическому лечению ПГПТ являются:

- возраст менее 50 лет;
- концентрация общего кальция в сыворотке крови, более чем на 0,25 ммоль/л превышающая норму;
- снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
- эрозивные или язвенные поражения верхних отделов ЖКТ;



- Рис. 15.2.** Алгоритм диагностики первичного гиперпаратиреоза
- висцеральные проявления ПГПТ;
 - суточная экскреция кальция более 400 мг (10 ммоль) в сутки;
 - снижение МПК менее -2,5 SD по Т-критерию;
 - низкотравматичные переломы в анамнезе и/или переломы тел позвонков.

Консервативное ведение

Консервативное ведение пациентов с манифестной формой ПГПТ может проводиться в следующих случаях:

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

- при отсутствии визуализации ОЩЖ и отказе пациента от поисковой операции;
- при рецидиве или нерадикально проведенном оперативном лечении и отказе пациента от повторной операции;
- при наличии противопоказаний к хирургическому лечению (тяжелые сопутствующие заболевания).

Антирезорбтивные препараты для лечения остеопороза вследствие ПГПТ (табл. 15.4).

Таблица 15.4. Препараты для снижения резорбции костной ткани у больных первичным гиперпаратиреозом

Препарат	Стандартная доза и режимы применения при остеопорозе*
Алендроновая кислота	Внутрь натошак по 70 мг 1 раз в неделю
Ибандроновая кислота	Внутривенно по 3 мг 1 раз в 3 мес или внутрь по 150 мг 1 раз в месяц
Золедроновая кислота	Внутривенно капельно по 5 мг 1 раз в 12 мес
Деносумаб	Подкожно по 60 мг 1 раз в 6 мес

* При наличии показаний к заместительной гормональной терапии по схеме под контролем маркеров костных метаболитов.

Кальцимиметики

Механизм действия: аллостерический модулятор CaSR, повышает чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию. Начальная доза препарата составляет 30 мг/сут с последующим титрованием каждые 2-4 нед до достижения целевого уровня кальция.

Наследственные формы первичного гиперпаратиреоза

Наследственные формы ПГПТ следует заподозрить при наличии одного или нескольких нижеперечисленных признаков.

- Наличие родственника первой линии родства с ПГПТ.
- Возраст пациента менее 40 лет.
- Множественное поражение ОЩЖ.
- Рецидив ПГПТ после исходно радикально выполненной парати-реоидэктомии.
- Рак ОЩЖ.
- Наличие данных о сопутствующих заболеваниях, характерных для конкретного наследственного синдрома.

Лабораторно-инструментальные методы исследования, необходимые для диагностики синдрома МЭН-1, должны быть направлены на поиск аденомы гипофиза и энтеропанкреатических опухолей, а также опухолей надпочечников. Для диагностики синдрома МЭН-2А - на исключение медуллярного РЩЖ, ФХЦ. Для диагностики синдрома гиперпаратиреоза с опухолью челюсти (НРТ-Ј) - на исключение рака ОЩЖ, оссифицирующих фибром нижней/верхней челюсти, поли-кистоза почек, опухолей почек и матки. Диагноз МЭН-4 может быть заподозрен у пациентов с фенотипом МЭН-1 при отсутствии мутаций в гене MEN1.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Хирургическое лечение ПГПТ в рамках МЭН может включать как удаление визуально увеличенной (-ых) ОЩЖ, субтотальную ПТЭ, так и тотальную ПТЭ с аутотрансплантацией неизменной ткани или трансплантацией донорской ткани ОЩЖ.

Гиперкальциемический криз

Состояние, характеризующееся внезапным развитием лихорадки, судорог, тошноты, боли в мышцах и суставах, острой боли в животе, неукротимой рвоты, спутанности сознания, ступора, комы (в 40% случаев). В 57-60% случаев заканчивается летально. Гиперкальциемический криз при ПГПТ является показанием к экстренной паратиреоидэктомии. Для уменьшения риска общей анестезии начинают с консервативных мероприятий по снижению уровня кальция.

1. Изотонический раствор натрия хлорида 300-500 мл/ч (2-6 л/ сут ежедневно 1-3 дня) до полного возмещения дефицита жидкости и восстановления диуреза.
2. Фуросемид (Lasix) по 10-40 мг по необходимости (диурез не менее 200-300 мл/ч).
3. Деносумаб по 60 мг подкожно или бисфосфонаты: золедроновая кислота (Акласта* 5 мг, Зомета* 4 мг) однократно внутривенно капельно 15 мин, ибандроновая кислота 3 мг/3 мл внутривенно.
4. Кальцимиметики: цинакальцет (Мимпара*) по 90-180 мг/сут внутрь ежедневно.
5. Кальцитонин (лососе) по 4-8 ЕД/кг каждые 6 ч в течение 24 ч.

15.2. СИНДРОМ ГИПОКАЛЬЦИЕМИИ

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

Определение

Синдром гипокальциемии - клинико-лабораторный синдром, развивающийся из-за уменьшения концентрации кальция в сыворотке крови ниже минимально допустимого значения.

Этиология и классификация

Гипокальциемия, которая развивается вследствие первичного поражения ОЩЖ, сопровождается снижением уровня ПТГ - гипопарати-реозом. В других случаях гипокальциемия может наблюдаться при нормальном или повышенном ПТГ, то есть развивается на фоне ВГПТ или псевдогипопаратиреоза. Основные причины гипокальциемии, обусловленные гипопаратиреозом различной этиологии, ВГПТ и псев-догипопаратиреозом, суммированы в табл. 15.5.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Известные мутации и генетические синдромы, связанные с патологией ОЩЖ, сведены в табл. 15.6.

Таблица 15.5. Этиология гипокальциемии

Гипопаратиреоз (гипокальциемия и низкий уровень ПТГ)	ВГПТ (гипокальциемия и высокий уровень ПТГ)
1. Повреждение ОЩЖ. Хирургическое вмешательство.	1. Резистентность к ПТГ, псевдогипопара-тиреоз. Псевдогипопаратиреоз типа 1а. Наследование по материнской линии мутации GNAS,

Аутоиммунное поражение (изолированное, АПС 1-го типа). Радиоактивное облучение шеи. Поражение ОЩЖ вследствие метастазов или системных заболеваний. 2. Снижение функции ОЩЖ. Неонатальная гипокальциемия из-за гиперкальциемии матери. Мутации кальцийчувствительных рецепторов (семейная гипокальци-емическая гиперкальциурия). Снижение уровня магния. Дефекты гена ПТГ (изолированный гипопаратиреоз мутации в ПТГ, GCMB, CaSR). 3. Агенезия ОЩЖ. Синдром ди Джорджи (спорадическая мутация в хромосоме 22q11 - развитие ОЩЖ и тимуса) - глухота, гипопаратиреоз, дисплазия почек. Синдромы Кенни-Каффи и Саньяд-Сакати: гипопаратиреоз, низкорослость и отсроченное развитие. Дефекты в митохондральных дезоксирибонуклеиновых кислотах (MELAS-синдром, MTPDS, синдром Кернса-Сейра)	сочетается с резистентностью к другим гормонам (ТТГ, ФСГ, ЛГ, гормону роста). Наследственная остеодистрофия Олбрайта (низкорослость, круглое лицо, ожирение, умственная отсталость в 50% случаев). Псевдогипопаратиреоз типа b (резистентность только к ПТГ, иногда остеодистрофия) Псевдогипопаратиреоз типа 1с (вариант типа 1а с резистентностью к другим гормонам, Gs-a-активность). Летальная хондродиспла-зия (мутация в ПТГ/ПТГч рецепторе). Псевдопсевдогипопаратиреоз (наследственная по отцовской линии GNAS-мутация. Наследственная остеодистрофия Олбрайта с нормальными лабораторными показателями). 2. Дефицит витамина D. 3. Гиперфосфатемия (почечная недостаточность, массивное разрушение опухоли, острый рабдомиолиз). 4. Острый панкреатит. 5. Синдром голодных костей. 6. Токсический шок. 7. Острые тяжелые заболевания. 8. Бисфосфонаты, деносумаб, если нет достаточного потребления витамина D и кальция или у пациентов с ХПН. 9. Другие препараты (кетоконазол, галлия нитрат, противосудорожные средства, цисплатин)
---	--

Таблица 15.6. Наследственные синдромы и известные мутации, связанные с генетической патологией околощитовидных желез

Заболевание	Тип наследования	Ген, продукт экспрессии	Локус хромосомы
Изолированный гипо-паратиреоз	Аутосомно-доминантный. Аутосомно-рецессивный X-связанный, рецессивный	ПТГ GCMB SOX3	11p15 11p15, 6p23-24 Xq26-27
Гипокальциемиче-ская гиперкальци-урия	Аутосомно-доминантный	CaSR	3q21.1
Гипопаратиреоз, ассоциированный с синдромами			
Ди Джорджи	Аутосомно-рецессивный	TDX1	22q11.12/10p
HDR		GATA3	10p13-14
Кенни-Каффи и Саньяд-Сакати		TBCE	1q-43-44
Нефропатия, глухота Неврогенная глухота без ренальной дис-плазии	Аутосомно-доминантный	?	?
Псевдогипопаратире-оз типа 1a Псевдогипопаратире-оз типа 1b	Аутосомно-доминантный	GNAS1, экзоны 1-13 делеции	20q13.3

Клиническая картина
Бессимптомное течение - при содержании общего кальция в сыворотке крови 2,0-2,2 ммоль/л. Референтное значение показателя - 2,25-2,75 ммоль/л, в ряде лабораторий - 2,15-2,6 ммоль/л.
Наличие симптомов - при более низких значениях общего кальция в сыворотке крови.

- Судорожные сокращения мышц различных групп: ларингоспазм, бронхоспазм, фибриллярные подергивания, тонические судороги.
- Вегетативные нарушения: жар, озноб, головокружение, боли в области сердца, сердцебиение.
- ЖКТ: дисфагия, рвота, диарея или запоры.
- Трофические нарушения: катаракта, дефекты эмали зубов, ломкость ногтей, нарушение роста волос, раннее поседение.
- Изменения психики: неврозы, снижение памяти, бессонница, депрессия, повышенная нервно-мышечная возбудимость.

Лабораторные исследования

- Для подтверждения гипокальциемии необходимо определение содержания:
◊ общего кальция в сыворотке крови (2 раза);

О ионизированного кальция в плазме - определяется при атипичных симптомах гипокальциемии, у пациентов с гипоальбу-минурией, ацидозом или алкалозом.

- Если недоступно прямое измерение содержания ионизированного кальция, определяют содержание альбумина в крови и рассчитывают содержание общего кальция в зависимости от его уровня. Концентрация общего кальция снижается на 0,2 ммоль/л при снижении концентрации альбумина на 10 г/л. Так, если у пациента содержание альбумина ниже нормы на 20 г/л, то измеренный общий кальций будет ниже на 0,4 ммоль/л. При содержании общего кальция 2,0 ммоль/л скорректированная на альбумин истинная концентрация кальция составит 2,4 ммоль/л, что укладывается в нормальные значения. Серьезная почечная недостаточность, острый панкреатит, билиарный цирроз, синдром клеточного лизиса могут быть самостоятельной причиной гипокальциемии. Во всех остальных случаях патологию необходимо выявлять в нарушениях взаимодействия ПТГ и D-гормона.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

 - Для уточнения причин гипокальциемии (тесты выполняются выборочно, в зависимости от анамнеза пациента, данных осмотра):

- ◇ биохимический анализ крови: определение концентрации кре-атинина, билирубина, фосфора, активности амилазы, АСТ, АЛТ, концентрации магния в сыворотке;
 - ◇ определение концентрации ПТГ;
 - ◇ исследование содержания витамина D и в некоторых случаях кальцитриола [1,25(OH)₂D₃].
 - Определение содержания магния в сыворотке крови (гипомагни-емия может вызывать гипокальциемию, индуцируя устойчивость к ПТГ или его дефицит. Снижение уровня магния чаще наблюдается у пациентов с мальабсорбцией или алкоголизмом, а также каналцевыми нарушениями.
- Интерпретация некоторых результатов лабораторных исследований**
- Фосфор.
 - ◇ Гипофосфатемия указывает либо на избыточную секрецию ПТГ, которая связана с ВГПТ на фоне гипокальциемии (как правило, дефицит потребления витамина D или нарушения его метаболизма), либо на низкое потребление фосфата с пищей, что бывает крайне редко.
 - ◇ Гиперфосфатемия и гипокальциемия при отсутствии ХПН и признаков тканевого распада указывают на гипопаратиреоз или псевдогипопаратиреоз.
 - Паратгормон.
 - ◇ Концентрация может быть высокой, нормальной или пониженной при гипомагниемии.
 - ◇ Снижение концентрации у большинства пациентов с гипопаратиреозом.
 - ◇ Увеличение концентрации при псевдогипопаратиреозе или патологии метаболизма витамина D.
 - ◇ Нормальная концентрация ПТГ часто определяется у пациентов с аутосомно-доминантной гипокальциемией и при редкой патологии, характеризующейся мутацией гена кальций-чувствительного рецептора (семейной гипокальциурической гиперкальциемией).
 - Витамин D.
 - ◇ Низкий уровень витамина D у пациентов с гипокальциемией и гипофосфатемией указывает, что потребление витамина D или его абсорбция и выработка в коже снижены. Другие причины: противосудорожная терапия (фенитоин), наследственные болезни или нефротический синдром (теряется с мочой вита-мин-связывающий белок).
- Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
- ◇ Комбинация нормального или повышенного уровня кальци-диола со сниженной концентрацией кальцитриола указывает на ХПН или витамин D-резистентный рахит типа 1 (дефицит почечной 1α-гидроксилазы).
 - ◇ Уровень кальцитриола низкий у пациентов с гипопаратиреозом.
 - ◇ Наследственный витамин D₃ резистентный рахит типа 2 связан с дефектом в рецепторе витамина D и может быть заподозрен, если уровень кальцитриола в крови высокий.

Лечение, в том числе неотложные мероприятия

Неотложные мероприятия требуются при остро развившейся и выраженной гипокальциемии, когда уровень общего кальция ниже 1,9 ммоль/л (7,6 мг%).

Проявления выраженной гипокальциемии - острые симптомы нервно-мышечной возбудимости: парестезии, судороги, эпилепти-формные приступы, остановка дыхания, ларингоспазм, бронхоспазм.

Лечение острой гипокальциемии.

- Внутривенное медленное (в течение 5 мин) введение 30-50 мл 10% раствора кальция глюконата. В менее экстренных состояниях кальция глюконат вводят внутривенно капельно в 50 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида. Вливание можно повторить при отсутствии положительной динамики в состоянии пациента или сохранении низкого уровня кальция в течение 30 мин.
 - При сохраняющейся гипокальциемии внутривенно капельно вводят 100 мл 10% раствора кальция глюконата в 1000 мл 0,9% раствора натрия хлорида. Начинают инфузию со скоростью 50 мл/ч, затем титруют для поддержания уровня кальция в крови в нормальных пределах. В среднем вводят за 4-6 ч 15 мг/кг массы тела элементарного кальция, увеличивая уровень кальция в крови на 0,5-0,75 ммоль/л. Если гипокальциемия сохраняется, назначают внутрь витамин D. В острой ситуации предпочтительны активные метаболиты или их аналоги, так как они обладают более
- Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
- быстрым действием. Доза альфакальцидиола или кальцитриола составляет 0,5-3,0 мкг/сут.
- У части пациентов с гипокальциемией может снизиться уровень магния в крови. Его надо скорректировать до того, как нормализуется уровень кальция. При гипомагниемии вводят внутривенно струйно за 10-20 мин 2 г сульфата магния, потом - капельно 1 г в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида за 1 ч. Восполнение дефицита магния продолжают до достижения его уровня в крови более 0,4 ммоль/л. Если гипокальциемия была связана с потерей магния, то восстановление уровня кальция происходит в промежутке от нескольких минут до часа после нормализации уровня магния в крови.

Медикаментозное лечение

Пациенты с гипопаратиреозом нуждаются в длительной терапии солями кальция и препаратами витамина D. Потребление солей кальция с пищей и добавками должно быть эквивалентно 1500-2000 мг элементарного кальция. Обязательно использование препаратов витамина D в следующих среднесуточных дозах:

- альфакальцидол - 1,0-3,0 мкг;
- кальцитриол - 0,5-2,0 мкг;
- колекальциферол (витамин D₃) - 10-50 тыс. МЕ/нед.

В случае первичной патологии ОЩЖ и резистентности к проводимому лечению препаратами витамина D и кальция возможно применение истинной заместительной терапии ПТГ. Рекомбинантный ПТГ 1-84 зарегистрирован в США для лечения гипопаратиреоза у пациентов с недостаточной компенсацией гипокальциемии и общего состояния при применении препаратов витамина D и кальция. В России рекомбинантный ПТГ 1-84 пока не зарегистрирован, доступен только фрагмент молекулы - ПТГ 1-34, который применяют для лечения остеопороза. Пациентам с болезнями почек и значительным снижением СКФ назначают активные метаболиты витамина D (кальцитриол, альфа-кальцидол), поскольку у таких пациентов нарушено превращение кальцидиола [25(OH)³] в кальцитриол [1,25(OH)₂D₃].

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

У пациентов с тяжелой патологией печени применяют кальцитриол.

Лечение пациентов с витамин D -резистентными рахитами проводят кальцитриолом или альфакальцидолом в дозах,

превышающих стандартные в 2-3³ раза (до 6-7 мкг).
Лечение гипокальциемии, вызванной дефицитом магния, требует применения магния сульфата в сочетании с витамином D и солями кальция. Симптомы дефицита магния могут перекрывать и потенцировать признаки гипокальциемии. Лечение симптоматической гипомagneмией необходимо начинать с внутривенного введения магния сульфата. Хронический дефицит магния или его бессимптомные формы восполняют назначением солей магния внутрь.

15.3. СИНДРОМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗА

Н.Г. Мокрышева

Определение

Синдром гиперпаратиреоза - клинический синдром, развивающийся на фоне избыточной продукции паратгормона (ПТГ), характеризующийся полиорганными нарушениями различной степени выраженности. Гиперпродукция ПТГ может быть как результатом первичного поражения ОЩЖ (см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпаратиреоз»), так и вторичной их стимуляции при нарушениях фосфорно-кальциевого обмена различного генеза.

Коды по МКБ-10

- E21. Гиперпаратиреоз и другие нарушения паращитовидной (околощитовидной) железы.
- ◊ E21.0. Первичный гиперпаратиреоз.
- ◊ E21.1. Вторичный гиперпаратиреоз, не классифицированный в других рубриках.
- ◊ E21.2. Другие формы гиперпаратиреоза.
- ◊ E21.3. Гиперпаратиреоз неуточненный.
- ◊ N25.0. Почечная остеодистрофия.

Эпидемиология

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) составляет 1-2% случаев в популяции. **Вторичный гиперпаратиреоз** (ВГПТ) на фоне недостатка кальция составляет от 2 до 70% в зависимости от расы, широты проживания, пищевого и социального поведения и т.п. До 60% пациентов на заместительной почечной терапии имеют риск развития

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
ВГПТ.

Профилактика

Для профилактики гиперпаратиреоза на государственном уровне необходим скрининг кальциемии. Группу риска наличия гиперпаратиреоза составляют пациенты с гипо- и гиперкальциемией, при уровне 25(ОН)D менее 30 нг/мл, гипо- и гиперфосфатемией, метаболическими заболеваниями скелета.

Исследование уровня ПТГ необходимо проводить:

- при длительных болях в костях;
- остеопорозе;
- малотравматичных переломах;
- рецидивирующей мочекаменной болезни;
- ХБП различной степени выраженности;
- частом рецидивировании язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- инсипидарном синдроме;
- длительных психоневрологических расстройствах;
- необоснованных аритмиях, гипертрофии миокарда левого желудочка без АГ;
- выявлении кальцификации паренхиматозных органов, мягких тканей.

Классификация

С точки зрения **патогенеза** различают:

- ПГПТ;
- ВГПТ;
- ТГПТ.

ПГПТ - см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпара-тиреоз».

ВГПТ - компенсаторное повышение продукции ПТГ в ответ на гипокальциемию различного генеза.

ТГПТ - развитие автономной гиперпродукции ПТГ с формированием аденомы на фоне длительной гиперплазии ОЩЖ при ВГПТ.

Диагностика

Клиническая картина

Описание клинической картины ПГПТ - см. «Синдром гиперкаль-циемии и первичный гиперпаратиреоз».

Поражение опорно-двигательного аппарата

На фоне ХБП выраженность ВГПТ коррелирует с длительностью почечной недостаточности, а тяжесть костных нарушений - с длительностью заместительной почечной терапии и выраженностью гиперпаратиреоза. Фиброзный остеит развивается на фоне выраженного гиперпаратиреоза в результате резкого повышения активности остеокластов и остеобластов. За счет фиброза костного мозга усугубляется анемия, обусловленная нарушением синтеза эритропоэтина при ХПН. Адинамическая остеодистрофия характеризуется неадекватно низким уровнем костного метаболизма, отсутствием накопления неминерализованного остеоида, повышенным риском переломов и развивается при недостаточном уровне ПТГ (в большинстве случаев в результате ятрогенного подавления гиперпродукции ПТГ, на фоне СД). Необходимо соблюдать рекомендации по поддержанию целевых значений уровня ПТГ в зависимости от СКФ СКD-MBD (табл. 15.7).

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Таблица 15.7. Целевые значения уровня паратиреоидного гормона на фоне хронической болезни почек в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (Российское диализное общество, 2016)

Стадия ХБП	СКФ	Целевой уровень ПТГ
III	30-59 мл/мин/1,73 м ²	70-110 пг/мл (7,7-12,1 пмоль/л)
IV	15-29 мл/мин/1,73 м ²	70-130 пг/мл (7,7-14,4 пмоль/л)
V	Менее 15. Диализ	130-300 пг/мл (14,4-30,0 пмоль/л)

Кальцифилаксия. При сочетании гиперфосфатемии и гиперкаль-циемии на фоне ВГПТ у пациентов на диализе при ХБП наблюдается отложение солей кальция в мягких тканях.

Кальциноз сердечно-сосудистой системы (артериосклероз и атеросклероз с отложением оксипатита) является наиболее опасным осложнением ВГПТ на фоне ХБП и приводит к значительному повышению летальности.

Физикальное обследование
У пациентов с ВГПТ вследствие ХБП отмечаются вялость, боли в суставах, бледность кожного покрова (с серым оттенком). При значительной выраженности гиперили гипокальциемии отмечают характерные признаки этих состояний (см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпаратиреоз», «Синдром гипокальциемии»).

Лабораторные исследования
Методы диагностики ПГПТ - см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпаратиреоз».

Пациенты с ВГПТ на фоне ХПН нуждаются в постоянном контроле функции почек. С учетом патогенетических механизмов для ХБП характерны гиперфосфатемия и гипокальциемия, которые необходимо компенсировать, доведя эти показатели до целевых значений. Оценка адекватности состояния фосфорно-кальциевого обмена и риска осложнений при ВГПТ на фоне ХБП проводится по фосфор-но-кальциевому произведению (Са×Р), уровень которого не должен составлять более 4,5 ммоль/л.

Для ВГПТ на фоне патологии ЖКТ характерны нормоили гипо-кальциемия, гипокальциурия, нормофосфатемия или гипофосфатемия. Наиболее распространенной причиной ВГПТ является дефицит витамина D.

Инструментальные исследования
Топическая диагностика - см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпаратиреоз».

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Дифференциальная диагностика
В зависимости от наличия гипо-, нормоили гиперкальциемии гиперпаратиреоз необходимо дифференцировать от злокачественных новообразований, остеолитических метастазов злокачественных опухолей, псевдогиперпаратиреоза при эктопической секреции ПТГ опухолью, гематологических злокачественных процессов (миеломной болезни, лимфомы, лейкоза, лимфогранулематоза), болезни Педжета, остеомалации, гиперпаратиреоза вследствие дефицита витамина D, гипокальциемии, ХБП, мальабсорбции и др.

Лечение
Цели лечения гиперпаратиреоза - нормализация уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена, ликвидация симптомов гиперпаратиреоза, предотвращение прогрессирования костно-висцеральных нарушений.

Подробности лечения ПГПТ - см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпаратиреоз».

ВГПТ на фоне алиментарной недостаточности или дефицита витамина D и кальция компенсируется приемом препаратов нативной формы витамина D (колекальциферол):

- 7000 МЕ (14 капель) в сутки внутрь в течение 8 нед;
- 50 тыс. МЕ внутрь в неделю (в 1-2 приема) в течение 8 нед;
- 150-200 тыс. МЕ (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц.

Далее прием нативной формы витамина D необходимо перевести в поддерживающий - колекальциферол по 15 тыс. МЕ в неделю. Контроль за уровнем ПТГ и кальция в сыворотке крови и моче проводят через 1 мес.

Прием препаратов витамина D должен сопровождаться потреблением достаточного количества кальция (1000-1500 мг/сут) с продуктами питания (такими как молочные продукты, бобовые, рыба, сардины, орехи, кунжут, зеленые овощи и т.п.) либо в виде медикаментозных средств.

При нарушении метаболизма витамина D (при тяжелой гипокальциемии, нарушенном всасывании, остеомалации, ХБП, при ХПН у детей, противосудорожной терапии у больных с ХБП, при проксимальной миопатии) применяют активные метаболиты витамина D:

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

- альфакальцидол внутрь по 1-3 мкг 2 раза в сутки длительно или кальцитриол внутрь по 1,0-1,5 мкг 2 раза в сутки длительно под контролем показателей фосфорно-кальциевого обмена и креатинина 1 раз в 2 нед при подборе дозы.

Цель лечения ВГПТ и ТГПТ при ХБП - поддержание показателей фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, кальция и фосфора) в пределах целевых значений.

При сохранении более высокого уровня ПТГ и прогрессировании гиперпаратиреоза после коррекции модифицируемых факторов у преддиализных пациентов следует начинать терапию кальцитриолом или парикальцитолом.

При ВГПТ необходимо корректировать уровень фосфора. В первую очередь рекомендуется диетотерапия с ограничением потребления фосфорсодержащих продуктов. Также в качестве фосфатбиндеров используются кальцийсодержащие и бескальциевые препараты. Например, некальциевый препарат севеламер не всасывается из ЖКТ и не вызывает гиперкальциемии, снижает уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП. При выраженной гиперфосфатемии и неэффективности других средств возможно кратковременное (не более 1 мес) применение антацидов.

Кальцимитетики - аллостерические модуляторы кальцийчувствительного рецептора (CaSR), повышают чувствительность CaSR к внеклеточному кальцию, способствуют нормализации уровня ПТГ и кальция.

Таким образом, при ведении пациентов с гиперпаратиреозом на фоне ХБП требуется соблюдать следующие правила: терапия проводится активными метаболитами витамина D, кальцимитетиками или их комбинацией с ориентиром на показатели СахР. Терапия не должна нарушать равновесие фосфорно-кальциевого обмена, и выбор фосфатбиндеров (кальцийсодержащих и бескальциевых) должен определяться конкретной ситуацией. При гиперкальциемии следует уменьшать дозу препаратов витамина D, а при гипокальциемии - дозу кальцимитетиков. При снижении уровня ПТГ ниже целевого следует уменьшать дозу кальцитриола, активаторов рецептора витамина D и/или кальцимитетиков.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Хирургическое лечение
Хирургическое лечение ПГПТ - см. «Синдром гиперкальциемии и первичный гиперпаратиреоз».

Показано при ВГПТ и ТГПТ на фоне заместительной почечной терапии, при неконтролируемом прогрессировании признаков ВГПТ (таких как выраженные костные нарушения, постоянный кожный зуд, кальцифилаксия, проявление кальцификации мягких тканей), несмотря на все проводимые консервативные мероприятия.

При ВГПТ выявление образований ОЩЖ не служит показанием к паратиреоидэктомии.

15.4. ОСТЕОПОРОЗ
Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

Остеопороз - системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники и, как следствие, снижением костной прочности, что приводит к низкотравматическим переломам. К

низкотравматическим, или остеопороти-ческим переломам относятся все переломы крупных костей скелета, которые произошли при минимальной травме (падении с высоты собственного роста на ту же поверхность или еще меньшей травме).

Классификация

Выделяется **первичный остеопороз** (постменопаузальный, осте-опороз у мужчин, идиопатический и ювенильный), развитие которого не является следствием какого-либо заболевания. В классификации первичного остеопороза наиболее распространенный **вторичный остеопороз**, который развивается вследствие большого спектра заболеваний (табл. 15.8). Однако по распространенности вторичный остеопороз значительно уступает первичному, в частности, постмено-паузальному остеопорозу.

Таблица 15.8. Заболевания и прием лекарственных средств, приводящих к вторичному остеопорозу

Факторы образа жизни
Избыток витамина А
Выраженный дефицит массы тела, резкая потеря массы тела
Нарушения питания: <ul style="list-style-type: none">● низкое потребление кальция;● дефицит витамина D;● переизбыток соли в рационе
Генетические заболевания
Муковисцидоз
Синдром Элерса-Данло
Болезнь Гоше
Болезни накопления гликогена
Гемохроматоз
Гомоцистинурия
Гипофосфатазия*
Синдром Марфана
Болезнь «стальных волос» (болезнь Менкеса) - нарушение транспорта меди
Несовершенный остеогенез*
Семейная дизавтономия (синдром Райли-Дея)
Порфирия
Гипогонадные состояния
Нечувствительность к андрогенам
Нервная анорексия
Аменорея атлетов
Гиперпролактинемия
Пангипопитуитаризм
Преждевременная менопауза (менее 40 лет)
Синдромы Тернера и Клайнфельтера
Эндокринные нарушения
Акромегалия
Эндогенный гиперкортицизм
СД 1-го и 2-го типа
Гиперпаратиреоз*
Тиреотоксикоз
Желудочно-кишечные нарушения
Целиакия

Продолжение табл. 15.8

Желудочный шунт
Хирургические вмешательства на ЖКТ
Воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит)
Мальабсорбция
Панкреатит
Первичный билиарный цирроз
Гематологические нарушения
Гемофилия
Лейкемия и лимфомы
Моноклональные гаммапатии
Множественная миелома*
Серповидноклеточная анемия
Системный мастоцитоз
Талассемия
Ревматологические и аутоиммунные заболевания
Анкилозирующий спондилит
Другие ревматические и аутоиммунные заболевания
Ревматоидный артрит
Системная красная волчанка
Неврологические и костно-мышечные факторы риска
Эпилепсия
Множественный склероз

Мышечная дистрофия
Болезнь Паркинсона
Повреждение спинного мозга
Инсульт
Другие состояния и заболевания
Синдром приобретенного иммунного дефицита (СПИД)/ВИЧ-инфекция
Хроническая обструктивная болезнь легких
Амилоидоз
Хронический метаболический ацидоз
Застойная сердечная недостаточность
Иммобилизация
Алкоголизм
Терминальная почечная недостаточность
Гиперкальциурия
Оконгание табл. 15.8
Идиопатический сколиоз
Посттрансплантационная костная болезнь
Саркоидоз
ЛС
Алюминий (в составе антацидов)
Антикоагулянты (гепарин)
Антиконвульсанты
Ингибиторы ароматазы
Барбитураты
Противоопухолевые препараты
Медроксипрогестерон (пременопаузальная контрацепция)
Глюкокортикоиды (не менее 5 мг/сут преднизолона или эквивалентной дозы в течение не менее 3 мес)
Агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона
Литий, циклоспорин и такролимус
Метотрексат
Парентеральное питание
Ингибиторы протонного насоса
Селективные ингибиторы повторного захвата серотонина
Тамоксифен (использование в пременопаузе)
Тиазолидиндионы, такие как актосил и росиглитазон (Авандия*)
Тиреоидные гормоны (супрессивные дозы, длительно)

*Несовершенный остеогенез, гиперпаратиреоз, миеломная болезнь, гипофосфатазия относятся к метаболическим заболеваниям с преимущественным поражением скелета и поэтому могут рассматриваться как самостоятельные заболевания.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Диагностика

Жалобы и анамнез

До развития низкотравматического перелома остеопороз не имеет клинических проявлений.

Скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендуется с использованием алгоритма FRAX у всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет (интернет-ресурс: <https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs>).

В ходе опроса с использованием алгоритма FRAX наряду с другими факторами риска врач уточняет наличие перелома в анамнезе. При положительном ответе на этот вопрос необходимо уточнить локализацию перелома и характер травмы. Согласно утвержденным Минздравом РФ клиническим рекомендациям, диагноз остеопороза с назначением терапии остеопороза может быть установлен следующим пациентам:

- с низкотравматическим переломом крупных костей скелета [бедро, тел (-а) позвонков (-а), множественных переломов] независимо от результатов денситометрии или FRAX (при условии исключения других заболеваний скелета);
- с высокой индивидуальной 10-летней вероятностью основных низкотравматических переломов [результат оценки FRAX соответствует российскому порогу вмешательства (рис. 15.3, см. цв. вклейку) и/или превышает высокую вероятность переломов (табл. 15.9) по усредненным европейским данным] независимо от показателя денситометрии;
- при снижении МПК на 2,5 SD и более по Т-критерию в шейке бедра, и/или в целом в бедре, и/или в поясничных позвонках (L1-L4, L2-L4), измеренной DXA, у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет.

При этом проведение DXA рекомендуется лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (оранжевая зона) (см. рис. 15.3; табл. 15.9), то есть когда назначение терапии остеопороза сомнительно.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

При впервые выявленном остеопорозе на основании любого из трех методов или их совокупности необходимо проводить дифференциальную диагностику первичного и вторичного остеопороза, а также исключать другие метаболические заболевания костей, при которых синдром низкой МПК и/или низкотравматичные переломы являются основным проявлением (гиперпаратиреоз, онкопатология, миеломная болезнь, болезнь Педжета, ренальные остеодистрофии, остеомалация и т.д.). Для этих целей всем пациентам с впервые установленным диагнозом остеопороза рекомендуется проводить лабораторные исследования (клинический, биохимический анализы крови как обязательные и другие исследования по показаниям) (табл. 15.10).

В табл. 15.10 приведены лишь общие начальные тесты, которые позволяют заподозрить заболевание. Помимо клинического и биохимического анализов крови, лабораторные тесты проводят на основании результатов полученных исследований или на усмотрение врача в зависимости от клинической картины.

Биохимические маркеры костного обмена

Основные биохимические маркеры костного ремоделирования, которые наиболее оправдано определять в клинической практике, сведены в табл. 15.11.

Таблица 15.9. Точка вмешательства FRAX по 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов, эквивалентных вероятности переломов у женщин с низкотравматичным переломом в анамнезе без других факторов риска (индекс массы тела - 24 кг/м²), без данных по минеральной плотности кости

Возраст, годы	10-л(точка терапевтического вмешательства ¹	няя вероятность перел низкая вероятность переломов ²	омов, % высокая вероятность переломов ³
40-44	5,2	2,3	6,2
45-49	5,4	2,4	6,5
50-54	6,3	2,9	7,6
55-59	7,6	3,6	9,1
60-64	9,9	4,9	11,9
65-69	13,4	6,9	16,1
70-74	17,6	9,7	21,5
75-79	23,0	13,7	27,6
80-84	29,1	18,7	34,9
85-89	31,8	20,9	38,2
90-94	31,7	20,8	38,0
95-99	32,2	21,1	38,6
100+	32,5	21,3	39,0

¹ Точка терапевтического вмешательства - значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматичных переломов, при котором пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска показано начинать терапию остеопороза. (Рентгеновская денситометрия может быть проведена только для динамической оценки эффективности лечения.)

² Низкая вероятность переломов - значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматичных переломов, при котором (и при более низких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской денситоме-трии, и пациент не нуждается в лечении остеопороза.

³ Высокая вероятность переломов - значение индивидуальной 10-летней вероятности основных низкотравматичных переломов, при котором (и при более высоких значениях) пациенту соответствующего возраста на основании совокупности факторов риска не показано проведение рентгеновской денсито-метрии, и пациент однозначно нуждается в лечении остеопороза.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Таблица 15.10. Возможности лабораторных методов исследования для исключения вторичных причин остеопороза и других метаболических заболеваний скелета

Плазма или сыворотка
Обязательный набор исследований при впервые установленном остеопорозе
Полный общеклинический анализ крови [анемии, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) - признаки онкологической, в том числе множественной, миеломы, ревматической и другой патологии]
Биохимический анализ [кальций, креатинин, подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), фосфор, магний, щелочная фосфатаза, печеночные ферменты, глюкоза] - исключение вторичного остеопороза, исключение ограничений для назначения терапии
По показаниям (при наличии клинической картины, по мнению врача)
ТТГ ± свободный Т ₄ (патология ЩЖ)
25(ОН)-витамин D (диагностика нарушений минерализации скелета)
ПТГ (диагностика гипер- и гипопаратиреоза)
Общий тестостерон и гонадотропины у молодых мужчин/женщин (исключение гипогонадизма)
Проведение у отдельных групп пациентов (редко)
Электрофорез белков в сыворотке крови (SPEP), иммунофиксация белков в сыворотке крови, определение свободных легких цепей иммуноглобулинов (диагностика злокачественных моноклональных гаммапатий: множественной миеломы и др.)
Антитела к тканевой трансглутаминазе (IgA и IgG) (диагностика глютеновой энтеропатии)
Железо и ферритин (нарушения всасывания, анемии)
Гомоцистеин (наследственный синдром гомоцистинурии)
Пролактин (гиперпролактинемия как причина гипогонадизма у мужчин и женщин)
Триптаза (для диагностики костного поражения при системном мастоцитозе)
Моча
(при условии скорости клубочковой фильтрации выше 60 мл/мин)
Проведение у отдельных групп пациентов (редко)
Электрофорез белков (UPEP) (диагностика множественной миеломы и других моноклональных гаммапатий)
Определение кальция, фосфора в суточной или разовой порции мочи (с коррекцией по креатинину) (в ряде случаев при диагностике гиперпаратиреоза, фосфопенических форм остеомалации)
Свободный кортизол в суточной моче (эндогенный гиперкортицизм)
Гистамин в моче (системный мастоцитоз, некоторые гормонально-активные карциноидные опухоли)

Таблица 15.11. Биохимические маркеры костного ремоделирования	
Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая щелочная	Пиридинолин и дезоксипиридинолин C- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го

фосфатаза Остеокальцин N-концевой проколлаген 1-го типа (P1NP)*	типа (CTX, NTX)*
--	------------------

* N-концевой проколлаген 1-го типа и C-концевой телопептид коллагена 1-го типа считаются наиболее стабильными маркерами, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов. Маркеры костного ремоделирования (резорбции при назначении антирезорбтивной терапии и костеобразования при назначении анаболической терапии) рекомендуется определять исходно и через 3 мес от начала терапии в целях ранней оценки эффективности лечения и приверженности к терапии. Достаточно оценивать один маркер, но одним и тем же лабораторным набором.

Лечение остеопороза

Немедикаментозное лечение

Немедикаментозное лечение направлено на снятие болей в спине и на предупреждение новых переломов. Регулярно выполняемые упражнения (силовые на фоне разгрузки спины, на тренировку равновесия), а также ходьба увеличивают мышечную силу, улучшают координацию движений. Улучшение координации движений предупреждает падения, а следовательно, и новые переломы.

Поддержку спины (корсеты или ортезы) после переломов лучше использовать как временное дополнение к общему комплексу мероприятий. Корсеты могут уменьшить боль благодаря ограничению подвижности пораженного отдела позвоночника и тем самым способствовать более раннему восстановлению физической активности. После перелома тел позвонков ходьба часто болезненна, особенно у тех, кто не может стоять прямо из-за слабости мышц туловища. Этим пациентам можно рекомендовать опорные устройства на колесах с ручным тормозом, что позволит передвигаться с меньшей болью и предотвратить новые переломы благодаря выпрямлению спины и уменьшению нагрузки на позвоночник.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Патогенетическая терапия остеопороза

По преимущественному влиянию на костное ремоделирование можно выделить антирезорбтивную терапию (преимущественно подавляет костное разрушение через воздействие на остеокласт) - бисфос-фонаты и деносумаб и анаболическую терапию - терипаратид (стимулирует костеобразование через воздействие на остеобласт).

Препараты витамина D и соли кальция используются в сочетании со всеми препаратами для лечения остеопороза и обеспечения

хорошей минерализации костной ткани. Перед началом лечения остеопороза пациентам показана компенсация дефицита витамина D. Рекомендуемый уровень витамина D - 30 нг/мл (75 нмоль/л) и выше. При уровне витамина D менее 20 нг/мл пациенту показано лечение нативным витамином D по 50 тыс. МЕ еженедельно 6-8 нед, при уровне витамина D от 21 до 30 нг/мл - по 50 тыс. МЕ 1 раз в неделю 4 нед. Дефицит витамина D является наиболее частой причиной неэффективности или недостаточной эффективности лечения.

Бисфосфонаты

Бисфосфонаты - стабильные аналоги пирофосфата человека. Устойчивость к разрушению была достигнута благодаря замене атома кислорода в пирофосфате углеродом (P-C-P-связь). Благодаря фос-форно-углеродной связи бисфосфонаты не имеют метаболитов в организме человека. Бисфосфонаты ингибируют фарнезилпирофос-фат-синтазу в мевалонатном пути синтеза холестерина, изменяя модификацию целого ряда белков, необходимых для нормальной работы цитоскелета остеокласта.

При поступлении в организм бисфосфонаты находятся в сыворотке крови в течение очень короткого времени, порядка 50% препарата поступает в гидроксиапатит, остальное выводится почками. Период полужизни в костной ткани может достигать 10 лет. Бисфосфонаты накапливаются в наиболее метаболически активной костной ткани (в большей степени трабекулярной). При разрушении кости остеокластом бисфосфонат попадает внутрь клетки, сокращая резорбтивную активность остеокласта и его продолжительность жизни. В РФ для лечения остеопороза доступны следующие бисфосфонаты:

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

- алендроновая кислота (Алендронат*) по 70 мг для приема внутрь 1 раз в неделю [оригинальный препарат Фосамакс*, сейчас существует множество дженериков, а также комбинация алендро-новой кислоты с витамином D в одной таблетке: алендроновая кислота + колекальциферол (Фосаванс форте*)];
- ризедронат по 35 мг для приема внутрь 1 раз в неделю [оригинальный препарат Актонель* (ризедроновая кислота), в РФ доступен только дженерик - Ризендрос* (ризедроновая кислота)];
- ибандроновая кислота по 150 мг для приема внутрь 1 раз в месяц и 3 мг для внутривенного введения 1 раз в 3 мес (оригинальный препарат Бонвива*);
- золедроновая кислота по 5 мг для внутривенного введения 1 раз в год (Акласта*, в РФ доступны дженерики).

Препараты алендроновой и золедроновой кислот, помимо пост-менопаузального остеопороза, зарегистрированы для лечения осте-опороза у мужчин и глюкокортикоидного остеопороза, а также профилактики остеопороза. Золедроновая кислота зарегистрирована для профилактики новых переломов у пациентов после остеосинтеза по поводу перелома бедра.

Бисфосфонаты для приема внутрь плохо всасываются, обычно усваивается около 1% препарата. Кроме того, при длительном пре-бывании в пищеводе препараты могут вызывать его раздражение, поэтому их принимают утром строго натощак, запивают целым стаканом простой воды, нельзя наклоняться и принимать пищу в течение 40-60 мин после приема таблетки.

Проведенные исследования убедительно показали, что все бисфос-фонаты за 3 года лечения увеличивают МПК поясничных позвонков на 6-8%, а также на 3-5% повышают МПК в области бедра. Увеличение продолжительности приема бисфосфонатов позволяет еще увеличить МПК в позвонках, сохранить и стабилизировать МПК в области бедренной кости. В первом крупном исследовании эффективности аминокислотных бисфосфонатов было показано, что применение алендроновой кислоты позволяло примерно на 50% снизить риск новых переломов тел позвонков, бедра и других внепозвоночных переломов у женщин в постменопаузе с переломом позвонка в анамнезе, а также у пациенток со снижением МПК до -2,5 по Т-критерию в шейке бедра. Ризедронат снижал риск переломов позвонков на 40-50% и внепозвоночных переломов на 30-36% у женщин в постменопаузе с предшествующими переломами позвонков.

Ибандроновая кислота снижала риск переломов позвонков на 50-62% у женщин в постменопаузе и была эффективна для предупреждения внепозвоночных переломов в субпопуляции пациентов с Т-критерием не более 3,0. Золедроновая кислота исследовалась в большой когорте больных постменопаузальным остеопорозом (7700 пациентов). Статистической мощности исследования было достаточно, чтобы продемонстрировать эффективность для снижения риска переломов позвонков на 70%, переломов бедра - на 41% и внепозвоночных переломов - на 25%. Золедроновая кислота была эффективна для предупреждения переломов у мужчин и для предупреждения новых переломов у лиц, перенесших остеосинтез по поводу перелома бедра. В группе пациентов, которым вводили золе-дроновую кислоту после перелома бедра, на 27% снижалась летальность по сравнению с группой плацебо.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Нежелательные явления при приеме бисфосфонатов: таблетиро-ванные бисфосфонаты могут вызывать нарушения со стороны верхних отделов ЖКТ, редко эзофагит. При развитии этих нежелательных явлений показан перевод на парентеральные формы введения. Бисфосфонаты для внутривенного введения, особенно золедроновая кислота, могут вызывать гриппоподобную реакцию после введения, редко описаны иридоциклиты, гипокальциемия.

Обсуждается связь применения бисфосфонатов и остеонекроза челюсти. При применении этих препаратов для лечения остеопоро-за случаи остеонекроза челюсти чрезвычайно редки (примерно 1 на 100 тыс. случаев за год), и прямая связь этого состояния с применением бисфосфонатов не установлена. При назначении бисфосфонатов на срок более 5-7 лет описаны редкие случаи атипичных переломов бедра.

Противопоказания к приему бисфосфонатов: гипокальциемия, беременность, возраст до 18 лет, снижение клиренса креатинина менее 35 мл/мин. Бисфосфонаты для приема внутрь противопоказаны при клинически активных язвенных поражениях пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Антитело к лиганду рецептора ядерного фактора κ B (RANKL)

Деносумаб - моноклональное, полностью человеческое антитело к RANKL. Деносумаб вводят подкожно в дозе 60 мг 1 раз в 6 мес, что позволяет стойко заблокировать RANKL и предупредить его взаимодействие с рецептором ядерного фактора κ B (RANK), ограничив тем самым образование остеокластов и их активность.

Противопереломная эффективность деносумаба была продемонстрирована в исследовании FREEDOM с участием более 7000 человек. Его применение в течение 3 лет позволило снизить риск переломов позвонков на 68%, внепозвоночных переломов - на 20% и переломов бедра - на 40%. В отличие от бисфосфонатов, препарат не накапливается в костной ткани, а циркулирует в крови. Его действие полностью обратимо и не зависит от метаболической активности участков кости в момент введения препарата. Кроме того, в отличие от бисфосфона-тов эффекты прироста МПК наблюдаются в течение всего времени применения деносумаба (опыт применения до 10 лет), в том числе в кортикальной кости (бедре и лучевой кости). Противопереломная эффективность препарата сохраняется в течение всего времени применения.

Деносумаб зарегистрирован для лечения постменопаузального остеопороза, остеопороза у мужчин и у лиц с андрогендепривационной терапией по поводу рака предстательной железы и для лечения потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами аромата-тазы по поводу рака молочной железы. При прямых сравнениях дено-сумаба и всех бисфосфонатов был продемонстрирован лучший прирост МПК, особенно в кортикальной кости, в том числе лучевой кости, и более выраженное подавление маркеров костного разрушения на фоне подкожных инъекций деносумаба по сравнению с бисфосфонатами.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Деносумаб не влияет на функции почек, в отличие от бисфосфо-натов, и поэтому может применяться для лечения остеопороза при любой СКФ. Однако деносумаб, так же как и бисфосфонаты, противопоказан при гипокальциемии, не исследовался у беременных, кормящих женщин и у детей.

Переносимость деносумаба хорошая. В ходе исследований наблюдалось повышение риска гипокальциемии на фоне приема препарата по сравнению с плацебо. Риск гипокальциемии выше у пациентов с дефицитом витамина D и тяжелыми нарушениями функций почек. Имелось небольшое повышение риска инфекций, в том числе редко тяжелых инфекций подкожно-жировой клетчатки. По мере увеличения длительности применения деносумаба описаны единичные случаи остеонекроза челюсти и атипичных переломов. Уже в постмаркетинговых исследованиях отмечено несколько случаев анафилаксии (5 на 1,2 млн пациентов в год). Ни одной тяжелой реакции не было, анафилактические реакции купировались введением антигистамин-ных препаратов, реже требовался прием глюкокортикоидов. Следует отметить, что в ходе основного исследования было обнаружено сни-жение риска падений и, как следствие, ушибов на фоне применения деносумаба по сравнению с плацебо.

После достижения желаемой прибавки МПК и отмены деносумаба необходимо продолжение лечения бисфосфонатами для удержания терапевтического эффекта.

Препарат паратиреоидного гормона - анаболическая терапия остеопороза

Терипаратид по 20 мкг подкожно ежедневно продемонстрировал достоверное снижение как переломов тел позвонков (на 65%), так и внепозвоночных переломов (на 53%) за 18 мес лечения у женщин в постменопаузе с вертебральными переломами в анамнезе. Терипаратид обеспечивает выраженный прирост МПК до 10-13% в поясничных позвонках и 5-7% в бедре за 18 мес терапии. Ввиду высокой стоимости по сравнению с другими препаратами для лечения остеопороза терипаратид можно назначать пациентам с установленным тяжелым остеопорозом (два низкотравматических перелома тел позвонков и более) независимо от МПК у женщин в постменопаузе; рекомендован для лечения остеопороза у мужчин, в том числе идиопатического, и на фоне гипогонадизма, и более эффективен, чем алендроновая кислота, для лечения глюкокортикоидного остеопороза.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Оправдано назначение терипаратида при неэффективности предшествующей терапии остеопороза.

Нет оснований рекомендовать комбинированное лечение терипа-ратидом и бисфосфонатами. Возможна комбинация терипаратида и деносумаба, что позволяет добиться большей прибавки МПК. После лечения терипаратидом эффективно назначение антирезорбтивной терапии. Длительность лечения терипаратидом ограничена 2 годами.

Противопоказания к применению терипаратида: гиперкальциемия, болезнь Педжета, необъяснимое повышение щелочной фосфатазы, остеогенная саркома, незакрытые зоны роста, облучение скелета в анамнезе, беременность или кормление грудью, злокачественная онкологическая патология костной ткани или метастазы в кости, аллергическая реакция к терипаратиду или компонентам растворителя.

Стронций ранелат (Бивалос^{*}) снят с производства ввиду развития серьезных нежелательных эффектов (повышения риска инфарктов, тромбозов и тромбоэмболий).

Хирургические вмешательства

Хирургическое лечение показано при осложнении остеопороза - периферических переломах, требующих оперативной коррекции. В ряде случаев, в острый период развития компрессионных переломов тел позвонков, выполняется кифопластика или вертебропластика, что может давать обезболивающий эффект. Важно помнить, что хирургические вмешательства не излечивают пациента от остеопороза и не предупреждают новые низкотравматичные переломы, поэтому в дополнение к ним всегда требуется медикаментозная терапия.

15.5. СИНДРОМ ОСТЕОМАЛИЦИИ

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

Определения

Остеомаляция - системное заболевание скелета, которое характеризуется нарушением минерализации или дефектной минерализацией вновь образованного костного матрикса у взрослых.

Рахит - аналогичное состояние у детей, которое в детском возрасте также характеризуется дефектами минерализации хряща, в том числе и в области эпифизарных ростовых пластинок, что вызывает задержку роста и деформацию костей.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Классификация

- **Бессимптомная форма** - наличие снижения МПК по результатам рентгеновских исследований.
- **Манифестная форма** - мышечная слабость, диффузные боли в костях и болезненность при пальпации в проекции костей, низкотравматичные переломы костей.

Этиологическая классификация остеомалиции и основные **лабораторные признаки** дифференциальной диагностики сведены в табл. 15.12.

Гистоморфометрическое исследование является наиболее точным методом для установления диагноза остеомалиции, позволяет оценить скорость костеобразования и кальцификации. Для этого применяют двойную тетрациклиновую метку.

- Флюоресцирующий тетрациклин откладывается в зоне минерализации. Оценить скорость обновления кости можно, изучая костный биоптат (берут из крыла подвздошной кости после двух курсов приема этого антибиотика, проведенных с интервалом несколько дней): измеряют расстояние между двумя зонами отложения тетрациклина во фронте минерализации. У здоровых взрослых скорость обновления кости - около 1 мкм в день.
- При остеомалиции расстояние между двумя тетрациклиновыми метками уменьшается, а также появляется неминерализованный матрикс в виде остеоидной полоски шириной более 15 мкм.

Рентгенологическое исследование

Остеоденситометрия неспецифична, чаще наблюдается выраженное снижение МПК.

Изменения тел позвонков. Неадекватная минерализация осте-оида и рассасывание вторичных трабекул объясняет размытость трабекулярного рисунка тел позвонков (впечатление плохого качества рентгенограммы). При прогрессировании заболевания появляется вогнутость краев, вплоть до образования «рыбьих» позвонков - диски становятся большими и двухконтурными. Можно обнаружить компрессионные переломы, но они более характерны для остеопороза.

Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена

Таблица 15.12. Этиологическая классификация остеомалиции. Основные лабораторные признаки дифференциальной диагностики

Причина	Кальций	Фосфор	25(ОН)D	1,25(ОН) ₂ D	ПТГ	Другое
<i>Гипокальциемия (нарушения со стороны витамина D)</i>						
Дефицит витамина D	~ ↓	~ ↓	↓	± ↑	↑	
Патология печени	↓	↓	↓	↓	N (↑)	
Патология почек	↓	↑	N ↓	↓	↑↑	
Дефицит 1α-гидроксилазы (вита-мин D-зависимый рахит типа 1)	↓	↓	N	↓↓	↑	
Резистентность к витамину D (вита-мин D-зависимый рахит типа 2)	↓	↓	N	↑↑	↑	
<i>Гипофосфатемия (повышение функции фактора роста фибробластов 23)</i>						
X-связанный гипофосфатный рахит (PHEX-мутация). Аутосомно-доминантный гипофосфат-ный рахит (фибробласты-23- мутация). Аутосомно-рецессивный гипофосфате-мический рахит (DMP-1-мутация). Избыток KLOTHO (klotho-мутация). Онкогенная остеомалиция (секреция фактора роста фибробластов-23)	± ↓	↓	N	Ниже ожидаемого	± ↑	↑ фактор роста фибробластов-23
<i>Гипофосфатемия (другие нарушения, приводящие к снижению фосфора)</i>						
Наследственный гипофосфатемиче-ский рахит с гиперкальциурией (NaPi ^{2C} - мутация)	N	↓	N	↑	N	↑ Ca в моче

Окончание табл. 15.12

Причина	Кальций	Фосфор	25(ОН)D	1,25(ОН) ₂ D	ПТГ	Другое
Потеря фосфора с мочой (синдром Фанкони, болезнь Дента, отравление тяжелыми металлами, отравление кадмием)	N	↓	N	N	N	
Избыточное потребление антацидов	N	↓	N	± ↑	N	
<i>Токсическая остеомалиция</i>						
Фториды	N	N	N	N	N	
Этидронат	N	± ↑	N	N	N	
Алюминий (парентерально)	N	N	N	± ↓	N	
Иматинаб	± ↓	↓	± ↓	N	↑	
<i>Другие причины остеомалиции</i>						
Гипофосфатазия	N	N	N	N	N	↓↓ Щелочная фос-фатаза
Ацидоз	N	N	± ↓	N	N	↓ Бикарбонат

Примечания: изменение минимально; | повышен; J, понижен ; ± бывают варианты.

Зоны Лоозера (лоозеровские псевдопереломы, зоны Милкмена-Лоозера, синдром Милкмена) - наиболее характерный рентгенологический симптом остеомалиции: трещины или узкие линии, пропускающие рентгеновские лучи, их края склеротически изменены, а ширина - 2-5 мм. Обычно они располагаются билатерально и симметрично,

перпендикулярно кортикальному краю кости. Часто их обнаруживают в области шейки и медиальной части диафиза, около большого вертела бедренной кости, в лонной и седалищной костях, реже в лопатках, ключицах, ребрах, локтевых и плюсневых костях.

Псевдопереломы можно обнаружить при сканировании костей, где они проявляются в виде «горячих» пятен. Признаки ВГПТ (встречаются редко) – субпериостальная резорбция концевых фаланг, костные кисты и резорбция дистальных отделов трубчатых костей (ключиц, плечевых костей).

Лечение

В зависимости от типа остеомалации применяют колекальциферол и активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол). Препараты кальция добавляют при дефиците его потребления или всасывания, при гипокальциемии. При гипофосфатемии показаны препараты фосфора, на этапе регистрации препараты – антитела к фактору роста фибробластов-23.

- Остеомалация, связанная с дефицитом потребления витамина D и кальция.
- ◊ Для оптимизации мышечных функций и поддержания МПК необходимая концентрация в крови 25(Off)D – не менее 75 нмоль/л (30 нг/мл).
- ◊ Для лечения остеомалации при уровне витамина D менее 20 нг/мл применяют лечебные дозы колекальциферола: 50 тыс. МЕ/нед 6-8 нед или при уровне витамина D 21-30 нг/мл эта же доза на 4 нед.
- Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
- ◊ Элементарный кальций в составе преимущественно кальция карбоната используют при гипокальциемии или ее симптомах.
- ◊ Иногда применяют кальцитриол или альфакальцидол, но они не имеют преимуществ при лечении этой формы остеомалации.
- ◊ Дефицит витамина D, связанный с синдромом мальабсорбции: альфакальцидол или кальцитриол в дозах, не вызывающих гиперкальциемию и гиперкальциурию (1-2 мкг/сут).
- ◊ ХПН и почечный канальцевый ацидоз: альфакальцидол или кальцитриол, дозу подбирают индивидуально (начинают с 0,25 мкг/сут) под контролем содержания ионизированного кальция и фосфора в крови.
- Лекарственно-обусловленная остеомалация.
- ◊ Противосудорожные препараты. Для лечения используют витамин D – 4000 МЕ ежедневно, или альфакальцидол, или кальцитриол по 1-2 мкг постоянно.
- ◊ Колестирамин (снижает всасывание кальция и витамина D из кишечника) вызывает остеомалацию (как при синдроме мальабсорбции), препарат отменяют и назначают колекальци-ферол, альфакальцидол или кальцитриол.
- Остеомалация из-за применения защитных кремов от солнца: лечение, как при пищевом дефиците витамина D, возможна инсоляция (10-20 мин/сут).
- Наследственный витамин D-резистентные рахиты.
- ◊ Постоянная терапия активными метаболитами витамина D в дозах от 3 мкг/сут.
- ◊ Инфузии препаратов кальция (иногда) для коррекции нарушенного всасывания кальция в условиях резистентности к витамину D.
- Фосфопеническая форма остеомалации.
- ◊ Для компенсаций нарушений фосфорного обмена при гипо-фосфатемии в ряде случаев используются препараты фосфора [внутривенно натрия фосфат или калия фосфат при уровне фосфора менее 0,8 нмоль/л в дозе от 0,08 ммоль/кг (2,5 мг/ кг) до 0,16 ммоль/кг (5 мг/кг) в течение 6 ч или в таблетках по 1000-2000 мг (32-64 ммоль/л) фосфора в сутки], активные метаболиты витамина D: альфакальцидол, кальцитриол в высоких дозах.
- Глава 15. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена
- ◊ Для пациентов с гипофосфатемией, связанной с повышением уровня фактора роста фибробластов-23, оправдано применение моноклональных человеческих антител к фактору роста фибробластов-23. В рандомизированном клиническом исследовании с участием 38 пациентов с X-сцепленным гипофосфа-темическим рахитом, который традиционно считается витамин D-резистентным, применение антител к фибробласту-23 (KRN23 по 0,1-1,0 мг/кг подкожно) было эффективным для нормализации уровня фосфора в сыворотке крови, снижения фосфатурии, повышения уровня D-гормона и приводило к значительному улучшению состояния. В РФ препарат пока недоступен.
- Для лечения гипофосфатазии в настоящее время разработан препарат заместительной терапии асфотаза альфа*⁹ (аналог щелочной фосфатазы), проходят многоцентровые клинические исследования. В РФ препарат пока недоступен.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

16.1. АМЕНОРЕЯ

О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева

Аменорея – отсутствие менструации в течение 6 мес и более, симптом патологии различных звеньев репродуктивной системы, ней-роэндокринных заболеваний, доброкачественных и злокачественных новообразований различных органов. Длительность нормального менструального цикла составляет 21-35 дней (в среднем 28 дней).

Эпидемиология

Частота аменореи в популяции женщин репродуктивного возраста составляет примерно 1,8-3,5%, среди студенток – 3,5-5,0%, а в структуре нарушений менструальной и генеративной функций – 10-15%. Первичная аменорея встречается гораздо реже, чем вторичная, и составляет около 10% в структуре всех форм аменореи.

Классификация

- Аменорея подразделяется на первичную и вторичную. Первичная аменорея – изначальное отсутствие менструаций. Вторичная аменорея – отсутствие менструации в течение 6 мес и более. Первичная аменорея может быть с нарушением развития вторичных половых признаков и без него. Вторичная аменорея возникает на фоне нормального развития вторичных половых признаков.
- Первичная аменорея с задержкой полового развития.
 - ◊ Пороки развития гонад – дисгенезия гонад.
 - ◊ Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы.
 - Конституциональная форма задержки полового развития.
 - Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.
 - Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.
 - Первичная аменорея без задержки полового развития.
 - ◊ Пороки развития половых органов.

- Гинатрезия.
- Аплазия матки.
- Вторичная аменорея.
- ◇ Патология матки.
- Атрезия цервикального канала.
- Синдром Ашермана (внутриматочные синехии).
- ◇ Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы.
- Аменорея на фоне потери массы тела.
- Психогенная аменорея.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- Гиперпролактинемия.
- ◇ Яичниковые формы аменореи.
- Синдром резистентных яичников.
- Преждевременная недостаточность яичников.
- Синдром гиперторможения гонадотропной функции.

Первичная аменорея

Первичная аменорея - отсутствие самостоятельных менструаций с пубертатного возраста. Выделяют первичную аменорею с нарушением развития вторичных половых признаков и без него.

Код по МКБ-10

- N91.0. Первичная аменорея.

Диагностика

Причины первичной аменореи:

- с задержкой полового развития:
- ◇ пороки развития гонад - дисгенезия гонад, синдром нечувствительности к андрогенам;
- ◇ нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы - конституциональная форма задержки полового развития, функциональные, органические нарушения гипоталамо-гипо-физарной системы;
- без задержки полового развития - пороки развития половых органов.

С точки зрения этиотропной классификации различают первичную аменорею центрального и яичникового генеза. Для первой характерно резкое снижение уровня гонадотропинов с последующей блокадой стероидогенеза в яичниках (гипогонадотропный гипогона-дизм). Первичную аменорею яичникового генеза, сопровождающуюся избытком гонадотропинов, называют гипергонадотропной. Помимо указанных заболеваний, первичная аменорея характерна и при ВДКН. Критерии гипогонадизма в зависимости от уровня гонадотропинов: гипергонадотропный (ФСГ более 30 ЕД/л), нормогонадотропный (ФСГ 1,6-11 ЕД/л) и гипогонадотропный (ФСГ менее 1,6 ЕД/л).

Показания к диагностическому исследованию:

- отсутствие менархе (первой менструации) в возрасте 16 лет и старше;
- отсутствие признаков полового созревания (молочных желез, полового оволосения) в возрасте 14 лет и старше;
- отсутствие менархе в течение 3 лет и более от начала появления и развития вторичных половых признаков;

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- несоответствие показателей роста и массы тела хронологическому возрасту (или несоответствие биологического возраста календарному).

Пороки развития гонад - дисгенезия гонад

Дисгенезия гонад - наиболее частая причина (30-43%) среди всех форм первичной аменореи на фоне отсутствия вторичных половых признаков.

Код по МКБ-10

- Q50.0. Врожденное отсутствие яичника.

Этиология

Дисгенезия гонад - это врожденное заболевание, при котором в результате хромосомных аномалий отсутствует функционально активная гормонпродуцирующая ткань яичников.

Патогенез

Для всех форм дисгенезии гонад характерны отсутствие или резкое недоразвитие вторичных половых признаков, генитальный инфантилизм, признаки атрофии слизистых оболочек вульвы и влагалища. Секреция ФСГ и ЛГ повышена, уровень эстрогенов и прогестерона снижен. УЗИ и лапароскопия позволяют обнаружить отсутствие матки и маточных труб, а также яички (если они расположены в брюшной полости).

Синдром Шерешевского-Тернера

Для этой формы характерен кариотип 45,X.

Код по МКБ-10

- Q96.0. Кариотип 45,X.

Клиническая картина

Жалобы на отсутствие менструации или крайне редко на нарушение менструального цикла.

Кариотип 45,X0, или истинная моносомия, имеет мозаичный характер - 45,X/46,XX, 45,X0/46,XY. Клиническая картина отличается вариабельностью симптомов и зависит от процентного соотношения нормального и аберрантного клона клеток. Чем выше процент клона клеток с кариотипом 45,X, тем больше больные клинически соответствуют фенотипу, характерному для синдрома Шерешевского-Тернера. Всегда имеет место генитальный инфантилизм с соматической патологией.

Диагностика

Диагностика в первую очередь основывается на описанной выше типичной для каждой формы дисгенезии гонад клинической картине.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Физикальное обследование

Определяют недоразвитие вторичных половых признаков, гени-тальный инфантилизм. При физикальном обследовании - специфический внешний вид: низкий рост (не более 150 см), диспластичное телосложение с короткой шеей, низкая линия роста волос, кожные складки от сосцевидных отростков до акромиальных, микрогнатия и высокое нёбо, низкое расположение ушных раковин, вальгусная деформация локтевых и коленных суставов. Половое оволосение скудное,

молочные железы резко гипопластичны, то есть проявляются признаки выраженного генитального инфантилизма. При гинекологическом исследовании - признаки атрофии слизистых оболочек вульвы и влагалища, матка уменьшена в размерах, яичники не определяются.

Лабораторные исследования

Наиболее информативно определение гормонов в сыворотке крови: характерны резкое повышение уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), сниженные концентрации эстрадиола.

Генетическое исследование включает определение полового хроматина в буккальных мазках и кариотипа, при котором выявляют отсутствие полового хроматина и типичный для той или иной формы кариотип.

Проба с гестагенами отрицательная (признак выраженного дефицита эстрогенов), проба с эстрогенами и гестагенами положительная.

Дифференциальная диагностика

Проводится с первичной аменореей с нарушением развития половых признаков гипоталамического генеза. Основной критерий - отсутствие клинических проявлений психоневрологических симптомов у пациенток с дисгенезией гонад.

Частота перенесенных заболеваний не выше, чем в популяции.

Лечение

Менопаузальную гормональную терапию (МГТ) начинают с приема эстрогенов в небольших дозах в парентеральном режиме до появления первой менструальноподобной реакции. Затем рекомендуют переход на циклическую гормонотерапию гестагенными препаратами

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

для профилактики гиперпластических процессов эндометрия и молочных желез.

Лечение пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера половыми стероидами при типичной форме дисгенезии гонад начинают не ранее 15 лет, чтобы не ускорять закрытие зон роста костей. Для пациенток, страдающих чистой формой дисгенезии гонад, напротив, характерен достаточно высокий рост. Лечение таких пациенток целесообразно начинать с больших доз эстрогенов для ускорения закрытия зон роста костей и их оссификации.

У пациенток старше 20 лет рекомендуют МГТ либо КОК, предпочтительнее трехфазные, имитирующие физиологические колебания уровня гормонов яичников в организме (левоноргестрел + этинил-эстрадиол с 5-го по 25-й день индуцированного эстрогенами цикла на протяжении длительного времени). Возможно применение микро-зированных контрацептивных гормонов последнего поколения (таких как дезогестрел + этинилэстрадиол, гестаген + этинилэстрадиол). После 35 лет оправдан переход на натуральные эстрогены в сочетании с гестагенами, то есть МГТ.

Нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы

Все формы первичной аменореи характеризуются низким содержанием гонадотропинов, поэтому их еще называют гипогонадотропными. Частота их в структуре первичной аменореи составляет 25-40%.

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

Код по МКБ-10

- N91.0. Первичная аменорея.

Данная форма аменореи сопровождается задержкой полового развития и может быть следствием недостаточного питания, хронических инфекций, интоксикаций, заболеваний почек, печени, анемии и других эстрагенитальных заболеваний.

Около 10-14% функциональных причин нарушений гипотала-мо-гипофизарной системы составляет конституциональная форма задержки полового развития, часто наследственно обусловленная. При этой форме первичной аменореи пубертатный период как бы сдвинут во времени на более поздний срок. Развитие молочных желез, полового оволосения и менархе наступает в возрасте старше 16 лет. Это отсроченное половое созревание характерно для народов, населяющих северные регионы, имеет конституциональный характер, что связано, очевидно, с климатическими, алиментарными факторами и имеет наследственную природу.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется отсутствием менструации, недоразвитием вторичных половых признаков, генитальным инфантилизмом. Других жалоб пациентки не предъявляют.

Диагностика

Анамнез

В анамнезе частота перенесенных заболеваний не выше, чем в популяции. Наиболее информативно определение гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) в крови, уровень которых соответствует пубертатному возрасту. Диагностическое значение имеет также определение костного возраста по рентгенографической картине костей кистей, запястья и нижней трети предплечья. Костный возраст (или биологический) при этой форме задержки полового развития на 2-4 года отстает от календарного.

Лабораторные исследования

При гормональном исследовании обнаруживают низкий уровень гонадотропинов, эстрадиола; определение других гормонов неинформативно.

Инструментальные исследования

При УЗИ органов малого таза эндометрий линейный, матка уменьшена в размерах.

Лечение

Лечение начинают, не дожидаясь окончания периода полового созревания. Комплексная терапия направлена на нормализацию функции диэнцефальной области (при соответствующих показаниях проводится совместно с неврологом, психоневрологом).

При изолированной гипофизарной недостаточности и врожденном дефиците гонадотропинов необходима МГТ препаратами половых стероидов. В случае конституциональной задержки полового развития в течение 6-12 мес проводится динамическое наблюдение, в дальнейшем, при отсутствии самостоятельной индукции пубертата, - проведение МГТ. Инициация пубертата проводится препаратами эстрогенов. После этого выполняют УЗИ половых органов, определяют наличие фолликулов, определяют уровень эстрадиола. При отсутствии фолликулов, гипоэстрогении и отсутствии менструальноподобных выделений дальнейшее назначение препаратов из ряда прогестерона нецелесообразно. При появлении фолликулов, увеличении яичников, повышении уровня эстрогенов и появлении менструальноподобных выделений МГТ продолжают по общепринятым схемам.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Через год монотерапии эстрогенами переходят к циклической МГТ эстроген-гестагеновыми препаратами. При желании пациентки забеременеть используют методы стимуляции овуляции. При выборе схемы лечения учитывают степень развития вторичных половых признаков и половых органов пациентки. Длительность терапии зависит от полового развития и характера менструального цикла больной.

Органические нарушения гипоталамо-гипофизарной системы

Самая частая среди органических причин - краниофарингио-ма - опухоль, развивающаяся из ткани ножки гипофиза. Опухоль доброкачественная, часто подвергается кальцинозу, что облегчает ее диагностику на рентгенограмме черепа. Опухоль располагается супра-селлярно.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется сильными головными болями, неврологической симптоматикой. Лечение оперативное. К редким формам органической патологии гипоталамо-гипофизарной системы относится синдром Кальмана - первичная аменорея в сочетании с аносмией, то есть неспособностью воспринимать запахи. Это заболевание имеет генетическую, наследственную причину. Дефектный ген локализуется в X-хромосоме и наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Клиническая картина характеризуется инфантилизмом наружных и внутренних половых органов, отсутствием вторичных половых признаков и аносмией, что облегчает диагностику.

Хотя диагностика таких форм первичной аменореи с задержкой полового развития не представляет трудности, выявление причин нарушения функций гипоталамо-гипофизарной системы достаточно сложно. Все описанные формы клинически однотипны и характеризуются евнухоидным телосложением, резким недоразвитием наружных и внутренних половых органов, отсутствием или резким недоразвитием вторичных половых признаков. Для выяснения причин аменореи помогает наличие таких особых симптомов, как неврологические нарушения и аносмия.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Диагностика

Лабораторные исследования При гормональных исследованиях определяют низкий уровень гонадотропинов, поэтому все формы первичной аменореи называют гипогонадотропными в отличие от описанных выше пороков развития гонад, для которых характерен гипергонадотропизм. Однако общим является резкое снижение содержания эстрогенов в крови.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят с дисгенезией гонад. Основной отличительный признак - отсутствие неврологических симптомов у лиц с дисгенезией гонад. Важную роль отводят гормональным исследованиям, при которых у всех пациенток определяют низкие уровни эстрадиола, но концентрации гонадотропинов при дис-генезии гонад повышенные, а у пациенток с функциональными нарушениями гипоталамо-гипофизарной системы - сниженные.

Лечение

Лечение функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы - МГТ препаратами половых стероидов. МГТ необходима для развития вторичных половых признаков и менструальных выделений, которые положительно влияют на психику женщины. Кроме того, МГТ ликвидирует проявления дефицита эстрогенов в сердечнососудистой и костной системах.

Пороки развития половых органов Коды по МКБ-10

- Q50. Врожденные аномалии [пороки развития] яичников, фаллопиевых труб и широких связок.
 - ◇ Q50.0. Врожденное отсутствие яичника.
 - ◇ Q50.1. Кистозная аномалия развития яичника.
 - ◇ Q50.2. Врожденный перекрут яичника.
 - ◇ Q50.3. Другие врожденные аномалии яичника.
 - ◇ Q50.4. Эмбриональная киста фаллопиевой трубы.
 - ◇ Q50.5. Эмбриональная киста широкой связки.
 - ◇ Q50.6. Другие врожденные аномалии фаллопиевой трубы и широкой связки.
- Q51. Врожденные аномалии [пороки развития] тела и шейки матки.
 - ◇ Q51.0. Агенезия и аплазия матки.
 - ◇ Q51.1. Удвоение тела матки с удвоением шейки матки и влагалища.
- Глава 16. Репродуктивная эндокринология
 - ◇ Q51.2. Другие удвоения матки.
 - ◇ Q51.3. Двурогая матка.
 - ◇ Q51.4. Однорогая матка.
 - ◇ Q51.5. Агенезия и аплазия шейки матки.
 - ◇ Q51.6. Эмбриональная киста шейки матки.
 - ◇ Q51.7. Врожденный свищ между маткой и пищеварительным и мочеиспускательным трактами.
 - ◇ Q51.8. Другие врожденные аномалии тела и шейки матки.
 - ◇ Q51.9. Врожденная аномалия тела и шейки матки неуточненная.
- Q52. Другие врожденные аномалии [пороки развития] женских половых органов.
 - ◇ Q52.0. Врожденное отсутствие влагалища.
 - ◇ Q52.1. Удвоение влагалища. Исключено: удвоение влагалища с удвоением тела и шейки матки (Q51.1).
 - ◇ Q52.2. Врожденный ректовагинальный свищ.
 - ◇ Q52.3. Девственная плева, полностью закрывающая вход во влагалище.
 - ◇ Q52.4. Другие врожденные аномалии влагалища.
 - ◇ Q52.5. Сращение губ.
 - ◇ Q52.6. Врожденная аномалия клитора.
 - ◇ Q52.7. Другие врожденные аномалии вульвы.
 - ◇ Q52.8. Другие уточненные врожденные аномалии женских половых органов.
 - ◇ Q52.9. Врожденная аномалия женских половых органов неуточненная.

Гинатрезия, атрезия части влагалища

Гинатрезия, атрезия части влагалища - это отсутствие девственной плевы и нижней трети влагалища.

Код по МКБ-10

- Q52.3. Девственная плева, полностью закрывающая вход во влагалище.

Этиология и патогенез

Данный порок развития возникает в результате нарушения канализации нижнего отдела уrogenитального синуса, из которого формируется нижняя треть влагалища в период внутриутробного развития. Причины изучены недостаточно. Важно помнить, что у 40% пациенток имеются пороки мочевыделительной системы.

Клиническая картина

При атрезии гимена или части влагалища пациентки жалуются на циклические боли внизу живота, что связано с нарушением оттока менструальной крови и формированием гематокольпоса и гематоме-тры (скоплением крови в верхней части влагалища и матке). Других жалоб женщины не предъявляют.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Физикальное обследование

При физикальном обследовании - морфотип женского типа, нормальное развитие вторичных половых признаков. При гинекологическом исследовании - атрезия гимена или слепо заканчивающееся влагалище.

Лабораторные исследования

При исследовании уровня гормонов в крови определяют их соответствие возрасту.

При УЗИ - яичники нормальных размеров, увеличенные размеры матки с расширенной полостью (гематометра).

Лечение

Лечение хирургическое и сводится к рассечению гимена или перегородки влагалища, что нормализует менструальную и в дальнейшем генеративную функцию.

Аплазия матки (синдром Майера-Рокитанского-Кюстнера)

Аплазия матки - отсутствие матки, часто сочетается с отсутствием влагалища. Точно установлено, что в яичниках происходят нормальный фолликулогенез, синтез стероидов, овуляция и образование желтых тел. Именно поэтому нарушения полового развития при этом синдроме нет.

Коды по МКБ-10

- Q51.0. Агенезия и аплазия матки.
- Q52.0. Врожденное отсутствие влагалища.

Клиническая картина

Пациентку ничего не беспокоит, кроме отсутствия менструации.

Диагностика

Физикальное обследование

При физикальном обследовании устанавливают нормальное развитие вторичных половых признаков, женский морфотип.

При гинекологическом исследовании диагноз сложности не представляет в случае аплазии влагалища и матки. При аплазии только матки имеется нижняя треть слепо заканчивающегося влагалища, что подтверждают при вагиноскопии (у девственниц).

Лабораторные исследования

Гормональные исследования дают мало информации, уровни гона-дотропинов и половых стероидов - в пределах возрастных нормативов и циклически меняются.

Проба с гестагенами, гестагенами и эстрогенами отрицательная, что подтверждает маточную форму аменореи.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Инструментальные исследования

УЗИ окончательно подтверждает диагноз, при этом определяются нормальных размеров яичники и отсутствие матки.

Лечение

Лечение хирургическое - кольпопозз из тазовой брюшины вагинальным доступом параллельно с лапароскопией. После пластической операции возможна половая жизнь. Гормональная терапия не показана ввиду нормальных функций яичников. Необходим эхографический контроль за состоянием яичников, поскольку при отсутствии матки в них часто формируются функциональные кисты. Своевременная антигонадотропная терапия (КОК в пролонгированном режиме) способствует их регрессу. Генеративная функция может быть выполнена с помощью вспомогательных репродуктивных технологий в программе суррогатного материнства.

Вторичная аменорея

Вторичная аменорея - это отсутствие менструации в течение 6 мес и более. При этой форме аменореи нарушения развития вторичных половых признаков не наблюдается, поскольку пубертатный период протекает в соответствующих возрастных пределах.

Код по МКБ-10

- N91.1. Вторичная аменорея.

Эпидемиология

В отличие от первичной, вторичная аменорея встречается часто и составляет до 75% случаев в структуре всех форм аменореи. Это частый симптом СПКЯ, метаболического синдрома, нарушений функций надпочечников, ЩЖ. На долю вторичной аменореи при названных нейроэндокринных синдромах приходится более 50%. Эти формы вторичной аменореи изложены в соответствующих разделах.

Ниже представлены остальные варианты вторичной аменореи, возникающие в результате травм, заболеваний матки и функциональных нарушений гипоталамо-гипофизарной системы.

Заболевания матки. Атрезия цервикального канала

Атрезия цервикального канала - отсутствие менструаций в результате травматических внутриматочных манипуляций, выскабливаний, при которых повреждается базальная мембрана эндоцервикса.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Эпидемиология

Частота данной формы аменореи составляет примерно 5-7% в структуре вторичной аменореи.

Этиология

Данная форма аменореи возникает после абортов, выскабливаний, электроконизации шейки матки.

Патогенез

В результате травмы разрушается слизистая оболочка цервикаль-ного канала до базальной мембраны, активируются факторы адгезии, что приводит к спаечному процессу.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется отсутствием менструации после хирургических вмешательств, перечисленных выше. Важный симптом - циклические боли вследствие нарушения оттока менструальной крови.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза (предшествующий аборт и т.д.), клинической картины и данных УЗИ, проведенном при болях, когда выявляют расширение полости матки и скопление в ней жидкости (гематометру). Гормональные исследования неинформативны, поскольку функция яичников не нарушена. Пробы с гестагенами, эстрогенами и гестаге-нами отрицательные, что указывает на маточный уровень поражения репродуктивной системы.

Лечение

Восстановление проходимости цервикального канала при зондировании можно проводить амбулаторно только при своевременной диагностике. При длительности аменореи более 6-12 мес показана гистерорезектоскопия.

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана)

Внутриматочные синехии (синдром Ашермана) - следствие частых, грубых выскабливаний или эндометритов.

Код по МКБ-10

- N85.6. Внутриматочные синехии.

Эпидемиология

Частота составляет примерно 3% среди причин вторичной аменореи.

Этиология и патогенез

Такие же, как при атрезии цервикального канала. Нередко синдром Ашермана развивается после резектоскопий больших субмукозных миом на широком основании, после абортoв.

Клиническая картина

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

В отличие от атрезии цервикального канала, циклических болей пациентки не отмечают. Частая ошибка практикующих врачей - поиск эндокринных нарушений при аменорее после аборта. Нет ни одного нейроэндокринного синдрома, который был бы причиной аменореи после аборта или диагностического выскабливания!

Диагностика

Диагностика основана на данных анамнеза - отсутствии менструации после различных хирургических вмешательств. Уровень половых и гонадотропных гормонов в пределах нормы, поэтому эту форму аменореи называют нормогонадотропной.

Внутриматочные синехии можно заподозрить по данным трансвагинальной эхографии.

Важное диагностическое значение имеет отрицательная проба с гестагенами, эстрогенами и гестагенами. При гистероскопии и гисте-росальпингографии выявляют типичную картину внутриматочных синехий.

Лечение

Лечение хирургическое и заключается в рассечении спаек при гистерорезектоскопии. После операции рекомендуется гормональная терапия препаратами.

Частой ошибкой является несвоевременная индукция полового созревания (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Ошибки несвоевременной индукции полового созревания

Ошибки	Комментарий
Раннее (до 13-14 лет) назначение препаратов эстрогенов у девочек с синдромом Шере-шевского-Тернера	Может ухудшить ростовой прогноз. Лечение начинают с минимальной дозы эстрогенов, особенно при использовании синтетических эстрогенов (этинилэстрадиола)
Передозировка препарата при заместительной эстрогенотерапии	Осложнения (мастопатия, гиперплазия эндометрия, миома матки), их можно избежать путем подбора адекватных препаратов и усиления гестагенного компонента комплексной терапии
Перерыв в МГТ при лечении дисгенезии гонад	Вызывают резкую реакцию гипоталамуса на отмену, способствуя формированию гипоталамических нарушений
Попытки регуляции менструального цикла при лечении первичной аменореи центрального генеза без учета основного заболевания	Неэффективны

Функциональные нарушения гипоталамо-гипофизарной системы. Аменорея на фоне потери массы тела

Эпидемиология

В структуре вторичной аменореи эта форма аменореи составляет до 20-25%.

Профилактика

Нормализация режима труда и отдыха, полноценное питание, особенно в период полового развития. Родители и учителя должны быть информированы об основах физиологического развития подростков.

Этиология

Причина снижения синтеза и выделения гонадотропных гормонов - это голодание. Очень часто эмоционально неустойчивые девушки 14-18 лет соблюдают косметическую низкокалорийную диету для достижения «идеальной фигуры». Оценить границу между небольшой потерей массы тела, которая не отражается на состоянии здоровья, и началом заболевания практически невозможно, так как патологические изменения на фоне голодания развиваются постепенно, а хорошее самочувствие сохраняется длительное время. Кроме того, реакция организма на похудение индивидуальна, и даже небольшая потеря массы тела (на 3-10%) может привести к началу заболевания.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Патогенез

Патогенетические механизмы развития вторичной аменореи на фоне потери массы тела связаны с нарушением нейроэндокринного контроля за синтезом и выделением гонадотропин-рилизинг-гормона. В результате снижения продукции гонадотропин-рилизинг-гормона уменьшается секреция гонадотропинов в гипофизе, поэтому эта форма вторичной аменореи относится к гипогонадотропным. Определенную роль играет уменьшение количества жировой ткани, которая является местом внегонадного синтеза половых стероидов. Быстрая потеря 10-15% жировой ткани не только в период пубертата, но и в постпубертатном периоде приводит к резкому прекращению менструации.

Клиническая картина

Вторичная аменорея - один из самых заметных признаков начала заболевания при соблюдении косметической диеты, что заставляет девушек обратиться именно к гинекологу. Хотя это только признак общего заболевания, связанного с

голоданием. Пациентки тщательно скрывают факт соблюдения косметической диеты и голодание. Именно поэтому часто назначают неправильное лечение, в основном направленное на нормализацию менструального цикла приемом КОК, усугубляющих снижение гонадотропной функции. Толчком к соблюдению косметической диеты часто служат стресс, нейроинфекции, нетактичное замечание окружающих относительно дефекта фигуры или незначительной полноты. При потере массы тела на 5-18% резко прекращаются менструации без периода олигоменореи. На фоне продолжающейся потери массы тела нарастают симптомы голодания: брадикардия, гипотония, гипогликемия, гипотермия, гастрит, запоры. В дальнейшем развивается кахексия с полной потерей аппетита и отвращением к еде. Эта симптоматика очень сходна с психическим заболеванием - нервной анорексией.

Диагностика

Диагноз аменореи на фоне потери массы тела можно поставить в поликлинических условиях на основании таких критериев, как:

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- соблюдение косметической диеты (выясняется при активном опросе);
- хронологическое совпадение потери массы тела и наступления вторичной аменореи.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обращают на себя внимание резкое уменьшение количества подкожно-жировой ткани, снижение массы тела. Телосложение женского типа. Вторичные половые признаки развиты нормально. При гинекологическом исследовании - гипоплазия матки, атрофия слизистых оболочек вульвы и влагалища.

Лабораторные исследования

Гормональные исследования характеризуются снижением в крови уровня ЛГ, ФСГ, эстрадиола. При последовательном проведении гормональных проб выявляют резервные возможности различных уровней репродуктивной системы. Гестагеновая проба может быть положительной или отрицательной, что связано с длительностью аменореи. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. Кломифеновая проба также может быть отрицательной или положительной аналогично гестагеновой пробе. Функция гипофиза сохранена и доказывает гипоталамический генез патологии при проведении пробы с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. Проба с гонадотропинами способствует нормальному росту и созреванию фолликулов, то есть адекватной реакции яичников на стимуляцию.

Инструментальные исследования

При УЗИ органов малого таза яичники нормальных размеров, мультифолликулярные, эндометрий менее 5 мм, размеры матки уменьшены.

Лечение

Лечение во многом определяется психоэмоциональным состоянием пациентки и длительностью вторичной аменореи. Необходимо убедить пациентку в том, что основная причина заболевания - потеря массы тела. Диета должна быть высококалорийной, с питанием 5-6 раз в день, легкоусвояемой, с добавлением соленых и острых продуктов, повышающих аппетит. Обязательно назначение витаминов группы В, Е или поливитаминов, циклической витаминотерапии. Восстановление менструального цикла возможно только после нормализации массы тела и психоэмоционального статуса и во многом зави-

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

сит от длительности аменореи. В результате лечения через 6-8 мес нормализуется масса тела, улучшается общее состояние и показатели гормонов в крови, у 80% больных восстанавливается менструальный цикл. При отсутствии эффекта рекомендуется терапия препаратами натуральных эстрогенов и гестагенов в течение 3-6 мес, что оказывает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры. После нормализации массы тела можно проводить стимуляцию овуляции кломифеном (Кломифеном цитратом*) с 5-го по 9-й день цикла по 100 мг в течение 4-6 циклов под ультразвуковым контролем мониторинга фолликулогенеза.

Прогноз

Прогноз благоприятный для восстановления менструальной и генеративной функций при своевременной диагностике и лечении.

Психогенная аменорея

Эпидемиология

Частота в структуре вторичной аменореи - примерно 4-6%. **Этиология**

Вторичная аменорея в репродуктивном возрасте может быть следствием психоэмоциональных нарушений. В качестве примера всегда приводят аменорею военного времени.

Патогенез

Патогенез тот же, что при аменорее на фоне потери массы тела.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется внезапным прекращением менструации, без предварительного периода олигоменореи. Отсутствуют также вегетативно-сосудистые симптомы, характерные для климакса.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании анамнеза и клинической картины. При гормональных исследованиях отмечается снижение уровня гонадотропинов и половых стероидов до базальных значений. При УЗИ яичники мультифолликулярные, нормальных размеров, эндометрий линейный, размеры матки уменьшены. Гестагеновая проба отрицательная. Проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная. Функция гипофиза сохранена и доказывает гипоталамический генез патологии при проведении пробы с агонистами гонадотропин-рили-зинг-гормона. Проба с гонадотропинами способствует нормальному росту и созреванию фолликулов, то есть адекватной реакции яичников на стимуляцию.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Лечение

При нормализации ситуации (ликвидации стресса) восстанавливается нормальная функция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. При отсутствии эффекта рекомендуется МГТ препаратами натуральных эстрогенов и гестагенов в течение 3-6 мес, что дает стимулирующий эффект на гипоталамические структуры.

Яичниковые формы вторичной аменореи.

Синдром резистентных яичников

Синдром резистентных яичников возникает у женщин в возрасте до 35 лет, характеризуется вторичной аменореей, макро- и микроскопически неизмененными яичниками и повышенным уровнем гона-дотропинов.

Код по МКБ-10
• N91.2. Аменорея неуточненная.

Эпидемиология
Частота синдрома резистентных яичников составляет примерно 2-3% среди всех форм аменореи.

Этиология и патогенез
Причины возникновения синдрома резистентных яичников до конца не изучены. Возможно, что его развитие связано с генетически обусловленными дефектами рецепторного аппарата фолликулов. Есть данные, указывающие на аутоиммунную природу патологии - присутствие антител, блокирующих рецепторы к ФСГ в яичниках, что подтверждается частым сочетанием с различными аутоиммунными заболеваниями. Большая роль отводится внутрияичниковым факторам, регулирующим связывание ФСГ с рецепторами фолликулов.

Клиническая картина
Клиническая картина характеризуется вторичной аменореей в возрасте до 35 лет. В анамнезе больных синдромом резистентных яичников отмечают наследственную отягощенность по нарушениям менструальной и генеративной функций, большую частоту инфекционных и аутоиммунных заболеваний. Начало заболевания пациентки связывают с тяжелыми вирусными инфекциями, стрессовыми ситуациями. Помимо отсутствия менструации, у больных других жалоб нет. Возраст менархе своевременный, менструации постепенно приобретают характер олигоменореи, и до 35 лет развивается аменорея, беременности бывают редко. Важный информативный признак - отсутствие приливов и других вегетативно-сосудистых нарушений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы. Телосложение женского типа, ИМТ - 20-24 кг/м², вто-

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
ричные половые признаки развиты правильно. При гинекологическом исследовании обращают на себя внимание гипоэстрогенные проявления: гиперемия и истончение слизистых оболочек вульвы, влагалища.

Диагностика
Лабораторные исследования
Решающую роль в диагностике играют гормональные исследования, при которых определяются высокий уровень ЛГ и ФСГ и низкий уровень эстрадиола, уровень пролактина - в пределах нормы. Гестагеновая проба отрицательная, проба с эстрогенами и гестагенами всегда положительная, проба с кломифеном отрицательная. При гипергонадотропных формах аменореи проведение кломифеновой пробы нецелесообразно, поскольку она направлена на повышение синтеза и выделения гонадотропинов, которые и так повышены. Реакция гонадотропной функции гипофиза на введение эстрогенов адекватная: снижение уровня ФСГ, что указывает на сохранность механизмов обратных связей и яичниковый генез заболевания. Также положительна проба с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, что указывает на сохраненные резервные возможности гипофиза.
Инструментальные исследования
При УЗИ определяются нормальных размеров яичники со множеством фолликулов диаметром до 5-6 мм; матка нормальных размеров, эндометрий тонкий.

Дифференциальная диагностика
Проводится с недостаточностью яичников, для которой характерно повышение уровня гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), но, в отличие от синдрома резистентных яичников, по данным УЗИ в яичниках не визуализируются фолликулы, а симптоматика характеризуется наличием климактерических вегетативно-сосудистых симптомов.

Лечение
Лечение синдрома резистентных яичников предусматривает применение препаратов МГТ [например, дидрогестерон + эстрадиол (Фемос-тон 2*)]. Терапия направлена на профилактику эстрогендефицитных состояний и нормализацию менструального цикла, а также подавление уровня гонадотропинов. Восстановление генеративной функции возможно с помощью вспомогательных репродуктивных технологий путем эстракорпорального оплодотворения с донацией яйцеклетки.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Преждевременная недостаточность яичников
Преждевременная недостаточность яичников - это симпто-мокомплекс, характеризующийся вторичной аменореей, симптомами дефицита эстрогенов (приливами, повышенной потливостью и др.) и повышением уровня гонадотропинов (ФСГ и ЛГ) у женщин в возрасте до 40 лет, имевших в прошлом нормальные менструальную и генеративную функции.

Код по МКБ-10
• E28.3. Первичная яичниковая недостаточность.

Эпидемиология
Данная патология встречается в 1-3% в популяции и занимает до 10% в структуре различных форм аменореи.

Этиология и патогенез
Имеется множество теорий, объясняющих преждевременное истощение фолликулярного аппарата яичников. Одна из причин - хромосомные аномалии, в частности, наличие трех X-хромосом. Показана семейная концентрация генов, ответственных за проявление данной патологии. Установлено, что различные неблагоприятные факторы как в антенатальном, так и в постнатальном периоде (радиация, химические вещества, тератогенные ЛС, вирусы гриппа, краснухи, паротита) могут привести к повреждению гонад и замещению их соединительной тканью и апоптозу гормонально-активных клеток фолликулов. Вероятно, на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекционные заболевания, интоксикации, стрессы) могут способствовать развитию синдрома истощения яичников. В результате резкого прекращения гормональной функции яичников по механизмам отрицательной обратной связи повышается продукция гонадолиберина и, соответственно, гонадотропинов, поэтому данная форма аменореи относится к гипергонадотропным.

Диагностика
Диагностика основывается на данных анамнеза и клинической картины.

Лабораторные исследования
Решающая роль принадлежит гормональным исследованиям, при которых определяется значительное повышение уровня гонадотро-пинов, особенно ФСГ, и резкое снижение уровня эстрадиола. Проба с гестагенами, эстрогенами и гестагенами, кломифеном отрицательная.
Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Инструментальные исследования
При трансвагинальной эхографии яичники уменьшены в размерах, фолликулы отсутствуют, матка меньше нормы, эндометрий линейный.

Дифференциальная диагностика
Дифференциальная диагностика проводится с синдромом резистентных яичников и ранней менопаузой - возрастным, физиологическим, генетически детерминированным процессом. Климакс, как известно, проходит с постепенным угасанием функций репродуктивной системы. Прекращение менструаций не свидетельствует о прекращении гормональной функции яичников, которая продолжается в постменопаузе достаточно длительное время. При синдроме недостаточности яичников гестагеновая проба отрицательная, тогда как при ранней менопаузе может быть положительной. При синдроме недостаточности яичников резко, без периода опсоменореи, прекращается не только менструальная, но и гормональная функция яичников по типу кастрации, фолликулярный аппарат яичников отсутствует, поэтому стимуляция овуляции неэффективна. Эти данные важны для практикующих врачей, поскольку пациентки с синдромом недостаточности яичников часто обращаются именно по поводу вторичного бесплодия.

Лечение
Лечение направлено на профилактику и терапию эстрогендефицитных состояний: вегетативно-сосудистых нарушений, урогенитальных расстройств, остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний. С этой целью проводят МГТ препаратами натуральных эстрогенов до возраста естественной менопаузы. На фоне лечения быстро проходят приливы, улучшаются общее самочувствие, работоспособность. Восстановление генеративной функции возможно путем вспомогательных репродуктивных технологий с донацией яйцеклетки.

Синдром гиперторможения яичников
Эта форма вторичной аменореи характеризуется отсутствием менструации после длительного приема препаратов, тормозящих гонадо-тропную функцию гипофиза. Синдром гиперторможения яичников - ятрогенная патология.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Код по МКБ-10

- E89.4. Нарушение функции яичников, возникшее после медицинских процедур.

Этиология и патогенез

Торможение гонадотропной секреции после длительного ее подавления эстроген-гестагенными препаратами КОК приводит к развитию вторичной аменореи. Однако это происходит далеко не у всех женщин, принимающих годами КОК. Полагают, что синдром гиперторможения яичников после приема КОК развивается при генетически обусловленной недостаточной секреции гипоталамического релизинг-гормона, а также при приеме препаратов II поколения: КОК последнего поколения не дают подобные эффекты. Торможение гормональной функции яичников применяют с терапевтической целью при рецидивирующих гиперпластических процессах эндометрия. Гиперторможение в подобных случаях достигается подавлением функции гипоталамических структур и, как следствие, гипофиза и яичников. Подавление гонадотропной функции гипофиза может быть следствием химиотерапии, лучевого воздействия по поводу опухолей эстрагенитальной системы.

Клиническая картина

Клиническая картина характеризуется отсутствием менструаций без каких-либо вегетативно-сосудистых проявлений, характерных для синдрома истощения яичников и преждевременной менопаузы.

Диагностика

Диагноз устанавливают на основании данных анамнеза, клинической картины и определения гонадотропинов. Уровень гонадотропных гормонов и эстрадиола в крови снижен (в пределах базальных концентраций).

Анамнез

В анамнезе частота перенесенных острых респираторных вирусных инфекций выше, чем в популяции, возраст менархе своевременный или поздний, возможны нарушения менструального цикла по типу гипоменструального синдрома.

Физикальное обследование

При гинекологическом исследовании - уменьшение размеров матки, выраженная гипоестрогения (сухость слизистых оболочек вульвы, влагалища) не отмечается.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Инструментальное исследование

При УЗИ - уменьшение размеров матки, эндометрий не более 3-5 мм, размеры яичников соответствуют норме, фолликулярный аппарат выражен по типу мультифолликулярных яичников.

Лечение

Синдром гиперторможения яичников после приема КОК, как правило, лечения не требует. Менструации восстанавливаются через 3-4 мес самостоятельно.
Эффективно применение кломифена после менструальной реакции в ответ на пробу с гестагенами. Кломифен назначают в дозе 100 мг с 5-го по 9-й день цикла под контролем ультразвукового мониторинга фолликулогенеза.

Ошибки и необоснованные назначения при вторичной аменорее

- Частая ошибка практикующих врачей - поиск эндокринных нарушений при аменорее после аборта. Нет ни одного нейроэндокринного синдрома, который был бы причиной аменореи после аборта или диагностического выскабливания.
- Ошибочное назначение КОК при вторичной аменорее, связанной с дефицитом массы тела, поскольку такая терапия будет еще сильнее угнетать гонадотропную функцию.
- Длительная монотерапия эстрогенами у женщин с сохранной маткой при преждевременной недостаточности яичников не показана, так как может привести к гиперплазии и раку эндометрия. При истощении фолликулярного аппарата яичников стимуляция яичников не показана.

В заключение следует обратить внимание практикующих врачей на то, что в подавляющем большинстве случаев аменорея сопровождается гипоестрогенией, манифестирующей впоследствии сердечно-сосудистыми заболеваниями, остеопорозом, снижением качества жизни.

16.2. НАРУШЕНИЕ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛА

Д.А. Деркаг

Нарушения половой дифференцировки - обширная группа заболеваний с высокой клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Это врожденное состояние, обусловленное хромосомным, гонадным или соматическим нарушением, приводящим к несоответствию строения наружных половых органов гендерной принадлежности гонад и

генетическому полу. Формально все нарушения половой дифференцировки можно разделить на три большие группы: нарушения гонадной дифференцировки, неадекватная вирилизация индивидуумов с кариотипом 46,XY и состояния, связанные с маскулинизацией и вирилизацией индивидуумов с кари-отипом 46,XX.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Код по МКБ-10

- Q56. Неопределенность пола и псевдогермафродитизм.

Эпидемиология

Данные по частоте могут значительно различаться в зависимости от формы патологии полового развития. По разным данным, заболеваемость подобной патологией составляет от 1 на 2700 новорожденных (синдром Тернера) до 1 на 20 000 и значительно реже при различных НФП с кариотипом 46,XY.

Классификация

Хотя классификация нарушений половой дифференцировки не имеет законченной формы и постоянно развивается, существующая и используемая в настоящий момент с учетом новой терминологии наиболее полно отражает весь накопленный опыт в понимании данной нозологии (табл. 16.2).

Таблица 16.2. Классификация нарушений формирования пола

Хромосомное нарушение формирования пола	НФП 46,XY	НФП 46,XX
45,X. Синдром Тернера и его варианты	Нарушения формирования гонад (яичко). 1. Чистая дисгенезия яичек (синдром Swyer). 2. Смешанная дисгене-зия яичек. 3. Синдром регрессии гонад (синдром рудиментарных яичек)	Нарушения формирования гонад (яичник). 1. Овотестикулярное НФП. 2. Тестикулярное (транслокация SRY на X-хромосому, двойная копия SOX9). 3. Дисгенезия гонад
47,XXY. Синдром Клайн-фельтера и его варианты		
45,X/46,XY; 46,XX/46,XY. Смешанная овотести-кулярная форма НФП, химеризм по половым хромосомам	Дефекты биосинтеза или действия тестостерона. 1. Дефекты биосинтеза тестостерона: дефициты 17β-гидроксис-тероиддегидрогеназы, 5α-редуктазы, STAR-мутации. 2. Дефекты действия тестостерона: синдром нечувствительности к андрогенам (полная и неполная формы). 3. Дефекты рецептора ЛГ: аплазия и гипоплазия клеток Лейдига. 4. Дефекты синтеза и действия антимюлле-рова гормона (синдром персистенции мюллеро-вых производных)	Избыток андрогенов. 1. Дефицит 21-гидрокси-лазы. 2. Дефицит 11β-гидроксилазы. 3. Дефицит POR-P450-оксидоредуктазы. 4. Фетоплацентарное НФП - дефицит арома-тазы. 5. Материнское НФП: ■ лютеома; ■ внутриутробная ятроген-ная вирилизация

Клиническая картина

Нарушение формирования пола, 46,XX
Такие генные мутации, как транслокация SRY на X-хромосому, дефекты генов WNT-4, удвоение единственной копии у плода женского пола гена SOX-9, могут приводить к **нарушению формирования яичников** (гонадальному дисгенезу, стрек-гонадам или развитию овотести-са) и порокам развития других органов и сопровождаться появлением симптомов вирилизации наружных половых органов у пациентов с кариотипом 46,XX. Так, наличие единственной копии WTN-4 у плода женского пола сопровождается нарушением формирования мюлле-ровых производных (например, синдромом Майера-Рокитанского-Кюстера) и пороков развития почек. Его полное отсутствие, помимо нарушения половой дифференцировки и внутриутробной реверсии пола на мужской, сопровождается пороками развития почек, надпочечников и легких. В подавляющем большинстве клинических случаев НФП 46,XX представлено **избытком действия андрогенов**. Наиболее частая форма - ВДКН. Заболевание чаще связано с недостаточностью 21-гидроксилазы (P450c21) (95% всех форм ВДКН). Для всех вариантов характерны женский кариотип 46,XX, гонады женского пола (правильно сформированные яичники). Наружные половые органы бисексуальны. Клинический фенотип определяют по выраженности экспрессии мутантного гена. Полная потеря активности 21-гидроксила-зы (помимо синдрома вирилизации) приведет к выраженным электролитным нарушениям, вызванным дефицитом альдостерона (солье-ряющая форма). Стривенд вирилизации половых органов варьирует от незначительной гипертрофии клитора до формирования наружных половых органов, близких к мужским. Недостаточность 11-гидрокси-лазы, сопровождаемая гипернатриемией и гиперволемией, приводит к развитию симптоматической АГ.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Нарушение формирования пола 46,XY

Характеризует пациентов с неадекватной маскулинизацией при мужском кариотипе. Эта группа пациентов характеризуется интерсексуальными или женскими наружными половыми органами, гениталь-ным инфантилизмом. Нарушение формирования яичка

Синдром чистой агенезии (дисгенезии) гонад. Заболеваемость - 1 на 25 000 популяции. Этот синдром обусловлен точечными мутациями генов X-хромосомы (при кариотипе 46,XX) или мутацией гена SRY Y-хромосомы (при кариотипе 46,XY - синдром Свайера). Симптомы дизэмбриогенеза, свойственные синдрому Тернера, отсутствуют (чистая агенезия). Характерны нормальный рост, недоразвитые вторичные половые признаки и выраженный половой инфантилизм, первичная аменорея. Наружные половые органы сформированы по женскому типу. У пациентов с чистой агенезией гонад и кариотипом 46,XY иногда происходит вирилизация наружных половых органов.

Дисгенезия тестикул. Выделяют смешанную и билатеральную формы.

Смешанная дисгенезия (асимметричный гонадный дисгенез) - гонады сформированы асимметрично. Внутренние половые органы представлены с одной стороны стреком, с другой - яичком, функция которого, как правило, сохранена. Кавернозные тела сформированы достаточно. При смешанной форме производные мюллерова протока сформированы лучше на стороне стрека, благодаря чему в пубертате возможно удовлетворительное формирование вторичных мужских половых признаков. У больных находят хромосомные аномалии в виде мозаицизма 45,X0/46,XY.

Билатеральная форма - двусторонний тестикулярный дисгенез с недостаточной функцией клеток Лейдига и Сертоли. При кариотипе 46,XY присутствуют структурные аномалии Y-хромосомы. Наружные половые органы бисексуальны, внутренние половые органы - женские. Для билатеральной формы характерен гипогонадизм (вследствие неспособности яичек вырабатывать тестостерон).

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

К редким причинам НФП 46,XY относят наследуемые по аутосом-но-рецессивному типу врожденные **нарушения биосинтеза тестостерона**, обусловленные дефектом одной из нескольких ферментных систем, участвующих в синтезе тестостерона в надпочечниках и гонадах. НФП кариотип 46,XY может быть обусловлено не только недостаточностью биосинтеза тестостерона, но и нарушением механизма его действия (недостаточностью 5 α -редуктазы и дефектом рецептора к ЛГ).

К одному из примеров **нарушения клеточного действия андро-**

генов относится синдром тестикулярной феминизации, это наиболее часто встречаемое проявление НФП 46,XY. Заболеваемость синдромом составляет от 1 на 20 000 до 1 на 64 000 новорожденных мальчиков. Эта патология имеет X-сцепленный характер наследования. Вследствие мутации гена андрогенного рецептора (описано более 400 мутаций!) возникает резистентность тканей-мишеней пациентов с генетическим и гонадным мужским полом к андрогенам при достаточной чувствительности к эстрогенам. Для пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам характерны следующие черты: кариотип 46,XY при женском фенотипе, аплазия влагалища, отсутствие или недостаточное развитие характерного оволосения, спонтанное развитие молочных желез, первичная аменорея, отсутствие матки и других производных мюллера протока.

У пациентов с синдромом тестикулярной феминизации правильно сформированные яички могут быть расположены экстраабдоминаль-но: в паховых каналах, больших половых губах или брюшной полости. Традиционно синдром тестикулярной феминизации подразделяют на полную и неполную формы (в зависимости от степени чувствительности к андрогенам). Вариант фенотипа, при котором наружные половые органы близки к нормальным мужским, носит название **«синдром Рейфенштейна»**.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Хромосомные нарушения формирования пола

45,X - синдром Тернера и другие варианты (заболеваемость - 1 на 2000-2500 новорожденных девочек) обусловлены полной или частичной моносомией по X-хромосоме, представленной во всех или в части клеток организма. Возможны мозаичные варианты 45,X0/46,XX, 45,X0/46,Xu. Аномалии X-хромосомы приводят к нарушению экспрессии генов, контролирующих дифференцировку и функции яичников. В результате возникает двусторонний гонадный дисгенез - гонады представлены стрекками. Кроме того, страдают гены аутосом, контролирующие рост и дифференцировку соматических клеток. Это приводит к низкорослости и развитию множества других соматических аномалий, таких как высокое небо, деформация ушных раковин, короткая шея, низкая скорость роста волос, крыловидные складки шеи, пороки сердца, пороки развития почек (подковообразная почка) и др.

Овотестикулярное нарушение формирования пола

Овотестикулярное НФП (истинный гермафродитизм, или синдром двуполоых гонад) - редкая патология, при которой у индивидуума присутствуют элементы овариальной и тестикулярной тканей. Яичко и яичник могут быть сформированы по отдельности или же в пределах одной (ovotestis). Кариотип чаще нормальный женский, реже мужской, также возможен мозаицизм по половым хромосомам. Клинические проявления разнообразны и обусловлены активностью овариальной или тестикулярной ткани. Наружные половые органы имеют бисексуальное строение.

Этиология

В основе нарушения нормального хода эмбриогенеза у пациентов с синдромом НФП могут лежать как наследственные (мутации половых хромосом и аутосом), так и экзогенные причины, действующие в критические периоды беременности, такие как интоксикации, облучение, андрогенпродуцирующие опухоли, прием матерью препаратов с андрогенной активностью и др.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Механизм развития

Формирование пола происходит в несколько этапов: детерминация генетического пола; дифференцировка гонад с определением гонадного пола и потенциального направления репродуктивной функции; формирование гормонального пола с преобладанием тех или иных половых гормонов; формирование соматического пола и, наконец, определение гражданского пола, определяющего половое воспитание. Существует множество моделей, рассматривающих взаимодействия генов в ходе половой дифференцировки. Одна из них представлена на рис. 16.1 (см. цв. вклейку).

Дифференциально-диагностические мероприятия

Анамнез

При сборе анамнеза следует обратить внимание на характер и темпы роста в детском и подростковом возрасте. опережение линейного роста в первые годы жизни и его замедление или прекращение к 9-10 годам (вследствие раннего закрытия хрящевых зон роста в костях) могут свидетельствовать в пользу дисфункции коры надпочечников из-за гиперандрогенемии. Об этом заболевании можно думать и при раннем появлении полового оволосения. У пациенток с первичной аменореей, бесплодием и скудным оволосением (или его отсутствием) необходимо выяснить, имеют ли ближайшие родственники по материнской линии подобные нарушения. Это, а также указание на проведение операций по поводу одно-, двусторонней паховой грыжи в детском возрасте могут свидетельствовать о синдроме нечувствительности к андрогенам.

Физикальное обследование

Оценка телосложения, особенно при значительных отклонениях от основных размеров, позволяет ретроспективно оценить особенности периода полового созревания. Так, евнухоидное телосложение чаще формируется при различных формах гипогонадизма, агенезии или дисгенезии гонад, овотестикулярном НФП. Если половой инфантилизм сочетается с нарушением роста и стигмами дизэмбриогенеза, то при соответствующих изменениях генотипа диагноз синдрома Тернера не вызывает сомнений. Пальпаторное определение гонад в больших половых губах или по ходу паховых каналов позволяет заподозрить наличие НФП 46,XY. На это может указывать и отсутствие матки при проведении вагинального или ректального исследования.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Лабораторные исследования

Важная роль среди лабораторных методов диагностики принадлежит определению содержания гормонов в сыворотке крови. Так, высокое содержание гонадотропинов (ЛГ, ФСГ) характерно для нарушений гонадной дифференцировки - гипергонадотропного гипогонадизма (чистая агенезия гонад, синдром Тернера, билатеральная дисгенезия яичек). Эндокринную функцию гонад оценивают путем определения в крови половых стероидов. При гормональном исследовании у пациентов с синдромом нечувствительности к андрогенам находят высокие показатели тестостерона, так как гормональная функция правильно сформированных тестикулов не страдает. Уровень эстрадиола может быть повышен за счет периферической конверсии тестостерона. В тех ситуациях, когда эндокринная функция гонад по тем или иным причинам неясна, возможно применение пробы с ХГЧ или агониста-ми люлиберина. Определение хромосомных (кариотипирование) и генных нарушений для более точной дифференциальной диагностики позволяет упростить диагностику варианта НФП. Это касается определения мутаций генов: CYP (21, 17, 11) - для дифференциальной диагностики врожденных нарушений надпочечникового стероидогенеза (ВДКН); AR - для подтверждения синдрома нечувствительности к андрогенам; SRD5A2 - для подтверждения дефицита 5 α -редуктазы.

Инструментальные исследования
Эти методы диагностики имеют решающее значение для определения половой принадлежности половых желез. Для этой цели можно использовать УЗИ и КТ малого таза, но максимальную информацию о состоянии внутренних половых органов дает их визуальный осмотр с последующей биопсией и удалением по показаниям эндоскопическим методом (лапароскопией).
Алгоритм дифференциальной диагностики НФП представлен на рис. 16.2.



Рис. 16.2. Дифференциальная диагностика различных форм нарушений формирования пола

Лечение
Хирургическая коррекция пола предусматривает формирование наружных половых органов в зависимости от избранного пола (феминизирующая или маскулинизирующая реконструкция), а также решение вопроса о судьбе гонад. В настоящий момент, учитывая высокий риск развития опухолей, не вызывает сомнений необходимость проведения двусторонней гонадэктомии всем больным, адаптируемым в женском поле с кариотипом 46,XY или компонентом Y-хромосомы в случае мозаичных вариантов (овотестикулярная форма НФП, дисгенезия гонад, синдром нечувствительности к андрогенам неполной формы).
Своевременное назначение заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами - неотъемлемый этап лечения и реабилитации данной группы больных.
Гормональная терапия у пациентов с женским гражданским полом состоит в коррекции явлений гипогонадизма, а также в предотвращении проявлений посткастрационного синдрома у больных, перенесших гонадэктомию:
• монотерапия эстрадиолом (Эстрофем*, Дивигель*, Эстрожель*), эстрадиола валератом (Прогинова*);
• КОК: гестоден + этинилэстрадиол (Фемоден*, Логест*), дезогестрел + этинилэстрадиол (Мерсилон*), этинилэстрадиол + ципро-терон (Диане-35*), диеногест + этинилэстрадиол (Жанин*);
• препараты МГТ для коррекции постменопаузальных расстройств: двухфазные - дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон 2*, Фемостон 1*), норгестрел + эстрадиол (Цикло-Прогинова*), левоноргестрел + эстрадиол (Климонорм*).
Выбор конкретного препарата осуществляют индивидуально.
Когда половые расстройства - следствие ВДКН, то для замещения дефицита глюко- и минералокортикоидов применяют их синтетические аналоги. Для лечения низкорослости у пациентов с синдромом Тернера назначают гормон роста

соматотропин (Генотропин*, Нордитропин симплекс*) из расчета 0,33 мг/кг в неделю. Для гормональной терапии у пациентов с мужским гражданским полом используют пролонгированные препараты тестостерона: тестостерон (смесь эфиров) (Сустанон-250*, Омнадрен 250* по 100-150 мг, до 200 мг), тестостерон [Небидо* по 1000 мг (4 мл) 1 раз в 12 нед]. Глава 16. Репродуктивная эндокринология

16.3. СИНДРОМ ГИПЕРАНДРОГЕНИИ У ЖЕНЩИН

Е.Н. Андреева, Е.В. Шереметьева, Ж.А. Ужегова
Синдром гиперандрогении представляет собой достаточно обширную группу эндокринных заболеваний, которые возникают в силу весьма разнообразных патогенетических механизмов, но объединяются по принципу сходной клинической симптоматики вследствие избыточного количества и/или качества (активности) мужских половых гормонов в женском организме.

Основными источниками андрогенов в организме женщин являются яичники (клетки внутренней теки и стромы) и сетчатая зона коры надпочечников.

Код по МКБ-10

- E28.1. Избыток андрогенов.

Классификация

Наиболее широко распространены следующие гиперандрогенные состояния:

- СПЯ;
- андрогензависимая дерматопатия (acnevulgaris, гирсутизм, алопеция, себорея);
- ВДКН;
- стромальный текоматоз яичников;
- вирилизирующие опухоли;
- другие, более редкие варианты.

Клиническая картина

Периферическими эффектами избытка андрогенов выступают симптомы **андрогензависимой дерматопатии**. Acne vulgaris (код по МКБ-10: L70.0. Угри обыкновенные) - полиморфное мультифакторное заболевание волосяных фолликулов и сальных желез вследствие закупоривания выводных протоков последних. Встречается чаще у женщин молодого возраста. Никакой ассоциации между степенью тяжести угревой сыпи и уровнем тестостерона в периферической крови не выявлено. У 30-45% женщин старше 20 лет угри связаны со СПЯ. Акне относится к особой группе кожных заболеваний - психосоматическим дерматозам, при которых велика роль психоэмоциональных нарушений, связанных с проблемой «дефекта внешности», что особенно выражено у женщин и девушек. Угри могут сопровождаться **себореей** (код по МКБ-10: L21. Себорейный дерматит) - гиперпродукцией секрета сальных желез избирательно на волосистой части головы, в области лица, на груди и спине под влиянием андрогенов. Себорея - один из предрасполагающих факторов их развития. Дерматопатия оказывает серьезное психологическое влияние на пациенток.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Гирсутизм (код по МКБ-10: L68.0. Гирсутизм) характеризуется избыточным ростом терминальных волос в андрогензависимых зонах и встречается у 5-15% женщин. Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза, который характеризуется избыточным ростом волос, не ограничивающимся андрогензависимыми зонами (гиперандрогения не является его причиной, хотя может усиливать). В то время как не у всех женщин с гиперандрогенией выявляется гирсутизм, у 80-90% гирсутных пациенток диагностируются заболевания, входящие в синдром гиперандрогении, такие как СПЯ, ВДКН, синдром HAIR-AN (гиперандрогения, резистентность к инсулину, acanthosis nigricans), андрогенпродуцирующие опухоли. Вместе с тем гирсутизм может развиваться и при отсутствии гиперандрогении (идиопатический гирсутизм). Тяжесть гирсутизма не всегда соответствует степени биохимической гиперандрогении. Принятый в настоящее время метод оценки гирсутизма основан на модификации метода, впервые описанного Ферриманом и Голлвеем в 1961 г. Метод представляет собой четырехбалльную оценку роста волос в девяти андрогензависимых зонах (верхняя губа, подбородок, грудь, верхняя и нижняя части живота и спины, плечи и бедра). Недостатком визуальных методов оценки гирсутизма является их субъективный характер. В большинстве популяций оценка более 6-8 баллов по шкале Ферримана-Голлвея характеризует гирсутизм, за исключением монголоидной расы, у представительниц которой оценка более 2 баллов говорит о его наличии.

Андрогензависимая алопеция (коды по МКБ-10: L64.8. Другая андрогенная алопеция; L64.9. Андрогенная алопеция неуточненная) - алопеция с диффузным выпадением волос в стадии телогена. Зоны преобладающей локализации: центрально-теменная и/или височные поверхности головы, нередко узкая полоска волос сохраняется на лбу. Установлена генетическая предрасположенность к данному виду облысения.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Алопеция (облысение) свидетельствует о длительной и высокой гиперпродукции андрогенов и наиболее характерна для вирилизирующей опухоли (андрогенпродуцирующей). В случае опухолевого источника к гиперандрогении присоединяются другие симптомы дефеминизации (вирильный синдром). Андрогенная алопеция - надежный маркер тяжелой гиперандрогении и основание для поиска стромального текоматоза или андрогенпродуцирующей опухоли.

Вирилизация (в отличие от гирсутизма) - явный признак значительного избытка андрогенов. Вирилизация включает формирование мужских черт в облике больных и быструю дефеминизацию.

В практической деятельности в первую очередь необходимо дифференцировать тяжелую функциональную яичниковую гиперпродукцию андрогенов, особую форму овариальной гиперандрогении неопухолевого генеза - **стромальный текоматоз яичников**. Клиническая картина при стромальном текоматозе яичников во многом идентична таковой при СПЯ. Особенностями являются большая частота и выраженность ожирения, клинически более выраженная андрогенизация, подтверждаемая более высокой гиперандрогенией. Характерным является наличие acanthosis nigricans, или черного акантоза, - папиллярно-пигментной дистрофии кожи с гиперкератоидными гиперпигментированными и симметрично расположенными бородавчатыми разрастаниями с расположением в области естественных складок кожи и местах трения. Типичная локализация acanthosis nigricans - задняя поверхность шеи, подмышечные и паховые области и складки под молочными железами. Является дерматологическим маркером выраженной инсулинорезистентности, часто обнаруживаемой при стромальном текоматозе яичников. В 1980 г. R.L. Barbieri сочетание гиперандрогении, инсулинорезистентности с acanthosis nigricans обозначил как **HAIR-AN-синдром**. Этот синдром выявляется почти у 50% пациентов со СПЯ и у 5% из них сочетается с черным акантозом.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Информация по СПЯ - см. «Синдром поликистозных яичников».
Расспрашивая больную, необходимо исключить ятрогенные (экзогенные) причины гиперандрогении и убедиться в отсутствии приема таких ЛС, как анаболические стероиды, мужские половые гормоны, циклоспорины, а также даназол, интерферон.

Этиология и механизм развития

Гиперандрогения может быть проявлением различных заболеваний. Наиболее частая причина гиперандрогении у женщин - СПЯ. При гиперандрогении в патологический процесс вовлекаются различные органы и системы. Гиперандрогения может быть обусловлена:

- увеличением синтеза андрогенов в яичниках и/или надпочечниках;
- нарушением баланса между различными фракциями андрогенов вследствие активизации или снижения связывания с белками и ростом уровня свободных (несвязанных) андрогенов в крови;
- изменениями ферментативной активности на различных этапах их превращений в организме, в частности, повышением активности 5α-редуктазы - энзима, превращающего в коже тестостерон в более активный андроген - дигидротестостерон;
- увеличением числа андрогеновых рецепторов или повышением их чувствительности к андрогенам на фоне нормальной их концентрации.

Гиперандрогения вследствие нарушения периферического метаболизма стероидов исключительно редка.

Дифференциально-диагностические мероприятия

Симптомы вирилизации обуславливают необходимость уточнения источника избыточной продукции андрогенов с помощью визуализирующих методов. Один из ведущих методов диагностики - увеличение содержания андрогенов в периферической крови, в первую очередь, фракции наиболее мощного андрогена - тестостерона. Нормальные значения для общего и свободного тестостерона зависят от используемых в лаборатории диагностических наборов. Определение содержания половых гормонов целесообразно проводить в ранней фолликулярной фазе на 3-5-й день менструального цикла. Для исключения гиперандрогении можно ограничиться определением содержания общего тестостерона, дегидроэпиандростерона, БСПС, ФСГ, ЛГ и 17-гидроксипрогестерона. Неклассическая форма ВДКН, обусловленная дефицитом P450c21, подразумевает высокий уровень 17-гидроксипрогестерона .

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Лабораторная диагностика СПЯ подразумевает подтверждение высокого уровня тестостерона яичникового происхождения и исключение иных причин гиперандрогении. Однако при СПЯ нередко умеренно повышены фракции адреналовых андрогенов. Очевидно, что это служит причиной диагностических ошибок. Для уточнения источника гиперандрогении проводят фармакологические тесты. Среди заболеваний, при которых наблюдают гиперандрогению, именно СПЯ, неклассическая форма ВДКН и андрогенпродуцирующие опухоли представляют наибольшие трудности для диагностики и сопровождаются наибольшим количеством неоправданных ошибок.

Врожденная гиперплазия коры надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников - группа генетически детерминированных заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежат мутации генов, кодирующих ферменты или транспортные белки, принимающие участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников. В основе патогенеза этих заболеваний лежит снижение синтеза кортизола, ведущее к гиперпродукции АКТГ и, как следствие, развитию гиперплазии коры надпочечников и накоплению метаболитов, предшествующих дефектному этапу стероидогенеза. В настоящее время принято выделять шесть клинических вариантов ВДКН:

- липоидную гиперплазию надпочечников (дефект белка StAR или дефицит P450scc);
- дефицит 3β-HSD;
- дефицит P450c17 (17α-гидроксилазы/17,20-лиазы) - синдром Беглиери;
- дефицит P450c21 (21-гидроксилазы);
- дефицит P450c11 (11β-гидроксилазы);
- дефицит P450OR (оксидоредуктазы).

Клинически, в зависимости от выраженности минералокортикоид-ной недостаточности, а также сроков проявления вирильного синдрома, различают три формы заболевания:

- 1) сольтеряющую;
- 2) простую вирильную;

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- 3) неклассическую.

Классические варианты выявляются в первые дни или месяцы жизни ребенка. При неклассическом варианте дефицита P450c21 отмечается легкий дефицит сугубо кортизола, и поэтому заболевание может протекать бессимптомно или манифестировать в пубертатном периоде в виде гирсутизма, реже - олигоменореи или позже - в виде бесплодия. Пациентам с классическими формами ВДКН назначают лечение глюкокортикоидами и при необходимости минералокортикоидами в целях подавления повышенной секреции АКТГ и снижения уровней надпочечниковых андрогенов. Для оценки эффективности лечения необходимо мониторингирование уровней 17-ОН-прогестерона, дегидро-эпиандростерона-сульфата и тестостерона, а также ежегодное определение костного возраста и линейного роста. Приемлемыми уровнями 17-ОН-прогестерона считается диапазон 3-30 нмоль/л, значения андрогенов должны соответствовать возрасту и половой принадлежности. У пациентов с неклассической формой ВДКН за счет увеличения секреции АКТГ вырабатывается достаточное количество кортизола и альдостерона при умеренном повышении 17-ОН-прогестерона и андрогенов. Клинические проявления заболевания могут ограничиться андрогензависимой дерматопатией. Картина неклассической ВДКН также может характеризоваться ускоренным ростом или опережением костного возраста относительно паспортного. Раннее закрытие зон роста, а также иннициация лобкового и аксиллярного оволосения (преждевременное пубархе) тоже могут быть клиническими проявлениями этого заболевания. Возможны нарушения менструальной функции: позднее менархе у девочек (в 14-16 лет), олиго- и аменорея у молодых женщин. Избыток андрогенов нарушает нормальный фолликулогенез в яичниках, образование желтого тела, тормозит выработку гонадо-тропных гормонов гипофиза, что приводит к хронической ановуля-ции. В дальнейшем возможно формирование вторичного поликистоза яичников и, как следствие,

бесплодия. У большинства женщин с неклассической формой ВДКН беременность наступает самостоятельно, без предварительной медикаментозной коррекции.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Лабораторная диагностика направлена на выявление повышенного уровня 17-ОН-прогестерона, который является маркером неэффективной работы фермента P450c21. Стандартное определение базаль-ного уровня 17-ОН-прогестерона и его нормальное значение позволяют исключить ВДКН, однако это недостаточно информативно для исключения мягкой ферментативной недостаточности при неклассической форме ВДКН. Незначительное повышение адреналовых андрогенов и 17-ОН-прогестерона встречается также и при СПЯ. У пациентов с неклассической формой заболевания при случайных измерениях серологические уровни 17-ОН-прогестерона часто не увеличены; таким образом, наиболее надежным будет измерение уровней стероида после стимуляции надпочечников АКТГ.

Двукратное определение базального уровня 17-ОН-прогестерона в пределах серой зоны (6-15 нмоль/л, или 2-8 нг/мл) требует проведения диагностического теста с 1-24 АКТГ.

Проба с введением АКТГ является «золотым стандартом» диагностики неклассических форм дефицита 21-гидроксилазы. Проба включает определение базальных (до введения АКТГ) и стимулируемых (через 60 мин после введения препарата) уровней 17-ОН-прогестерона. В зависимости от результатов пробы заболевание исключают либо диагностируют классическую или неклассическую форму ВДКН, или гетерозиготное носительство. Пациенты с сольтеряющей формой имеют самые высокие уровни 17-ОН-прогестерона после стимулирования АКТГ - до 3000 нмоль/л, пациенты с простой вирильной формой имеют уровень 300-1000 нмоль/л, пациенты с неклассической формой - 50-300 нмоль/л.

Аспекты дифференциальной диагностики

АКТГ-стимулирующий тест оценивает уровень кортизола и предшественников его биосинтеза. Тест проводится по двум основным показаниям: диагностика первичной НН и диагностика врожденных нарушений адреналового стероидогенеза, особенно их неклассических вариантов. Физиологический уровень подъема кортизола и его предшественников должен превышать базальный в 2-3 раза. Это исключает первичную НН и врожденные дефекты адреналово-го стероидогенеза, то есть нормальным считается подъем уровня кортизола на стимуляции в 3-5 раз. В классическом варианте теста после определения базального уровня 17-ОН-прогестерона вводят 0,125 мг 1-24 АКТГ и через 1 ч определяют стимулированный уровень 17-ОН-прогестерона.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Множественное повышение 17-ОН-прогестерона более 60 нмоль/л (более чем в 7-10 раз) при стимуляции свидетельствует о ВДКН.

В тех случаях, когда базальный уровень 17-ОН-прогестерона превышает 20 нмоль/л (определенный как минимум дважды), диагноз неклассической формы недостаточности P450c21 может быть установлен без проведения пробы с АКТГ. Все критерии приведены для исследований в ранней фолликулярной фазе менструального цикла (5-7-й день). Повышение базального уровня 17-ОН-прогестерона больше верхнего предела возрастной нормы, и стимуляция более чем в 4-5 раз (17-ОН-прогестерон - более 45 нмоль/л) может быть доказательством 21-гидроксилазного дефицита. Аналогичное повышение уровня 17-ОН-прогестерона и 11-ДОК может свидетельствовать об 11β-гидроксилазном дефиците.

Интенсивный подъем дегидроэпиандростерона-сульфата более чем в 3 раза может расцениваться как неклассический вариант 3β-гидро-ксистероиддегидрогеназной недостаточности. Чрезвычайно высокий уровень дегидроэпиандростерона-сульфата, не изменяющийся после стимуляции, характерен для андрогенсекретирующих опухолей надпочечников.

Методы молекулярной биологии, а именно молекулярно-генетиче-ский анализ на выявление мутаций в гене CYP21, могут окончательно подтвердить диагноз.

Андрогенпродуцирующая опухоль яичника или надпочечника

Андрогенпродуцирующие (вирилизующие или маскулинизирующие) опухоли яичников являются редкой патологией и встречаются у 1 из 30 000 гинекологических стационарных больных или составляют около 5% всех опухолей яичников.

- Варианты.
- Гранулезоклеточная опухоль.
 - Текома.
 - Андробластома.
 - Липидоклеточные опухоли.

Сначала дифференциальная диагностика проводится между ова-риальным и надпочечниковым генезом гиперандрогении: повышение уровня тестостерона в 5-10 раз, выше 12 нмоль/л при нормальном уровне дегидроэпиандростерона-сульфата и 17-ОН-прогестерона, характерно для овариальных опухолей, а обратное соотношение является типичным для надпочечниковых опухолей. Одновременно появляются и симптомы вирилизации: бурно прогрессирующий гир-сутизм, угревая сыпь, жирная себорея, андрогенная алопеция, снижается тембр голоса (барифония). Появляется дефеминизация, то есть исчезновение вторичных половых признаков: уменьшаются в размерах и становятся дряблыми молочные железы, уменьшаются жировые отложения на бедрах, телосложение приближается к мужскому. При гинекологическом осмотре обращают на себя внимание гипертрофия и вирилизация клитора, слизистые оболочки становятся атрофичными, с цианотичным оттенком. При смешанной андроген-эстрогенной секреции возможно увеличение размеров матки в связи с развитием миомы. Иногда удается пальпировать увеличенный яичник (опухоль). При кольпоцитологическом исследовании кариопикноти-ческий индекс снижается до 0, преобладают парабазальные и базаль-ные клетки влагалищного эпителия. Симптом зрачка отрицательный. Ввиду выраженности клинической картины и быстрого прогресси-рования симптомов вирилизации диагноз андрогенпродуцирующей опухоли не вызывает затруднений, однако топическая диагностика опухоли в связи с ее малыми размерами представляет значительные трудности.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При гормональном исследовании уровень эстрогенов может быть низким, нормальным или повышенным. Уровень ЛГ и ФСГ может быть разным, но чаще находится в пределах нормы и имеет диагностическое значение в период менопаузы, когда под воздействием высокого уровня андрогенов становится низким (а не высоким, как в менопаузе). Уровень пролактина остается в пределах нормы или несколько повышен. При достаточно больших размерах опухоль легко определяется при гинекологическом осмотре, но андрогенсекретиру-ющие опухоли нередко имеют диаметр от 1 до 3 см. В такой ситуации в 60-70% случаев помогает УЗИ органов малого таза, однако опухоли диаметром 1-2 см и без капсулы этим методом не определяются. КТ и даже МРТ никаких преимуществ перед ультразвуковым методом не имеют. В тех

случаях, когда проведенная топическая диагностика не привела к результату, проводится селективная катетеризация вен яичников и надпочечников с ретроградной флебографией и с забором оттекающей от органов крови с определением в ней тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата, 17-ОН-прогестерона, кортизола. Критерием для дифференциальной диагностики источника гиперандрогении служат не абсолютные показатели уровня тестостерона, определяемого в каждой пробе крови, а величина яичниково-периферического градиента его концентраций, а также одноили двусторонний характер их увеличения. Симптомы вирилизации обнаруживаются у пациентов с различными эпителиальными опухолями, муцинозной цистаденомой, доброкачественной тератомой, опухолью Бреннера, опухолью Круккенберга.

Андрогенпродуцирующие опухоли надпочечников

Андростерома - опухоль коры надпочечника, продуцирующая андрогены (дегидроэпиандростерона-сульфат и тестостерон). Встречается довольно редко, составляет 1-3% всех опухолей надпочечников. Выявляется во всех возрастных группах, на чаще у женщин до 40 лет. Андрогенпродуцирующие опухоли имеют, как правило, хорошо развитую соединительнотканную капсулу. Эти новообразования достигают больших размеров и массы - до 1000 г. Опухоли диаметром 5 см и более почти всегда злокачественны. Клиническая картина определяется уровнем гиперандрогении. Характеризуется внезапным началом и бурным прогрессированием симптомов вирилизации, таких как прогрессирующий гирсутизм, акне, дефеминизация и маскулинизация фигуры, алопеция, атрофия молочных желез, бари-фония. Менструальная функция прекращается внезапно, прогестеро-новая проба отрицательная.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Решающее значение при постановке диагноза и в топической диагностике имеют КТ и МРТ, дополнительно может быть использована селективная катетеризация вен яичников и надпочечников с ретроградной флебографией. УЗИ помогает выяснить топографические взаимоотношения опухоли с почкой, аортой, нижней поллой веной, селезенкой и печенью, что необходимо для выбора оперативной тактики.

При отрицательных результатах исследования дополнительно проводят селективную катетеризацию яичниковых и надпочечниковых вен с определением содержания гормонов в крови, непосредственно оттекающей от органов. Дифференциальным критерием овариальной и надпочечниковой гиперандрогении выступает градиент концентрации указанных гормонов (в крови, оттекающей от парных органов, в нижней поллой вене, локтевой вене). Несмотря на высокую информативность данного метода, его использование в клинической практике ограничено из-за сложности и инвазивности процедуры.

Ятрогенная гиперандрогения

Проводя дифференциальную диагностику эндогенной гиперандрогении, необходимо сразу исключить прием экзогенных андрогенов и анаболических стероидов, а также глюкокортикоидов и антигонадотропных препаратов, к которым относится даназол. Некоторые геста-гены (производные 19-норстероидов, например, норэтистерон) обладают заметным андрогенным потенциалом. Стимуляцию роста волос, вплоть до явного гипертрихоза, могут провоцировать циклоспорины, интерфероны и седативные препараты.

16.4. СИНДРОМ ГИПОГОНАДИЗМА У МУЖЧИН

Р.В. Роживанов, Д.Г. Курбатов

Определение

Синдром гипогонадизма у мужчин - симптомокомплекс клинических и/или гормональных изменений, обусловленных недостаточностью половых гормонов (вследствие нарушения секреции половых гормонов яичками или резистентности органов-мишеней).

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Синонимы

Андрогенный дефицит, гипофункция яичек.

Код по МКБ-10

- E29.1. Гипофункция яичек.

Неотложные мероприятия по диагностике и лечению

Нет.

Эпидемиология

В молодом возрасте распространенность гипогонадизма составляет 3-6%. Распространенность возрастного гипогонадизма у мужчин варьирует от 7 до 30%.

Скрининг и профилактика

Гормональный скрининг гипогонадизма следует проводить при сексуальной дисфункции, бесплодии, ожирении и СД 2-го типа, а также всем мужчинам старше 30 лет независимо от наличия жалоб. Для скрининга целесообразно использовать лабораторное определение уровня тестостерона.

Классификация

В зависимости от уровня поражения гипоталамо-гипофизарной системы различают следующие формы заболевания:

- гипергонадотропный (первичный) гипогонадизм;
- гипогонадотропный (вторичный) гипогонадизм;
- смешанный гипогонадизм (может быть нормогонадотропным, гипоили гипергонадотропным в зависимости от патогенеза);
- гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней.

Клиническая картина

Клинические проявления недостаточности половых гормонов зависят от периода жизни, в который произошло формирование гипогона-дизма (до или после пубертата). Для препубертатного гипогонадизма характерны следующие особенности: высокий рост (при сохранной секреции СТГ); евнухоидные пропорции тела; слаборазвитая скелетная мускулатура; распределение жира по женскому типу; истинная гинекомастия; отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах; высокий тембр голоса; половой член длиной до 5 см; мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости; яички до 2 мл или их отсутствие в мошонке; синдром непробужденного либидо.

Для постпубертатного гипогонадизма характерны следующие изменения: снижение полового влечения; урежение и ослабление адекватных и спонтанных эрекций; ослабление яркости или отсутствие оргазма; отсутствие семяизвержения; яички более 12 мл, мягкие, дряблые при пальпации; горячие приливы, повышенная потливость, быстрая утомляемость, лабильность настроения со склонностью к депрессиям, нарушение памяти и способности к длительной концентрации внимания, снижение творческой продуктивности, расстройства сна; снижение мышечной массы, увеличение количества

жировой ткани; остеопения, анемия.
Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Этиология

- Первичный гипогонадизм.
 - ◊ Врожденный (синдром Клайнфельтера, анорхизм).
 - ◊ Приобретенный (травмы, облучение, химиотерапия, другие токсические поражения яичек, позднее начало лечения крип-торхизма).
- Вторичный гипогонадизм.
 - ◊ Врожденный [синдром Каллмана, синдром фертильного евнуха (изолированный дефицит ЛГ), редкие врожденные заболевания, сопровождающиеся гипогонадизмом] (см. «Синдром задержки полового развития»).
 - ◊ Приобретенный (опухоли гипофиза и гипоталамуса) [см. «Синдром приобретенного гипопитуитаризма (у взрослых)»].
- Смешанный гипогонадизм.
 - ◊ Приобретенный (старение, ожирение, метаболический синдром, СД).
- Гипогонадизм, обусловленный резистентностью органов-мишеней. ◊ Врожденный (феминизация в результате резистентности рецепторов к андрогенам, дефицит 5α-редуктазы, дефицит эстрогенов).

Механизм развития

Гипергонадотропный гипогонадизм у мужчин обусловлен снижением или отсутствием андрогенсекретирующей функции яичек. Гипогонадотропный гипогонадизм связан со снижением или выпадением гонадотропной стимуляции яичек. При смешанном гипогона-дизме присутствуют оба компонента патогенеза, при этом достаточно часто происходит нарушение механизма обратной связи «гипофиз-гонады». При гипогонадизме, обусловленном резистентностью к андрогенам органов-мишеней, ведущую роль играет врожденная патология рецепторного аппарата клеток.

Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностический алгоритм

Диагноз заболевания устанавливают на основании характерной клинической картины, подтвержденной данными лабораторного и инструментального исследований.

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнить состояние половых органов при рождении, наличие травм или операций. Выясняют динамику полового влечения, наличие адекватных и спонтанных эрекций, длительность полового акта, характер оргазма, наличие семяизвержения.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Физикальное обследование

При физикальном обследовании обязательно измерение роста, массы тела, окружности талии. Проводят исследование скелетной мускулатуры, грудных желез, кожного покрова, оволосения, наружных половых органов с измерением объема яичек.

Лабораторные исследования

Определяют содержание общего тестостерона в сыворотке крови. Концентрация общего тестостерона менее 8 нмоль/л свидетельствует о наличии гипогонадизма, а более 12 нмоль/л - о его отсутствии.

В случаях уровней тестостерона 8-12 нмоль/л показано определение в сыворотке крови содержания глобулина, связывающего половые гормоны. Используя полученные данные, выполняют расчет уровня свободного тестостерона. Определение в сыворотке крови содержания гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) позволяет диагностировать гипогонадотропный, гипергонадо-тропный или нормогонадотропный гипогонадизм. При нормогонадо-тропном гипогонадизме показано проведение функциональной пробы с антиэстрогенами (например, кломифен в дозе 50 мг по 1 таблетке утром внутрь 10 дней, на 11-й день определение уровней тестостерона и гонадотропинов) для оценки уровня поражения гипофизарно-гонад-ной системы.

Определение концентрации пролактина проводят во всех случаях для исключения вторичного гиперпролактинемического гипогонадизма.

Инструментальные исследования

Всем пациентам проводят УЗИ органов мошонки и малого таза. При гипогонадотропном и/или гиперпролактинемическом гипого-надизме показано выполнение МРТ головного мозга.

Показания к консультации других специалистов

При подозрении на наличие опухолевого процесса, травматического повреждения и/или врожденной патологии показаны консультации хирурга, онколога, уролога, генетика.

Пример формулировки диагноза

- E29.1. Гипофункция яичек. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Лечение

Основные цели лечения гипогонадизма у мужчин:

- полное устранение андрогенного дефицита - восстановление или развитие вторичных половых признаков, либидо и потенции, повышение мышечной силы, лечение или профилактика остеопороза;
- восстановление фертильности.

Немедикаментозное лечение

Не проводят.

Медикаментозное лечение

Андрогенный дефицит устраняют назначением постоянной андро-генной заместительной терапии препаратами тестостерона. В России применяют следующие препараты тестостерона:

- для приема внутрь:
 - ◊ Андриол ТК*;
 - ◊ тестостерон (смесь эфиров) (Омнадрен 250*);
- для инъекций:
 - ◊ Небидо*;
- Андрогель*.

Тестостерона ундеcanoат для приема внутрь тестостерона (Андриол ТК*) - препарат жирорастворимого эфира

тестостерона, разработанный для приема внутрь. К недостаткам препарата относят сравнительно слабое андрогенное действие, необходимость многократного приема. Препараты эфиров тестостерона для парентеральной терапии [тестостерон (смесь эфиров) (Омнадрен 250*)] применяются по 1 мл внутримышечно каждые 2-4 нед. Недостаток данных препаратов - возникновение супрафизиологических пиков концентрации тестостерона в первые несколько дней после инъекции с последующим снижением концентрации гормона ниже нормальных значений в последние дни интервала между дозами. Тестостерон (Небидо*) - препарат эфира тестостерона для парентерального введения. Средство не приводит к возникновению выраженных супрафизиологических пиков концентрации тестостерона и применяется внутримышечно каждые 10-14 нед. Тестостерон (Андрогель*) - водно-спиртовой гель, содержащий 1% тестостерона. Препарат наносят на кожу ежедневно. Постоянная, беспииковая концентрация тестостерона в плазме сохраняется в течение 24 ч.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Среди побочных эффектов препаратов тестостерона следует отметить образование угрей и возникновение гинекомастии. Передозировка андрогенов может вызвать возникновение отеков и повышение гемоглобина/гематокрита. Все препараты тестостерона угнетают сперматогенез. Абсолютные противопоказания к назначению андрогенотерапии - рак предстательной и грудной желез. У пациентов с гипергонадотропным гипогонадизмом прогноз в отношении восстановления фертильности сомнительный. У большинства мужчин с гипогонадотропным гипогонадизмом лечение препаратами гонадотропинов приводит к улучшению сперматогенеза. Для этой цели применяют препараты рекомбинантного ЛГ или препараты ХГЧ, аналогичного ЛГ гонадотропина хорионического (Прегнил*), которые назначают в виде монотерапии на срок 3-6 мес. При недостаточной эффективности ЛГ/ХГЧ к лечению подключают препараты рекомбинантного ФСГ или менопаузальных гонадотропинов, содержащие как ЛГ, так и ФСГ урофоллитропин (Метродин ВЧ*). Дозу препаратов выбирают исходя из результатов серийных определений уровней тестостерона в сыворотке крови и контрольных исследований спермограммы. У пациентов с изолированным дефицитом гонадо-тропных гормонов повышение интенсивности сперматогенеза происходит через несколько месяцев, иногда через 2-3 года. Еще одним вариантом лечения, возможным при нормогонадотроп-ном гипогонадизме, является терапия антиэстрогенами (кломифеном, тамоксифеном). Препараты назначают внутрь 1-2 раза в сутки в индивидуально подобранной дозе путем определения уровней гона-дотропинов и тестостерона, курсами 3-6 мес. Такой вид лечения, как правило, применяется при гипогонадизме, развившемся на фоне ожирения, а также при терапии нетяжелых форм бесплодия.

Дальнейшее ведение
Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Первое контрольное обследование целесообразно проводить через 1-3 мес после начала терапии. Необходимо определить, эффективна, адекватна и безопасна ли подобранная доза препарата. Проводят исследования:

- определение концентрации общего тестостерона и гонадотропи-нов в сыворотке крови (если пациент получает инъекционные формы эфиров тестостерона, то исследование необходимо проводить перед очередной инъекцией);
- определение концентрации гемоглобина и показателя гематокри-та (повышение гематокрита более 54% и/или гемоглобина более 180 г/л требует снижения дозы тестостерона);
- определение концентрации простатоспецифического антигена (при повышении более 4 нг/мл необходимо отменить лечение и направить пациента к урологу);
- ректальное пальцевое исследование и/или УЗИ простаты;
- в дальнейшем - мониторинг, включающий вышеперечисленные исследования, который необходимо проводить 1 раз в 6-12 мес.

Хирургическое лечение
При наличии выраженной гинекомастии или недостаточного развития половых органов возможна хирургическая коррекция.

Показания к госпитализации
Проводить обследование и лечение можно в амбулаторных условиях.
Информация для пациента
Наряду с врожденными и приобретенными формами заболевания, обусловленными патологией других органов, возрастной гипогона-дизм может развиваться и у здоровых мужчин (после 30 лет). При гипогонадизме могут развиваться: нарушения половой функции, бесплодие, атрофия мышц, ожирение, остеопороз, приливы, быстрая утомляемость, ослабление памяти и внимания, бессонница, депрессивные состояния, ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности.

Для постановки диагноза синдрома гипогонадизма проводят осмотр, гормональный анализ крови. Метод лечения - терапия препаратами тестостерона или гонадо-тропинов. Лечение, как правило, проводят пожизненно. Необходимо как можно раньше начинать лечение, чтобы предотвратить появление симптомов и тяжелых последствий недостатка тестостерона. Гормональная терапия устраняет большинство клинических проявлений гипогонадизма.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология
Прогноз
При своевременном начале лечения - благоприятный.

16.5. СИНДРОМ ГИНЕКОМАСТИИ
Р.В. Роживанов

Определение
Гинекомастия - это доброкачественное, одноили двустороннее увеличение грудных желез у мужчин, возникающее вследствие пролиферации железистой, соединительной и жировой тканей.

Код по МКБ-10

- N62. Гипертрофия молочной железы.

Эпидемиология
Распространенность гинекомастии составляет 20-40% среди молодых мужчин, 40-60% - среди пожилых мужчин без соматических заболеваний и до 70% - среди пожилых мужчин с сопутствующими соматическими заболеваниями.
Пики заболеваемости гинекомастией

Выделяют три пика заболеваемости гинекомастией.

- **Первый** - неонатальный период. Продолжающееся действие эстрогенов матери, трансплацентарно попавших в организм ребенка, приводит к возникновению гинекомастии, которая регрессирует через несколько недель после рождения мальчика.
- **Второй** - пубертатный период. В возрасте 11-16 лет у 30-65% юношей развивается гинекомастия. Пубертатная гинекомастия в 80% случаев двусторонняя. У большинства юношей она регрессирует через 1-2 года после возникновения. Ее развитие обусловлено увеличением секреции половых гормонов в пубертате.
- **Третий** - в возрасте 50-80 лет. В этот период гинекомастия возникает наиболее часто и обусловлена, как правило, сопутствующей соматической патологией или приемом препаратов.

Классификация

В зависимости от состояния грудной железы выделяют истинную и ложную гинекомастию.

- **Ложная гинекомастия.** Видимое увеличение области грудных желез обусловлено жировой тканью.
- **Истинная гинекомастия.** Увеличение грудных желез обусловлено железистой тканью.

Кроме того, выделяют **физиологическую** [неонатальную (периода новорожденности), пубертатную (гинекомастию подросткового возраста), старческую (инволютивную)] и **патологическую** гинекомастию.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Клинически различают четыре степени гинекомастии:

- I - минимальная субареолярная узловатость;
- II - субареолярное уплотнение менее диаметра ареолы;
- III - уплотнение, равное диаметру ареолы;
- IV степень - уплотнение, превышающее диаметр ареолы.

По размерам гинекомастию условно делят на умеренную, среднюю, выраженную. Рассчитывают ее размеры по формуле: $D \times H$, где D - окружность железы, см; H - высота железы, см, и обозначают условными единицами: умеренная - до 6 у.е.; средняя - от 6 до 10 у.е.; выраженная - более 10 у.е.

Этиология

Гинекомастия в большинстве случаев возникает вследствие гормональных нарушений - абсолютного или относительного повышения уровня эстрогенов, также это заболевание может быть вызвано воздействием ЛС и пролактина.

Абсолютное повышение уровня эстрогенов

- **Прием ЛС, содержащих эстрогены.** Например, при лечении рака простаты.
 - **Опухоль из клеток Лейдига.** Редкий вид опухоли яичек, синтезирующих эстрадиол.
 - **Опухоли надпочечников, синтезирующие эстрогены.**
- Редкие, чаще доброкачественные новообразования, которые могут достигать значительных размеров и синтезировать большое количество предшественников эстрогенов.
- **Опухоли, продуцирующие ХГЧ.** ХГЧ могут синтезировать герминогенные опухоли яичек и карциномы различных локализаций. Повышение уровня ХГЧ в сыворотке крови стимулирует выработку тестостерона яичками, избыток которого метаболизи-руется в эстрогены.

Относительное повышение уровня эстрогенов

- **Возрастной гипогонадизм.** Заболевание связано с возрастным снижением секреции тестостерона яичками, при этом уровень общего и свободного эстрадиола остается в пределах физиологических значений или повышен.
- **Синдром Клайнфельтера.** Этот синдром в 80% случаев сопровождается развитием гинекомастии из-за абсолютного или относительного дефицита тестостерона и изменения соотношения эстрогенов и андрогенов.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- **Гипогонадотропный гипогонадизм.** Снижение синтеза тестостерона при сохранении выработки надпочечниками эстрогенов приводит к относительной гиперэстрогемии.
- **Синдром возобновленного кормления.** Впервые этот синдром был замечен во время Второй мировой войны у освобожденных заключенных, которые начинали адекватно питаться после долгого периода недоедания. Гинекомастия формировалась через несколько недель и самостоятельно исчезала после 1-2 лет нормального питания. Механизм развития гинекомастии в данном случае остается неизвестным.
- **Почечная недостаточность и проведение диализа.** У больных почечной недостаточностью повышен уровень ЛГ, эстра-диола, незначительно повышен уровень пролактина и снижен уровень тестостерона.
- **ХПН.** Происходит нарушение метаболизма андрогенов в печени, что приводит к повышению ароматизации андрогенов в эстрогены, увеличению уровня БСПС, соответственно, снижению уровня свободного тестостерона.
- **Гипертиреоз.** Гинекомастия встречается у 10-40% мужчин с гипертиреозом, что обусловлено повышением уровня БСПС и усилением активности ароматизации андрогенов в эстрогены.
- **Гиперпролактинемия.** Значительное повышение уровня про-лактина в крови стимулирует пролиферацию эпителиальных клеток грудной железы и подавляет выработку гонадотропинов, что приводит к возникновению вторичного гипогонадизма, а затем - к развитию гинекомастии.
- **ВИЧ-инфекция.** У больных возникают гиперпролактинемия и симметричная двусторонняя гинекомастия. Механизм повышения уровня пролактина до конца не выяснен.
- **Паранеопластическая гинекомастия.** Гинекомастия может быть проявлением паранеопластического синдрома.
- **Ятрогенная гинекомастия.** Встречается у 20-25% общего количества больных гинекомастией на фоне приема ЛС (табл. 16.3).

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Таблица 16.3. Лекарственные средства, способствующие возникновению гинекомастии

Группа ЛС	Механизм возникновения гинекомастии
Блокаторы кальциевых каналов (дилтиазем, нифедипин, верапамил)	Неизвестен
Амфетамины, диазепам, метилдопа, резерпин, трициклические антидепрессанты	Гиперпролактинемия
Циметидин	Антагонист андрогеновых рецепторов
Цитостатики (метотрексат, винкри-стин)	Первичный гипогонадизм вследствие поражения клеток

	Лейдига
Флутамид	Антагонист андрогеновых рецепторов
Половые гормоны: андрогены, эстрогены	Повышение ароматизации; прямое действие на ткань молочной железы
Изониазид	Неизвестен
Кетоконазол, метронидазол	Ингибиторы синтеза тестостерона
Фенотиазины	Повышение уровня пролактина
Спиронолактон	Антагонист андрогеновых рецепторов
Теofilлин	Неизвестен

Механизм развития
Гинекомастия обусловлена пролиферацией ранее неактивной железистой ткани грудной железы вследствие преобладания действия эстрогенов, а также гиперплазией жировой ткани.

Стадии развития гинекомастии

Выделяют три стадии гинекомастии: развивающуюся гинекомастию, промежуточную и фиброзную стадии.

1. **Развивающаяся (пролиферирующая) гинекомастия** - самая начальная стадия продолжительностью около 4-6 мес. При устранении этиопатогенетического фактора грудная железа может вернуться к прежним размерам.

2. **Промежуточная стадия** - ее продолжительность составляет от 6 мес до 1 года. В этот период происходит созревание ткани грудной железы. Обратное развитие заболевания происходит очень редко.

3. **Фиброзная стадия** - характеризуется появлением в грудной железе зрелой соединительной ткани, отложением жировой ткани вокруг железистой. Обратное развитие грудной железы практически не происходит.

Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностический алгоритм

Диагноз заболевания устанавливают на основании характерной клинической картины, подтвержденной данными лабораторного и инструментального исследований.

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнить длительность существования увеличенной молочной железы, наличие боли или уплотнений, прием ЛС, состояние половой функции.

Физикальное обследование

При физикальном обследовании проводят пальпацию грудной железы, осмотр и пальпацию половых органов (размер, плотность яичек), оценивают степень вирилизации (рост волос на теле, тембр голоса, развитие мышечной массы и др.).

Лабораторные исследования

Лабораторное исследование включает определение концентрации креатинина, печеночных трансаминаз, лактатдегидрогеназы, α-фетопротеина, общего тестостерона, БСПС, эстрадиола, ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ, β-ХГЧ.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Инструментальные исследования

К основным инструментальным методам исследования относят маммографию, УЗИ грудных желез, ТАБ. По показаниям выполняют также УЗИ мошонки, МРТ/КТ надпочечников, МРТ головного мозга.

Показания к консультации других специалистов

При подозрении на наличие опухолевого процесса показаны консультации хирурга, онколога.

Пример формулировки диагноза

- N62. Гипертрофия молочной железы.

Лечение

Цель лечения - восстановление нормальной анатомической структуры мужской грудной железы.

Медикаментозное лечение собственно гинекомастии не показано, проводится терапия заболеваний, явившихся причиной гинекомастии.

- **Ятрогенная гинекомастия.** Необходимо отменить ЛС, вызвавшее развитие заболевания.
- **Гинекомастия на фоне тиреотоксикоза.** Осуществляют лечение заболевания, вызвавшего тиреотоксикоз.
- **Гинекомастия на фоне опухолей.** Выполняют хирургическое лечение опухолевого заболевания.
- **Гинекомастия на фоне первичного или вторичного гипогонадизма.** Проводится терапия гипогонадизма.
- **Пубертатная гинекомастия.** Самостоятельно проходит через 2-3 года от начала пубертатного периода или требует хирургического лечения.
- **Гинекомастия на фоне синдрома возобновленного кормления.** В большинстве случаев исчезает самостоятельно через 1-2 года от начала нормального питания.
- **Идиопатическая гинекомастия.** Хирургическое лечение.

Хирургическое лечение

Перед хирургическим лечением показано полное обследование пациента для исключения причин развития гинекомастии.

В настоящее время разработано несколько операций по устранению гинекомастии:

- удаление грудной железы (подкожная мастэктомия) из параарео-лярного разреза с сохранением ареолы и соска;
- удаление грудной железы из параареолярного разреза с дополнительной липосакцией для восстановления контура грудной клетки в области железы;

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- эндоскопическая мастэктомия (при небольших размерах грудной железы).

Осложнения операции: некроз соска, потеря или извращение чувствительности ареолярной области, уплощение соска.

Последующее наблюдение. При устранении причины гинекомастии и радикальном хирургическом лечении не показано. Рекомендуются при продолжении терапии основного заболевания, вызвавшего гинекомастию, в соответствии с критериями лечения этого заболевания.

Информация для пациента

Увеличение грудной железы (гинекомастия) - доброкачественное заболевание. Ее возникновение связано с нарушением баланса между концентрацией андрогенов (мужских половых гормонов) и эстрогенов (женских половых гормонов) в организме мужчины. К предрасполагающим факторам развития гинекомастии относят злоупотребление алкоголем,

наркотическими веществами, анаболическими стероидами, малоподвижный образ жизни, ведущий к накоплению избыточного массы тела и ожирению. Метод лечения гинекомастии - хирургический. Медикаментозное лечение проводится в отношении причин, вызвавших гинекомастию. Раннее обращение к врачу при появлении припухлости, болезненности в области грудной железы (грудных желез) повышает вероятность успешного лечения.

16.6. СИНДРОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

М.А. Карева

Определение

Преждевременное половое созревание (ППС) - появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет, у мальчиков - до 9 лет.

Эпидемиология

Частота ППС зависит от пола ребенка и возраста манифестации заболевания. У девочек до 2 лет частота ППС составляет 0,5 случая на 10 тыс., от 2 до 4 лет - 0,05 на 10 тыс., от 5 до 8 лет - 5 на 10 тыс. У мальчиков во всех возрастных группах частота ППС значительно ниже и не превышает 0,05 на 10 тыс.

Классификация

В основу классификации синдрома ППС положен патогенетический принцип, учитывающий первичную локализацию патогенетического процесса в системе «гипоталамус-гипофиз-половые железы-надпочечники». Выделяют гонадотропинзависимые (истинные или центральные) формы заболевания, патогенез которых обусловлен преждевременной активацией центральной части гонадостата - гипо-таламо-гипофизарной системы. Повышение секреции половых гормонов в данном случае является следствием стимуляции яичек или яичников гонадотропинами. Гонадотропиннезависимые (ложные или периферические) формы ППС обусловлены преждевременной секрецией половых гормонов опухолями гонад или надпочечников. Также в данную группу входят наследственные синдромы, при которых автономная активация деятельности половых желез обусловлена генетическими нарушениями. При всех перечисленных формах заболевания половое развитие обладает всеми основными характеристиками прогрессирующего пубертата: помимо появления вторичных половых признаков, увеличивается объем наружных половых органов, ускоряются рост и костное созревание, отражающие системное влияние половых гормонов на организм ребенка. Клинические варианты ППС, обладающие данным комплексом признаков, определяют как полную форму ППС. Помимо этого, выделяют так называемые парциальные, или неполные, формы ППС, характеризующиеся изолированным развитием вторичного оволосения (преждевременное пубархе) и изолированным увеличением молочных желез (преждевременное телархе). Существуют также варианты ППС, не укладывающиеся однозначно ни в одну из перечисленных форм заболевания, например, ППС на фоне декомпенсированного первичного гипотиреоза.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Необходимо отметить, что не существует четкой грани между истинными и ложными формами ППС. Ложные формы заболевания,

обусловленные наличием гормонпродуцирующих опухолей половых желез, ВДКН, автономно активированной функцией половых желез при синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева и тестотокси-козе, могут спонтанно трансформироваться в гонадотропинзависимые формы, что связано с вторичной активацией гипоталамо-гипофизар-ной оси . Именно поэтому существующую классификацию ППС следует рассматривать как достаточно условный, рабочий вариант.

1. Гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие обусловлено преждевременной активацией гипоталамо-гипофи-зарно-гонадной системы.

◊ Гипоталамическая гамартома (эктопия гипоталамической ткани, вызванная патологией миграции нейронов в эмбриональном периоде). Гипоталамическая гамартома секретирует ЛГ-РГ и активирует гипофизарно-гонадную систему.

◊ Объемные образования головного мозга (глиомы и арахнои-дальные кисты хиазмально-селлярной области и дна III желудочка).

◊ Неопухолевое органическое поражение ЦНС (гидроцефалия). ◊ Идиопатическое преждевременное половое развитие.

2. Гонадотропиннезависимое преждевременное половое развитие обусловлено активацией стероидсекретирующих элементов гонад без участия гонадотропинов:

• у девочек:

◊ синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева;

◊ персистирующие фолликулярные кисты;

• у мальчиков:

• ХГЧ-секретирующие опухоли (герминомы);

О тестотоксикоз.

3. Ложное преждевременное половое развитие обусловлено автономной секрецией половых стероидов надпочечниками или опухолью.

◊ Изосексуальное преждевременное половое развитие обусловлено секрецией андрогенов у мальчиков, эстрогенов у девочек:

◊ у девочек:

- эстрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников;

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

О у мальчиков:

- андрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников;

- ВдКн, дефицит 21-гидроксилазы или 11p-гидроксилазы.

◊ Гетеросексуальное преждевременное половое развитие обусловлено повышенной секрецией андрогенов у девочек, эстрогенов у мальчиков:

◊ у девочек:

- андрогенпродуцирующие опухоли яичников или надпочечников;

- ВДКН, дефицит 21-гидроксилазы или 11p-гидроксилазы;

◊ у мальчиков:

- эстрогенпродуцирующие опухоли яичек или надпочечников.

4. Изолированные формы преждевременного полового развития.

• Изолированное преждевременное телархе.

• Изолированное преждевременное адренархе.

Клиническая картина

Клиническая картина обусловлена формой заболевания. При истинных формах ППС у девочек увеличиваются молочные железы, эстрогенизируются наружные половые органы. В большинстве случаев формируется половое оволосение, однако его интенсивность значительно меньше, чем у девочек в течение нормального пубертата. Также нехарактерны и другие андрогензависимые симптомы полового созревания: акне, жирная себорея, активность потовых желез. Эти симптомы у девочек с ППС развиваются после 6-7 лет, когда происходит физиологическая активация андрогеновой функции надпочечников - адренархе. При высокой активности патологического процесса начинаются менструации, носящие регулярный характер. Для девочек с гипоталамической гамартомой характерно чрезвычайно раннее начало менструаций - спустя несколько месяцев после замеченного увеличения молочных желез. Однако у 50-60% девочек с истинным ППС менструации могут отсутствовать в течение 5-6 лет после появления вторичных половых признаков. У девочек с ложными формами ППС менструальную реакцию можно наблюдать параллельно с увеличением молочных желез. Выделения носят беспорядочный характер, могут быть обильными или мажущими.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При изолированном телархе увеличение молочных желез - единственный вторичный половой признак у девочек до 2 лет. Выделяют также телархе-вариант, характеризующийся увеличением молочных желез у девочек после 3 лет. Эта форма - мягкий вариант истинного ППС с торпидным течением, не ухудшающим ростовой прогноз.

При изолированном адренархе у девочек возникает только оволосение лобковой, реже лобковой и аксиллярных областей.

У мальчиков при истинном половом созревании увеличиваются в размерах яички и половой член, появляются акне, специфическое потоотделение, половое оволосение, грубеет голос, увеличивается мышечная масса. В отличие от девочек, имеющих большую вариабельность в интенсивности процессов полового созревания, у мальчиков быстро прогрессируют вторичные половые признаки и увеличивается объем яичек.

При ложных формах ППС у мальчиков на фоне прогрессирования вторичных половых признаков сохраняется допубертатный объем яичек. При тестотоксикозе объем яичек чаще увеличен незначительно и не соответствует степени развития вторичных половых признаков, однако можно наблюдать значительное увеличение объема обоих или одного яичка - аденоматоз.

При всех формах заболевания у детей обоего пола ускоряется рост, достигая значений, характерных для пубертатного ростового скачка, - 10-15 см в год. Ускорение роста можно отметить за 6-12 мес до появления вторичных половых признаков. Также отмечается ускорение дифференцировки костей скелета, что приводит в дальнейшем к преждевременному закрытию зон роста и значительному снижению конечного роста.

Этиология и механизм развития

Истинное, или гонадотропинзависимое, ППС обусловлено ранней активацией импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормонами (по аналогии с физиологическим пубертатом). Повышение секреции гонадотропин-рилизинг-гормонами вызывает увеличение синтеза и секреции гипофизарных гонадотропных гормонов - ЛГ и ФСГ. Гонадотропные гормоны активизируют синтез половых гормонов в яичниках и яичках, повышенный уровень которых вызывает развитие вторичных половых признаков, меняя фенотип ребенка. Наиболее частая причина преждевременной активации импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормонов - гипоталамическая гамартома. В последнее время выявлены генетические дефекты при так называемом идиопатическом ППС: активирующие мутации в гене рецептора к KISS-протеину (GPR54) и инактивирующие мутации в гене MKNR3 (белок тормозит импульсную секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона). Многочисленные исследования, направленные на поиск мутаций в этих генах у пациентов с гонадотропинзависимым ППС, показали, что абсолютно подавляющее число относится по-прежнему к идиопатическому варианту.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Наиболее частая причина ложного ППС - ферментативные дефекты надпочечникового стероидогенеза, приводящие к повышению секреции андрогенов надпочечниками (дефицит 21-гидроксилазы, 11β-гидроксилазы). Опухоли, секретирующие половые гормоны как в половых железах, так и в надпочечниках, встречаются редко.

Гонадотропиннезависимые формы ППС (синдром Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева у девочек и семейная форма ППС - тестотокси-коз у мальчиков) - следствие генетических мутаций, приводящих к постоянной активации продукции половых гормонов в клетках яичников и яичек без участия гонадотропных гормонов.

Отличительной чертой синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева (OMIM 174 800) являются пигментные пятна цвета кофе с молоком неправильной формы, асимметричной локализации и фиброзно-кистозная дисплазия костной ткани. При данном синдроме возможно наличие другой эндокринной (тиреотоксикоз, акромегалия, синдром Кушинга) и неэндокринной (нарушения сердечного ритма) патологии. Причиной данного заболевания являются активирующие соматические мутации гена GNAS1, кодирующего α-субъединицу G-белка, сопрягающего белковые рецепторы с аденилатциклазой (в частности, рецепторы ЛГ и ФСГ), что приводит к повышению циклического аде-нозинмонофосфата в клетках яичников и продукции эстрогенов при отсутствии стимуляции гонадотропинами.

Тестотоксикоз (OMIM 176 410) - заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловлено активирующими мутациями в гене LHCGR, кодирующем рецептор ЛГ. Постоянная активация рецептора приводит к стимуляции клеток Лейдига и синтезу тестостерона при отсутствии ЛГ. Отличительной чертой данной патологии является высокий уровень тестостерона при подавленных уровнях гонадотропинов и при маленьком размере яичек (не более 6-8 мл), поскольку основной объем яичек составляют структуры, рост которых стимулирован ФСГ.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Дифференциально-диагностические мероприятия

Основные цели диагностики и дифференциальной диагностики.

- Определение формы заболевания (полная или неполная).
 - Выявление характера активации гонадной функции (гонадотро-пинзависимого и гонадотропиннезависимого).
 - Определение источника повышения секреции гонадотропных и половых гормонов.
- Для решения этих задач ключевыми моментами служат результаты пробы с люлиберинном и данные визуальных методов диагностики (MPT головного мозга, надпочечников, УЗИ половых желез). Однако в проведении диагностического поиска следует учитывать особенности клинического статуса больных, сроки манифестации, интенсивность и характер прогрессирования вторичных половых признаков, особенности стероидной секреции (рис. 16.3, 16.4).
- Первым этапом является подтверждение преждевременного полового развития и выделение изолированных форм: преждевременного телархе или преждевременного адренархе. При клиническом осмотре устанавливают стадию

полового развития по Таннеру, у мальчиков оценивают размер яичек и соответствие между стадией полового развития и объемом гонад. Клинический осмотр позволяет дифференцировать полные формы ППС от изолированных форм - телархе и пубархе. Изолированное телархе не сопровождается ускорением физического развития, отсутствует влияние эстрогенов на архитектуру тела, наружные половые органы. При изолированном адренархе степень полового развития редко превышает II стадию по Таннеру, отсутствуют молочные железы и эстрогенизация наружных половых органов, динамика роста не превышает 2 SD. Выраженная эстрогенизация наружных половых органов, пигментация ареол, наличие кровянистых выделений характерны для эстрогенсекретирующих опухолей яичников. Выраженная андрогенизация при допубертатном объеме яичек у мальчиков позволяет предположить надпочечниковый характер заболевания (андростерома или ВДКН). Асимметрия яичек более характерна для опухолей яичек и тестотоксикоза.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При внешнем осмотре следует обратить внимание на возможные симптомы заболеваний, протекающих с клинической картиной ППС. Наличие крупных, кофейного цвета, географической формы пятен, характерных для синдрома Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, мелкие

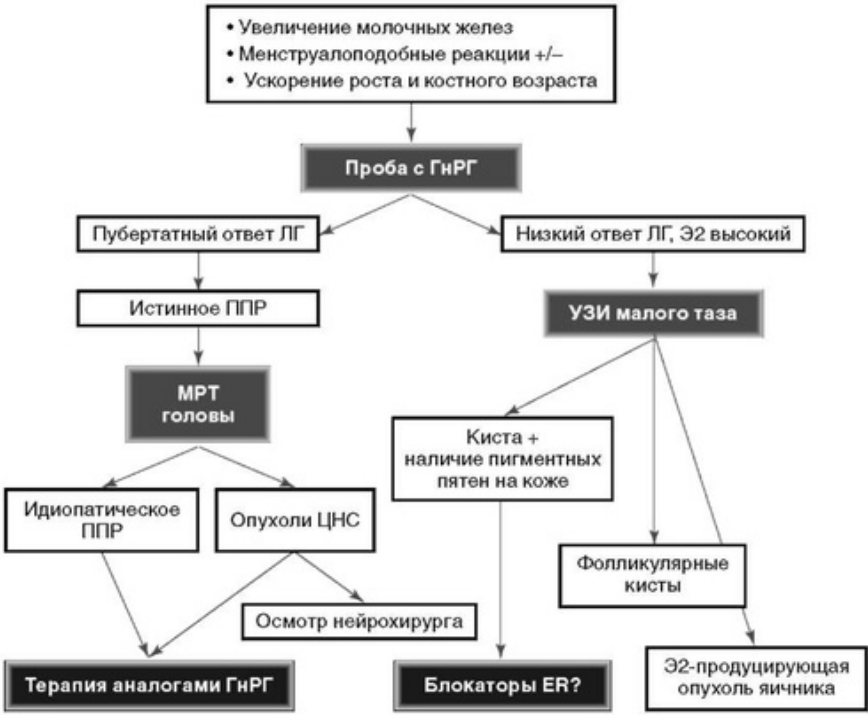


Рис. 16.3. Алгоритм диагностики преждевременного полового созревания у девочек. Проведение пробы с гонадотропин-рилизинг-гормоном у девочек с телархе до 1,5 лет вызывает пубертатный ответ лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов с преобладанием фолликулостимулирующего гормона; у девочек с телархе от 2 до 3 лет повышен ответ только фолликулостимулирующего гормона. При синдроме Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, фолликулярных кистах и опухолях к моменту манифестации заболевания рост и костный возраст могут соответствовать возрасту

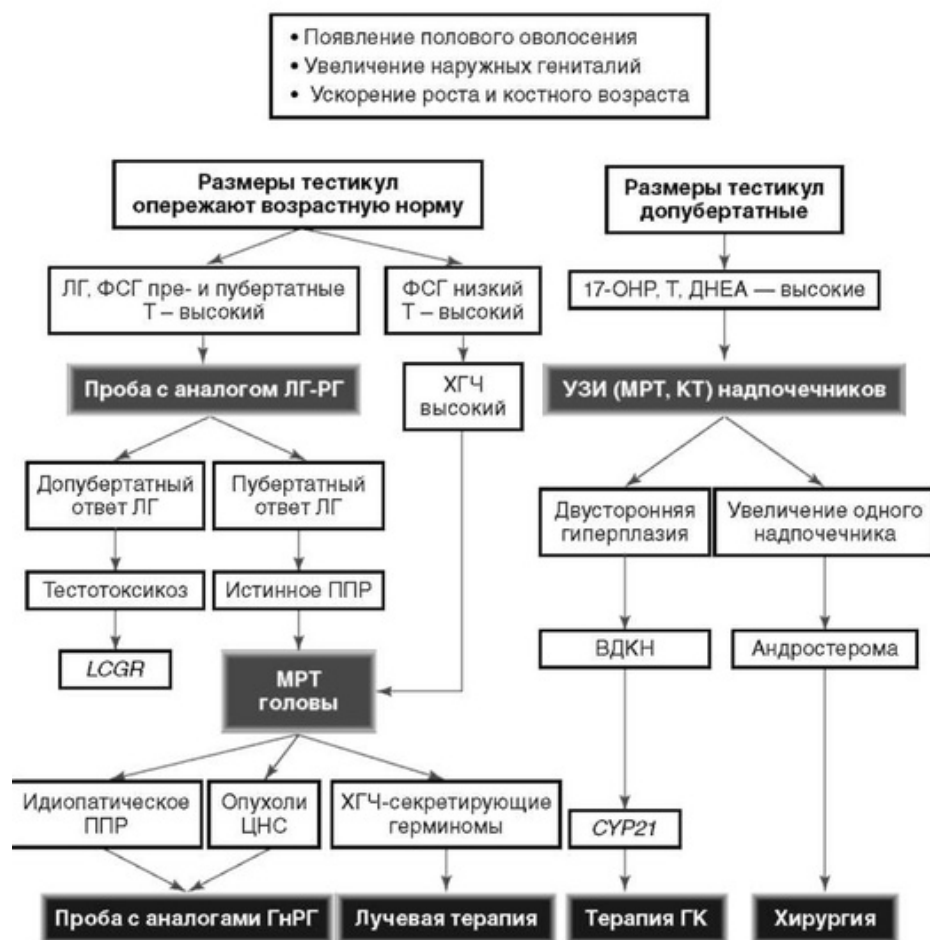


Рис. 16.4. Алгоритм диагностики преждевременного полового созревания у мальчиков

множественные пигментные пятна и подкожно пальпируемые мелкие фибромы характерны для нейрофиброматоза Реклингхаузена. Клинические симптомы гипотиреоза позволяют предположить синдром Ван Вика-Грамбаха. Обязательной при осмотре детей с ППС является оценка роста. Половые гормоны вызывают ускорение роста. При изолированных формах рост и скорость роста не превышают 2 SD (двух стандартных отклонений от средней величины для данного возраста). Обязательно проводится рентгенография кистей для определения костного возраста, который при изолированных формах не опережает больше чем на 2 года паспортный, в отличие от всех других вариантов ППС. При подтверждении полной формы ППС проводится дифференциальная диагностика между гонадотропинзависимыми и гонадотропиннезависимыми вариантами. Ключевым моментом, позволяющим дифференцировать эти две группы, является проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона. Для проведения теста используются аналоги люлиберина со сроком действия 24 ч: трипторелин (Диферелин*) в дозе 0,1 мг подкожно или бусерелин интраназально по одной дозе в каждую ноздрю. Образцы крови берут до и через 1 и 4 ч после введения препарата. Уровень максимального подъема ЛГ на стимуляцию более 10 мЕД/мл характерен для истинного гонадотропинзависимого ППС. У детей с ложными гонадотропиннезависимыми формами заболевания ответ ЛГ резко снижен до минимально определяемых значений. Ответ ЛГ у детей с неполными формами ППС соответствует пре-пубертатным нормативам. Для девочек с преждевременным телархе и телархе-вариантом характерен высокий подъем уровня ФСГ, уровень ЛГ повышается незначительно.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При выявлении гонадотропинзависимого ППС необходимым является проведение МРТ головного мозга в целях выявления объемных образований, которые могут приводить к ППС. При отсутствии изменений на МРТ устанавливается идиопатический вариант гонадотропинзависимого ППС.

При подтверждении гонадотропиннезависимого ППС продолжают обследование для выявления источника повышенной секреции половых стероидов. У мальчиков при допубертатном размере тестикул в первую очередь исключают надпочечниковый генез гиперандрогении. Повышение 17-ОН-прогестерона свидетельствует в пользу ВДКН, экстремально высокий уровень дегидроэпиандростерона-сульфата является маркером опухолей надпочечников. У мальчиков с гонадотропиннезависимыми формами ППС обязательным является определение уровня β -ХГЧ для исключения герминативно-клеточных опухолей с последующим проведением поиска источника с помощью МРТ головного мозга, КТ грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства.

У девочек с увеличением молочных желез и отрицательными результатами пробы с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона проводится УЗИ органов малого таза для поиска эстрогенпродуцирующих кист или опухолей яичников. У девочек с преждевременным половым оволосением на основании гормонального анализа (17-ОН-прогестерон, 11-дезоксикортизол, дегидроэпиандростерон-сульфат) исключаются неклассические формы ВДКН и опухоли надпочечников или яичников. Проводится подтверждающая визуализационная диагностика (УЗИ органов малого таза или КТ забрюшинного пространства).

Лечение

Лечение ППС преследует две основные цели:

- подавление развития вторичных половых признаков, вызывающих эмоциональные и психологические проблемы у ребенка и его родителей;

- снижение темпов костного созревания, позволяющее улучшить ростовой прогноз.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Основные требования к лечению - отсутствие токсического влияния используемых препаратов и обратимость их гормоноподавляющего эффекта.

Препаратами выбора в лечении гонадотропинзависимого преждевременного полового развития являются синтетические аналоги ЛГ-РГ пролонгированного действия. Доза препарата рассчитывается из потребности 100 мкг/кг и составляет 3,75 мг для детей более 25 кг и 1,8 мг для детей менее 25 кг внутримышечно 1 раз в 28 дней в непрерывном режиме.

Постоянно высокий уровень ЛГ-РГ приводит к снижению чувствительности гонадотрофов гипофиза, что приводит к снижению синтеза гонадотропинов и в конечном итоге к снижению уровня половых стероидов. На фоне лечения удается добиться регресса вторичных половых признаков и подавить ускорение темпов костного созревания, тем самым улучшить ростовой прогноз пациентов. После отмены терапии происходит восстановление активности системы «гипоталамус-гипофиз-гонады» и дальнейшее прогрессирование полового развития. Показанием к назначению синтетических аналогов ЛГ-РГ являются доказанный гонадотропинзависимый характер преждевременного полового развития и костный возраст меньше пубертатных значений (12,5 лет для девочек и 13,5 лет для мальчиков).

Оперативное лечение при гонадотропинзависимых формах преждевременного полового развития, обусловленных объемными образованиями ЦНС, проводится по неврологическим показаниям. При отсутствии таковых (при гамартомах небольшого размера, при неоперабельных глиомах зрительных путей) терапия преждевременного полового развития проводится синтетическими аналогами ЛГ-РГ. Герминативно-клеточные ХГЧ-секретирующие опухоли хорошо поддаются лучевой терапии.

Единой общепринятой схемы терапии гонадотропиннезависимых форм преждевременного полового развития на сегодняшний день не существует. Возможно применение антиандрогенных (ципротерона ацетата) и антиэстрогеновых (тамоксифена) препаратов. Ингибиторы ароматазы, которые блокируют превращение андрогенов в эстрогены, применяются как у девочек с синдромом Мак-Кьюна-Олбрайта-Брайцева, снижая уровень периферических эстрогенов, но не влияя на образование кист, так и у мальчиков с тестотоксикозом в надежде затормозить прогрессию костного возраста. У мальчиков с тестотоксикозом описано применение ингибиторов стероидогенеза (кетоконазола).

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Методом выбора в терапии ложного преждевременного полового развития, обусловленного опухолями надпочечников и гонад, является оперативное лечение.

Ложное преждевременное половое развитие при ВДКН как у мальчиков, так и у девочек требует назначения глюкокортикоидных препаратов (см. «Врожденная дисфункция коры надпочечников»).

При трансформации ложного преждевременного полового развития в гонадотропинзависимое нужно рассмотреть вопрос о включении в терапию аналогов ЛГ-РГ в дополнение к глюкокортикоидам. Показанием к назначению аналогов ЛГ-РГ в данном случае является положительная проба с ЛГ-РГ, костный возраст не более 12,5 лет для девочек и 13,5 лет для мальчиков и плохой ростовой прогноз.

16.7. СИНДРОМ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ

М.А. Карева

Определение

Задержка полового развития - отсутствие увеличения объема тестикул у мальчиков к 14 годам и отсутствие увеличения молочных желез у девочек к 13 годам расценивается как задержка полового созревания. Появление вторичного оволосения (лобкового и аксиллярного) не следует считать значимым маркером полового созревания. Оволосение в этих областях может быть результатом андрогенной активности надпочечников (адренархе) и наблюдается у пациентов даже с выраженными формами гипогонадизма.

Эпидемиология

Преобладающее большинство подростков, не вступивших в период полового созревания до 14 лет, имеют лишь функциональные нарушения, однако у 0,1% подростков причины задержки полового созревания имеют органическую природу, обусловленную патологией гипоталамо-гипофизарной системы (гипогонадотропный гипогонадизм) или патологией половых желез (гипергонадотропный гипогонадизм). Частота встречаемости самого частого варианта гипергонадотропного гипогонадизма - хромосомной патологии составляет 1 на 5000 новорожденных девочек (синдром Шерешевского-Тернера) и 1 на 600 новорожденных мальчиков (синдром Клайнфельтера). Заболеваемость врожденными формами гипогонадотропного гипогонадизма значительно ниже - 1 на 10 000 новорожденных.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Классификация

1. Функциональная задержка пубертата.

◊ Конституциональная задержка роста и пубертата.

◊ Задержка роста и пубертата при хронических системных заболеваниях.

◊ Задержка роста и пубертата при недостаточном питании и неадекватных энергозатратах.

2. Гипогонадотропный гипогонадизм.

◊ Врожденные формы гипогонадотропного гипогонадизма.

- Синдром Кальмана.

- Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм.

- Дефект GPR54.

- Дефект рецептора ЛГ-РГ.

- Множественный врожденный дефицит тропных гормонов гипофиза.

- Врожденная гипоплазия надпочечников и гипогонадотропный гипогонадизм у мальчиков (дефекты гена DAX1).

- Мутации гена лептина и гена рецептора лептина.

- Врожденные множественные сочетанные дефекты развития (синдром Прадера-Вилли, синдром

Лоренса-Муна-Барде-Бидля).

- Мозжечковая атаксия с гипогонадотропным гипогонадизмом.

◊ Приобретенные формы гипогонадотропного гипогонадизма.

- Опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиомы, аденомы гипофиза, супраселлярные глиомы).

- Инфекционные поражения ЦНС (менингит, энцефалит).

- Облучение ЦНС.

3. Гипергонадотропный гипогонадизм.

- ◇ Врожденные формы гипергонадотропного гипогонадизма.
- Хромосомные аномалии (синдром Шерешевского-Тернера, синдром Клайнфельтера).
- Анорхизм.
- Дисгенезия гонад.
- Дефект рецептора ЛГ/ХГЧ (вызывает синдром резистентных яичников у девочек и аплазию клеток Лейдига с нарушением формирования пола у мальчиков).
- Нарушения стероидогенеза в гонадах (дефект StAR-протеина и ферментов 20,22-десмолазы, 17α-гидроксилазы вызывают клиническую картину гипогонадизма у девочек и НФП с гипогонадизмом у мальчиков).
- ◇ Приобретенные формы гипергонадотропного гипогонадизма.
- Инфекции (эпидемический паротит, краснуха).
- Травма, перекрут яичка и яичника.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- Облучение, противоопухолевая терапия.
- Аутоиммунный процесс.

Этиология

Функциональная задержка полового развития

В основе задержки полового развития лежат функциональные нарушения центральных механизмов, активирующих цирхоральный ритм секреции гонадолиберина - ключевого звена в инициации полового созревания. На сегодняшний день нет единого мнения относительно причин, вызывающих функциональную задержку пубертата. Обсуждается участие множества механизмов, сдерживающих формирование импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона через систему кисспептина и его рецептора, на которую воздействуют мела-тонин, лептин, ИФР-1 и другие факторы. Известно, что конституциональная задержка роста и пубертата в большинстве случаев передается по наследству. В 70% случаев у родителей пациентов отмечали задержку полового созревания, причем в 37% - семей у обоих родителей, в 30% - у матери и в 33% - у отца.

К задержке роста и полового созревания приводят такие хронические заболевания, как мальабсорбция, целиакия, ХПН, тяжелые пороки сердца, хронические бронхолегочные заболевания и многие некомпенсированные эндокринные заболевания (гипотиреоз, СД, болезнь Иценко-Кушинга).

Задержка роста и полового развития может наблюдаться как при резком дефиците массы тела в результате недостаточной энергетической ценности или несбалансированного питания (нервная анорексия, попытка похудеть), так и при избыточной массе тела, конституционально-экзогенном ожирении у подростков. Нефизиологическое превышение энергозатрат (спортивная гимнастика, профессиональный балет и др.) также часто сопровождается задержкой роста и полового созревания.

Гипогонадотропный гипогонадизм

Отсутствие или снижение способности гипоталамуса секретиро-вать гонадолиберины или гипофиза секретировать ЛГ и ФСГ приводят к развитию гипогонадотропного гипогонадизма. **Врожденные варианты изолированного гипогонадотропного гипогонадизма с аносмией без нее** (в том числе синдром Кальмана) обусловлены мутациями генов, участвующих в закладке или миграции нейронов, секретирующих гонадотропин-рилизинг-гормон. На сегодняшний день известно более 20 генов, участвующих в данном процессе. Заболевание имеет три варианта наследования: аутосом-но-доминантный, аутосомно-рецессивный и Х-сцепленный. Наличие Х-сцепленного варианта (синдрома Кальмана) обуславливает преобладание гипогонадотропного гипогонадизма с аносмией у мужчин.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Врожденный множественный дефицит тропных гормонов гипофиза (в том числе и гонадотропных гормонов) обусловлен мутациями в генах, участвующих в закладке и формировании адено-гипофиза.

Врожденная гипоплазия надпочечников имеет Х-сцепленный тип наследования, обусловлена мутациями в гене DAX1, кодирующем орфанный ядерный рецептор, экспрессирующийся в надпочечниках, гипоталамусе и гипофизе. Ведущие клинические симптомы связаны с тяжелыми проявлениями глюкокортикоидной недостаточности и синдромом потери соли. Симптоматика заболевания манифестирует в постнатальном периоде, хотя имеются сведения о развитии симптомов гипокортицизма в более позднем возрасте. Мальчики с данной патологией, достигнув пубертатного возраста, имеют клинические и лабораторные признаки гипогонадотропного гипогонадизма.

Синдром Вилли-Прадера характеризуется ожирением, мышечной гипотонией, низким ростом, гипогенитализмом и гипогонадиз-мом, задержкой умственного развития, сердечно-сосудистыми нарушениями. Заболевание обусловлено делецией участка проксимального отдела длинного плеча хромосомы 15 отцовского происхождения или удвоением хромосомы 15, возникающей вследствие дефекта расхождения материнской хромосомы.

Синдром Лоренса-Муна-Барде-Бидля является аутосомно-рецессивным заболеванием и характеризуется задержкой умственного развития, пигментной ретинопатией, полидактилией, ожирением и гипогонадизмом. Причиной являются мутации в генах, кодирующих белки, ассоциированные с интрафлагеллярным транспортом, приводящим к аномалиям структуры цилий. На сегодняшний день описано 18 генов, ответственных за развитие синдрома Барде-Бидля. Основной причиной **приобретенного гипогонадотропного гипо-гонадизма** считаются опухоли гипоталамо-гипофизарной системы. С наибольшей частотой встречается краниофарингиома, имеющая врожденный характер и развивающаяся из эпителия кармана Ратке. Помимо снижения секреции гонадотропных гормонов, опухоль приводит к выпадению и других тропных функций гипофиза, в первую очередь к нарушению секреции гормона роста, что сопровождается резким снижением скорости роста больного. Поражение опухолью задних отделов гипофиза приводит к развитию НД. В большинстве случаев опухоли гипоталамо-гипофизарной системы сопровождаются зрительными нарушениями: сужением полей зрения, атрофией дисков зрительного нерва, обусловленными сдавлением или разрушением оптической хиазмы. Лучевая терапия краниальной области и тотальная лучевая терапия при злокачественных новообразованиях мозга, лейкемии, при пересадках костного мозга могут приводить к выпадению тропных функций гипофиза, в том числе к гипогонадотропному гипогонадизму.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Гипергонадотропный гипогонадизм

Первичная недостаточность половых желез сопровождается значительным повышением уровня гонадотропных гормонов вследствие отсутствия в таких условиях негативного, подавляющего влияния половых гормонов на гипоталамо-гипофизарные структуры (принцип отрицательной обратной связи). Большинство врожденных форм гипергонадотропного гипогонадизма ассоциированы с хромосомными и генетическими аномалиями и часто

сопровожаются множеством соматических нарушений, описанных в виде синдромов. Наиболее частыми причинами врожденного гипергонадотропного гипогонадизма у детей считают заболевания, связанные с дефектами половых хромосом: делецией или структурными аномалиями второй X-хромосомы (синдром Шерешевского-Тернера) и дополнительной X-хромосомой в мужском кариотипе (синдром Клайнфельтера). С некоторыми оговорками к вариантам гипергонадотропного гипо-гонадизма следует относить большинство нозологических вариантов НФП, обусловленных как патологией формирования гонады (тестику-лярный дисгенез), так и врожденными дефектами биосинтеза половых стероидов.

Приобретенные формы гонадной недостаточности могут быть следствием хирургического или инфекционного воздействия и манифестировать только клиническими симптомами гипогона-дизма. Аутоиммунный характер повреждения функций гонад может сочетаться с другими аутоиммунными нарушениями эндокринного и неэндокринного характера.

Клиническая картина

У подростков к 13-14 годам отсутствуют вторичные половые признаки: у мальчиков - допубертатный размер тестикул и полового члена, отсутствует мутация голоса и оволосение на лице, не происходит маскулинизации фигуры, не развиваются мышцы плечевого пояса, отсутствует пубертатная активность потовых и сальных желез; у девочек - отсутствуют рост молочных желез и перераспределение жира по женскому типу.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При осмотре детей с задержкой полового развития необходимо оценить их характер роста. Для подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата характерно снижение скорости роста в период, непосредственно предшествующий возрасту пубертата, - 9-10 лет. У большинства этих детей кривая роста до 8-10 лет соответствует 10-25-му перцентилю, однако после этого возраста скорость роста снижается, и ростовая кривая начинает соответствовать 3-му перцентилю или даже несколько ниже. Слишком резкое снижение скорости роста или даже его полная остановка могут свидетельствовать о сопутствующем дефиците СТГ, который часто развивается на фоне новообразований гипоталамо-гипофизарной области. Подростки с изолированным гипогонадизмом, как правило, имеют нормальную скорость роста или ее небольшое снижение к 14 годам из-за отсутствия ростового скачка. Пропорции тела у мальчиков с конституциональной задержкой полового созревания не нарушены, соотношение верхнего и нижнего сегментов тела соответствует норме для достигнутого костного возраста, в то время как у пациентов с изолированными формами гипогонадотропного гипогонадизма соотношение верхнего и нижнего сегментов снижается, формируются евнухоидные пропорции.

При конституциональной задержке роста и пубертата дифферен-цировка костного скелета задержана и костный возраст отстает от фактического на 2-3 года. При этом показатели костного и ростового возраста (возраст, при котором имеющийся рост соответствует 50-му перцентилю) ребенка соответствуют друг другу. Для подростков с гипогонадизмом дифференцировка костного скелета до пубертатного возраста соответствует фактическому возрасту ребенка, и только с 13-14 лет на мечается отставание костного возраста.

Для каждого из нозологических вариантов гипогонадизма характерны свои клинические симптомы.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- НН для врожденной гипоплазии надпочечников у мальчиков.
- Высокий рост и гинекомастия для синдрома Клайнфельтера.
- Низкий рост и стигмы дисэмбриогенеза для синдрома Шерешевского-Тернера.
- Морбидное ожирение для синдромов Прадера-Вилли и Лоренса-Муна-Барде-Бидля.
- Аносмия разной степени выраженности для синдрома Кальмана, при котором также могут встречаться пороки срединной линии, пороки почек и синкинезии.

Дифференциально-диагностические мероприятия

Диагностический алгоритм

Цели диагностического поиска, проводимого у пациентов с отсутствием признаков полового созревания к 13-14 годам:

- выявление характера задержки полового развития, имеющего либо транзиторную форму (конституциональную задержку роста и пубертата), либо органическую (гипогонадизм);
- определение уровня поражения половой функции (гипо- и гипер-гонадотропный гипогонадизм);

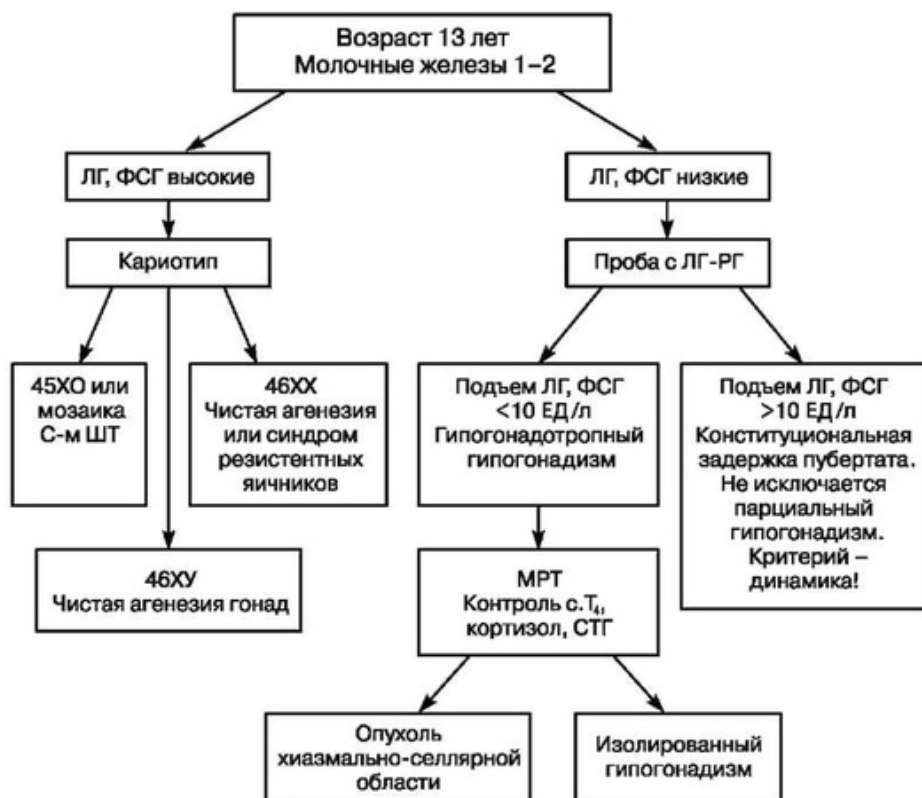


Рис. 16.5. Алгоритм диагностики задержки пубертата у девочек

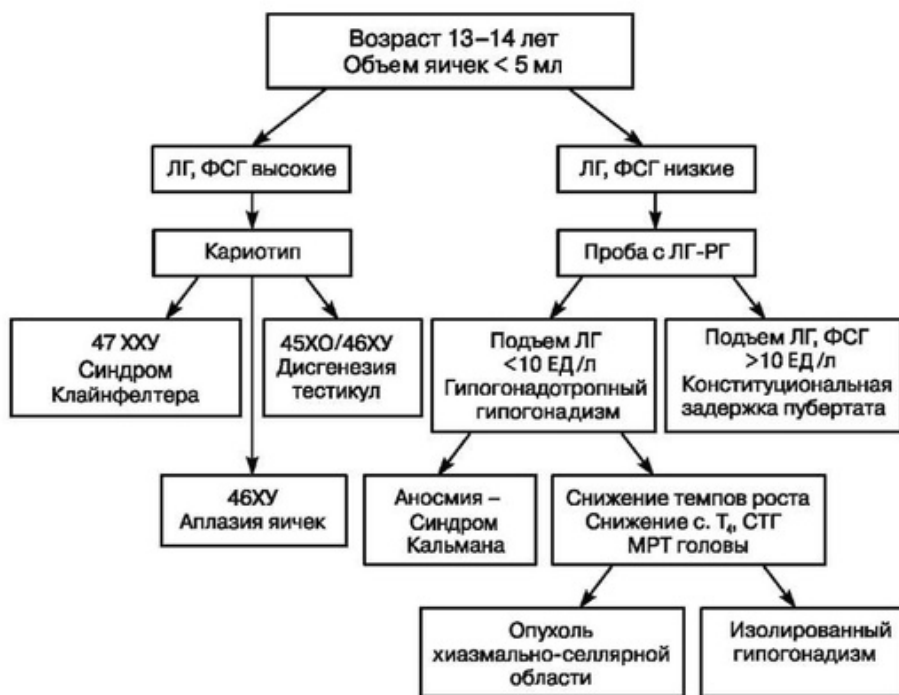


Рис. 16.6. Алгоритм диагностики задержки пубертата у мальчиков

• выявление причины имеющихся нарушений гонадной или гипо-таламо-гипофизарной функции, что в конечном итоге определит терапевтическую тактику (рис. 16.5, 16.6).

Диагностическое обследование считают наиболее результативным у детей не младше 13 лет, так как у пациентов более раннего возраста, особенно у мальчиков, многие дифференциально-диагностические тесты не дают полной информации. Гормональное исследование

Определение базального уровня гонадотропных и половых гормонов имеет высокую диагностическую ценность только для выделения заболеваний, сопровождающихся гипергонадотропным гипогонадизмом. При первичной тестикулярной и овариальной недостаточности уровень гонадотропных гормонов значительно повышается у детей обоего пола уже с 11-12 лет и к моменту диагностического исследования достигает высоких значений, многократно превышающих норму.

Следует отметить, что у мальчиков с синдромом Клайнфельтера в пубертатном возрасте может наблюдаться только повышение уровня ФСГ, так как первоначально страдает только функция сперматогенных клеток и клеток Сертоли, секретирующих ингибин – естественный регулятор секреции ФСГ. Нарушение функциональной активности

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

клеток Лейдига и выработка тестостерона, регулирующего секрецию ЛГ, у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается позднее. Именно поэтому в пубертатном возрасте уровень ЛГ и Т у мальчиков с данным заболеванием может сохраняться в нормальных пределах. В постпубертатном возрасте секреция Т снижается и уровень ЛГ возрастает. Снижение концентрации ЛГ, ФСГ и половых стероидов считается характерным как для функциональной задержки

полового развития, так и для гипогонадотропного гипогонадизма. Гормональное исследование при функциональной задержке полового созревания и изолированного гипогонадотропного гипогонадизма – трудная задача, так как оба эти состояния идентичны: гипоталамо-гипофизарно-гонадная система не функционирует, однако в одном случае это носит транзитный характер, в другом – активация системы вообще невозможна. Диагностическим тестом, позволяющим дифференцировать два этих состояния, является проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона 24-часового действия (бусерелином, нафарелином, трипторелином). После однократного введения аналога определение уровня ЛГ и ФСГ проводится через 1 и 4 ч. У 95% подростков с функциональной задержкой полового созревания уровень ответа ЛГ достигает пубертатных значений (более 10 ЕД/л). У подростков с гипофизарными формами гипогонадизма ответ на стимуляцию отсутствует. При гипоталамических формах гипогонадизма (синдроме Кальмана) может наблюдаться подъем ЛГ, однако его уровень не превышает пубертатных значений (менее 10 ЕД/л). Информативность теста достаточно высока у подростков, достигших пубертатного костного возраста (11 лет у девочек и 13 лет у мальчиков). При меньшем костном возрасте у подростков с функциональной задержкой полового созревания ответ ЛГ на стимуляцию может отсутствовать. Дополнительным критерием, позволяющим дифференцировать задержку пубертата от гипогонадизма у мальчиков, является уровень ингибина В, который снижен при гипогонадизме, но соответствует костному возрасту при функциональной задержке пубертата.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При подозрении на множественный дефицит тропных гормонов гипофиза необходимо проводить исследования тиреоидных гормонов, кортизола, пролактина. Следует считать обязательным проведение функциональных проб, характеризующих секрецию гормона роста, дефицит которого обнаруживается при всех формах множественного гипофизарного дефицита врожденного и приобретенного характера.

У подростков с гипергонадотропным гипогонадизмом следующим шагом является **кариотипирование** для выявления аномалии половых хромосом (45,ХО или мозаичные варианты при синдроме Шерешевского-Тернера, увеличение количества Х-хромосом при синдроме Клайнфельтера или кариотип 46,ХУ или 45,ХО/46,ХУ при вариантах дисгенезии гонад).

При диагностике гипогонадотропного гипогонадизма обязательным является проведение **MPT головного мозга**, которое позволяет

определить даже минимальные размеры объемных образований. Для врожденных аномалий гипоталамо-гипофизарной системы, сопровождающихся множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза, характерны гипоплазия гипофиза, эктопия нейрогипофиза, гипоплазия или аплазия ножки гипофиза.

Исследование функции зрения имеет определенную диагностическую ценность как косвенный показатель степени повреждения хиазмы зрительных нервов при хиазмально-селлярной локализации новообразований (сужение полей зрения, атрофия дисков зрительного нерва). Наличие пигментного ретинита считается характерным симптомом синдрома Лоренса-Муна-Барде-Бидля. Нарушение цветоощущения, колобомы сетчатки могут наблюдаться у пациентов с синдромом Кальмана.

Лечение задержки полового развития и гипогонадизма

Гормональная терапия конституциональной задержки роста и пубертата

Цели гормональной терапии конституциональной задержки роста и пубертата:

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- стимуляция развития вторичных половых признаков;
- стимуляция скорости роста;
- активация созревания собственной гипоталамо-гонадотропной системы, запускающей процессы полового созревания;
- активация процессов минерализации костной ткани.

Основное требование, предъявляемое к медикаментозной гормональной терапии, – отсутствие ее выраженного влияния на ускорение костного созревания, что может остановить рост подростка.

В настоящее время методом выбора гормональной терапии, отвечающей всем перечисленным требованиям, считается применение у мальчиков коротких курсов препаратов тестостерона пролонгированного действия: тестостерона (смеси эфиров), гидроксипрогестерона капроата (Оксипрогестерона капроната^{*}), тестостерона изокапро-нат^х, Тестостерона пропионата^{*}, тестостерона фенилпропионата⁹ внутримышечно по 0,3-0,5 мл 1 раз в 4 нед в течение 3-6 мес.

Такое лечение можно назначать подростку, чей костный возраст достиг 12 лет.

Применение препаратов ХГЧ менее предпочтительно для коррекции конституциональной задержки роста и пубертата, так как они могут привести к быстрой и массивной андрогенизации, способствующей интенсивному ускорению костного возраста и ухудшению роста. Особенно опасно назначать стимулирующие курсы ХГЧ подросткам при костном возрасте менее 12 лет. Кроме того, препараты ХГЧ требуют частого введения и дорого стоят.

У подростков с костным возрастом менее 12 лет желательно ограничиться только препаратами анаболических стероидов, которые стимулируют главным образом рост, не оказывая влияния на стимуляцию гонадотропной продукции и не вызывая развития вторичных половых признаков и ускорения костного созревания.

Следует рекомендовать препараты нового поколения, не обладающие андрогенизирующим действием: оксандролон внутрь по 0,1 мг на 1 кг (но не более 2,5 мг) 1 раз в сутки в течение 3-6 мес. Через 3 мес приема препарата необходим обязательный контроль костного возраста. Необходимо помнить, что оксандролон может вызывать явления холестаза, нарушения функции печени. Перед назначением препарата необходимо исследовать активность трансаминаз в сыворотке крови.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

При выраженной задержке роста можно рекомендовать препараты рекомбинантного гормона роста.

Заместительная гормональная терапия при гипогонадизме у мальчиков

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков как с гипер-, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом используют преимущественно пролонгированные препараты сложных эфиров тестостерона: тестостерон (смесь эфиров), гидроксипрогестерона капроат (Оксипрогестерона капронат^{*}), тестостерон изокапро-нат^х, Тестостерон пропионат^{*}, Тестостерон фенилпропионат⁹.

Препараты вводят внутримышечно с интервалом 3-4 нед. Доза препарата составляет 0,25 мл в 1-й, 0,5 мл – на 2-й, 1 мл – на 3-й год лечения и далее (постоянная заместительная гормональная терапия). На фоне терапии необходимо контролировать костный возраст: быстрая прогрессия костного возраста требует снижения дозы препарата. Снижение дозы может потребоваться при выраженной задержке жидкости в организме, выраженных явлениях угревой сыпи или

возникновении длительных болезненных эрекций. При использовании эстеров тестостерона в первые дни после инъекции отмечается супра-физиологический уровень тестостерона в крови, а к концу 3-4 нед уровень тестостерона опускается ниже физиологических значений, что несущественно в случае инициации пубертата, но является критичным для заместительной терапии у юношей и взрослых мужчин. Для заместительной терапии могут использоваться пролонгированные формы - тестостерона ундеканат, доза при заместительной терапии составляет 1000 мг 1 раз в 3 мес. Для поддерживающей заместительной терапии выпускаются также препараты для накожного применения в виде пластырей или геля. Трансдермальные препараты применяются 1 раз в сутки, поддерживающая суточная доза для 1% геля - 50-100 мг, для пластыря - 5-10 мг. Преимуществом данных форм препаратов андрогенов является очень устойчивая концентрация тестостерона, но имеется вероятность кожных реакций в местах нанесения. В случае применения геля существует риск передачи препарата окружающим при контакте с кожей. Тестостероновый гель можно использовать для инициации пубертата, но имеются сложности в подборе дозы, поскольку форма выпуска данных препаратов разработана для поддерживающей терапии.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Для пациентов с гипогонадотропными формами гипогонадизма возможно применение альтернативной схемы инициации пубертата с помощью комбинированной терапии препаратами гонадотропи-нов (рекомбинантный ФСГ и препараты ХГЧ/рекомбинантного ЛГ). Данная терапия может не только привести к формированию вторичных половых признаков, но и увеличить размер яичек и способствовать активации сперматогенеза. Существует несколько схем терапии гонадотропинами в целях инициации пубертата. Можно начинать терапию с изолированного введения препаратов рекомбинантно-го ФСГ в дозе 50 ЕД/нед с присоединением препаратов ХГЧ через 3-6 мес начиная с 1000-1500 ЕД 2 раза в неделю.

Лечение следует начинать при достижении костного возраста 13,013,5 лет. В ряде случаев, когда гипогонадизм сопровождается формированием евнухоидных пропорций тела и высокорослостью, лечение можно начинать раньше, при костном возрасте 12 лет. У подростков со множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза индукцию полового созревания начинают позже. Первоначально проводят лечение препаратами гормона роста для максимальной реализации ростовых возможностей.

Подросткам с синдромом Клайнфельтера, несмотря на парциальный андрогеновый дефицит, терапию препаратами сложных эфиров тестостерона по стандартной схеме можно назначать с 13-14 лет. Препараты андрогенов значительно улучшают адаптацию и интеллект подростка, предотвращают развитие евнухоидизма. Длительное наблюдение за подростками с синдромом Клайнфельтера показало, что ранняя терапия препаратами тестостерона значительно повышает социальную адаптацию и трудоспособность пациентов. Ограничением к назначению заместительной терапии андрогенами является потенциальная возможность фертильности пациентов с синдромом Клайнфельтера. После назначения препаратов тестостерона происходит угнетение сперматогенеза. Используют метод криоконсервации сперматозоидов, после чего назначают заместительную гормональную терапию.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Заместительная гормональная терапия у девочек

Инициацию полового созревания у девочек как с гипергонадотропным, так и с гипогонадотропным гипогонадизмом проводят препаратами эстрогенов. Начинать лечение у девочек, не имеющих сопутствующего дефицита роста, следует при достижении пубертатного костного возраста (11,0-11,5 лет).

Для инициации полового созревания у девочек с гипогонадизмом необходимо применение препаратов природных эстрогенов: 17 β -эстрадиола или его эфиров (например, эстрадиола валерата) в дозе 1 мг/сут внутрь. Возможно также применение трансдермальных эстрогеновых препаратов в виде гелей - 0,5-0,751 мг наносят 1 раз в сутки на кожу нижней части передней стенки живота. Длительность монотерапии эстрогенами - обычно около 12 мес. Затем переходят к циклической заместительной гормональной терапии эстрогенами и гестагенами. С этой целью можно применять пероральные комбинированные эстроген-прогестагеновые препараты, содержащие 17 β -эстрадиол или эстрадиол валерат. Предпочтение следует отдавать прогестагенам, максимально приближенным к натуральному прогестерону (микронизированному прогестерону, дидрогестерону).

Назначаемый ранее этинилэстрадиол - синтетический препарат, не обладающий всем спектром действия натурального эстрадиола. Этот препарат вызывает более быстрое закрытие зон роста по сравнению с натуральными эстрогенами. На фоне применения натуральных эстрогенов отмечается лучшее развитие молочных желез и матки. Кроме того, повышенные дозы этинилэстрадиола, назначаемые в пубертатном возрасте, могут быть определенным фактором риска развития злокачественных новообразований молочных желез у взрослых женщин.

У девочек с множественным дефицитом тропных гормонов гипофиза эстрогенотерапию следует начинать позже, при достижении пубертатного костного возраста. До этого периода проводят ростости-мулирующую терапию препаратами гормона роста.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Препараты эстрогенов могут вызывать головные боли, тошноту. Желательно принимать их после еды в вечерние часы. Возможны также задержка жидкости и прибавка массы тела. У некоторых пациенток эстрогены вызывают явления масталгии, особенно при приеме этинилэстрадиола. В этих случаях рекомендуется смена препарата или снижение его дозы.

Прогноз

Прогноз для подростков с конституциональной задержкой роста и пубертата благоприятный, в условиях адекватного лечения восстанавливаются полноценная гормональная и репродуктивная функции. Прогноз для пациентов с гипогонадизмом зависит от формы заболевания и сочетанных гормональных и соматических нарушений. Заместительная терапия половыми гормонами пожизненная. У пациентов с гипогонадотропным гипогонадизмом (синдромом Кальмана) заместительная гормональная терапия препаратами гонадотропи-нов может обеспечить восстановление полноценной репродуктивной функции.

16.8. КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ ПЕРИОД И МЕНОПАУЗА

О.Р. Григорян

Климактерий (климакс, климактерический период) - физиологический период жизни женщины, в течение которого на фоне возрастных изменений организма доминируют инволюционные процессы в репродуктивной системе.

Климактерический синдром - патологическое состояние, возникающее у части женщин в климактерическом периоде и характеризующееся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обмен-но-трофическими расстройствами.

Код по МКБ-10

• N95.1. Менопауза и климактерическое состояние у женщины. **Эпидемиология**
Менопауза наступает в среднем в возрасте 50-53 лет. Ранней менопаузой называют прекращение менструации до 45 лет, преждевременной менопаузой (преждевременная недостаточность яичников) - прекращение менструации до 40 лет. У 60-80% женщин в периили ранней постменопаузе возникает климактерический синдром различной степени выраженности.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Классификация

Периоды климактерия:

- период менопаузального перехода;
- менопауза;
- перименопауза;
- постменопауза.

Клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы представлена в результатах 10-летних крупных когортных исследований (STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop).
Климактерический период характеризуется постепенным снижением, а затем и исключением функций яичников (в первые 1-3 года постменопаузы в яичниках обнаруживают лишь единичные фолликулы, в последующем они полностью исчезают). Вследствие этого возникает состояние гипергонадотропного гипогонадизма с поражением органов-мишеней.

Клиническая картина

В пременопаузе менструальные циклы могут варьировать от регулярных овуляторных или ановуляторных (укороченных) до длительных задержек менструаций и/или меноррагий. В перименопаузе возможны колебания содержания эстрогенов в крови, что клинически может проявляться предменструальноподобными ощущениями (нагрубанием молочных желез, тяжестью внизу живота, в пояснице и др.) и/или приливами и другими симптомами климактерического синдрома. По характеру и времени появления выделяют три вида климактерических расстройств:

- ранние;
- средневременные (через 1-2 года после наступления менопаузы);
- поздние (более 2-5 лет менопаузы).

Диагностика

Анамнез

Семейный анамнез по риску рака молочной железы и тромбозу, перенесенные гинекологические и другие операции, сопутствующие соматические заболевания и эндокринопатии.

Физикальное обследование

Антропометрические показатели, ИМТ, измерение АД, осмотр кожного покрова, гинекологическое исследование, осмотр и пальпация молочных желез.

Лабораторные и инструментальные исследования

Климактерий характеризуется гормональными критериями, такими как:

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- низкий уровень эстрадиола в сыворотке крови (менее 80 пмоль/л);
- высокий уровень ФСГ в сыворотке крови, индекс ЛГ/ФСГ менее 1;
- индекс эстрадиол/эстрон менее 1;
- низкий уровень БСПС в сыворотке крови;
- низкий уровень ингибина, особенно ингибина В.

Диагноз климактерического синдрома может быть установлен на основании симптомокомплекса, характерного для эстрогендефицит-ных состояний.

Необходимые методы исследования в амбулаторной практике:

- балльная оценка симптомов климактерического синдрома с помощью индекса Куппермана (табл. 16.4, 16.5); тяжесть остальных симптомов оценивают на основании субъективных жалоб пациентки, далее суммируют баллы по всем показателям;
- цитологическое исследование мазков из шейки матки (мазок по Папаниколау);
- определение уровня ФСГ, ЛГ, эстрогенов, пролактина, ТТГ, тестостерона в крови;
- биохимический анализ крови (креатинин, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, глюкоза, билирубин, холестерин, триглицериды);
- липидный спектр крови [холестерин ЛПВП, ЛПНП, липопроте-ины очень низкой плотности, липопротеин (а), индекс атероген-ности];
- коагулограмма;
- измерение уровня АД и пульса;
- маммографическое исследование;
- трансвагинальное УЗИ (критерием отсутствия патологии в эндометрии в постменопаузе служит его толщина до М-эхо 5 мм);
- при наличии по результатам УЗИ утолщения эндометрия на М-эхо более 5 мм, гиперпластического процесса эндометрия или полипа эндометрия перед назначением МГТ необходимо проведение пайпель-биопсии (вакуум-кюретажа) или раздельного диагностического выскабливания под контролем гистероскопии с последующим гистологическим анализом;
- денситометрическое исследование.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Пример формулировки диагноза

Постменопауза (ранняя). Климактерический синдром (тяжелой степени). Постменопаузальный остеопороз.

Таблица 16.4. Менопаузальный индекс Куппермана

Симптомы	Степень тяжести			
	отсутствуют	слабовыражены	умеренно выражены	тяжелые
Вазомоторные	0		2	3
Парестезии	0		2	3
Бессонница	0		2	3

Нервозность	0	2	3
Меланхолия	0	2	3
Головокружение	0	2	3
Слабость (утомляемость)	0	2	3
Артралгия и миалгия	0	2	3
Головная боль	0	2	3
Учащенное сердцебиение	0	2	3
Формикация (ощущение ползания мурашек)	0	2	3

Таблица 16.5. Шкала оценки менопаузального индекса

Симптомы	Слабая степень	Умеренная степень	Тяжелая степень
	Баллы		
Вегетососудистые	>10-20	21-30	>30
Эндокринно-метаболические	1-7	8-14	>14
Психозомоциональные	1-7	8-14	>14
Модифицированный мено-паузальный индекс	12-34	35-58	>58

Лечение

Цели лечения

Поскольку большинство заболеваний в климактерии возникает в результате дефицита половых гормонов, а именно эстрогенов, то патогенетически обосновано назначение МГТ, целью которой служит замещение (восполнение) гормональной функции яичников у женщин

При назначении МГТ нужно учитывать такие условия, как:

- преждевременная и ранняя менопауза (возможно назначение КОК);
- наличие симптомов климактерического синдрома;
- урогенитальные расстройства;
- профилактика остеопороза;
- улучшение качества жизни.

Показания к применению МГТ в перименопаузе.

- Наличие климактерических расстройств (таких как приливы, повышенная потливость, бессонница, сердцебиение, слабость, раздражительность, нервозность, подавленное настроение).
- Атрофические изменения в урогенитальном тракте, следствием которых становятся сухость во влагалище, диспареуния, учащенное и непроизвольное мочеиспускание. При назначении терапии только по поводу этих расстройств препаратами выбора служат местные низкодозированные средства.
- Профилактика остеопороза и переломов костей в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов.

Показания к применению МГТ в постменопаузе.

- Кратковременные показания - терапевтическое воздействие на вазомоторные, нейровегетативные, косметические, психологические проявления.
 - Долгосрочные показания:
 - ◊ профилактика остеопороза, ИБС, депрессии, болезни Альцгеймера;
 - ◊ лечение урогенитальных и сексуальных расстройств;
- Глава 16. Репродуктивная эндокринология
- ◊ улучшение качества жизни женщин.

У большинства пациенток длительная МГТ (3-5 лет и более) оказывает как лечебное, так и профилактическое воздействие. В настоящее время достоверных данных об эффективности МГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе нет. **Абсолютные противопоказания к назначению МГТ.**

- Наличие, перенесенный ранее или подозрение на рак молочных желез.
- Наличие или подозрение на эстрогензависимый рак половых органов (рак эндометрия).
- Кровотечения неясного генеза.
- Идиопатическая или острая венозная тромбоэмболия (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия).
- Наличие или недавно перенесенные заболевания, в основе которых лежит артериальный тромбоз (стенокардия, инфаркт миокарда).
- Нелеченая гипертензия.
- Острые заболевания печени.
- Непереносимость компонентов препарата.
- Кожная порфирия (ферментопатия).
- Применение исключительно для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний или деменции при отсутствии климактерических расстройств.

Оптимальные сроки для начала МГТ, так называемое окно терапевтических возможностей, - до 60 лет либо в первые 10 лет менопаузы.

Медикаментозное лечение

Существуют три основных режима МГТ:

- 1) монотерапия эстрогенами или гестагенами;
- 2) комбинация эстрогенов с прогестагенами в различных режимах (циклическом и непрерывном);
- 3) комбинация эстрогенов с андрогенами.

При более длительном применении в каждом конкретном случае нужно соизмерять эффективность (например, снижение риска перелома бедренной кости вследствие остеопороза) и безопасность (степень риска развития рака молочной железы или тромбозов) этой терапии.

Монотерапия эстрогенами

Рекомендуют женщинам с удаленной маткой (за некоторыми исключениями). Применяют эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 21-28 дней, затем перерыв 1 нед; по 2 мг 1 раз в сутки постоянно.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Парентеральное введение показано при нечувствительности к ЛС для приема внутрь, заболеваниях печени,

поджелудочной железы, синдроме мальабсорбции, нарушениях в системе гемостаза, высоком риске венозного тромбоза, гипертриглицеридемии до и на фоне перорального применения эстрогенов (особенно конъюгированных), гипертонии, гиперинсулинемии, АГ, повышенном риске образования камней в желчных путях, курении, мигрени, для повышения приверженности к МГТ.

Схемы лечения:

- эстрадиола гемигидрат, гель: наносить на кожу живота или ягодиц 0,5-1,0 мг 1 раз в сутки постоянно;
- пластырь, высвобождающий эстрадиол: приклеивать на кожу 0,05-0,1 мг 1 раз в неделю постоянно;
- 17β-эстрадиол 1,5 мг (от 0,75 до 3,0 мг): наносить на кожу постоянно.

Монотерапия гестагенами

Назначают в пременопаузе женщинам с миомой матки и аденомиозом, не требующим оперативного лечения, дисфункциональными маточными кровотечениями.

Схемы лечения:

- дидрогестерон по 10-20 мг внутрь 1 раз в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 10-20 мг 1 раз в сутки с 11-го дня цикла в течение 2 нед;
- левоноргестрел, внутриматочная система (Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела; поддерживает выделение левоноргестрела в полость матки на уровне 20 мкг/сут): вводят в полость матки однократно;
- прогестерон (микронизированный) по 100 мг внутрь 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день менструального цикла; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла; во влагалище 100 мг 3 раза в сутки с 5-го по 25-й день; 100 мг 3 раза в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия двухили трехфазными эстроген-гестагенными препаратами в циклическом или непрерывном режиме показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в циклическом режиме:

О эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 9 дней, затем эстрадиол по 2 мг и левоноргестрел по 0,15 мг внутрь 1 раз в сутки

12 дней, затем перерыв 7 дней; О эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 11 дней, затем эстрадиол

по 2 мг и ципротерон по 1 мг внутрь 1 раз в сутки 10 дней, затем перерыв 7 дней.

- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:

◊ 17β-эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 14 дней, затем 17β-эстрадиол по 2 мг и дидрогестерон по 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 дней;

◊ 17β-эстрадиол по 1 мг внутрь 1 раз в сутки 14 дней, затем 17β-эстрадиол по 2 мг и дидрогестерон по 10 мг внутрь 1 раз в сутки 14 дней.

- Двухфазные эстроген-гестагенные препараты с пролонгированной эстрогенной фазой в непрерывном режиме:

эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 7 дней, затем эстрадиол по 2 мг и медрокси-прогестерон по 20 мг внутрь 1 раз в сутки 14 дней, затем плацебо 1 раз в сутки 7 дней.

- Возможна комбинация отдельных препаратов эстроген- и гестагенсодержащих, например 17β-эстрадиола по 1,5 мг трансдермально 1 раз в сутки 25 дней + прогестерон (микронизированный по 200 мг с 14-го дня менструального цикла 1 раз в сутки во влагалище 12 дней).

- Трехфазные эстроген-гестагенные препараты в непрерывном режиме:

◊ 17β-эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 12 дней, затем 17β-эстрадиол по 2 мг и норэтистерон по 1 мг внутрь 1 раз в сутки 10 дней, затем 17β-эстрадиол по 1 мг внутрь 1 раз в сутки 6 дней;

◊ эстрадиол по 2 мг внутрь 1 раз в сутки 11 дней, затем эстрадиол по 2 мг и медроксипрогестерон по 10 мг внутрь 1 раз в сутки 10 дней, затем эстрадиол по 1 мг внутрь 1 раз в сутки 7 дней.

Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными препаратами в непрерывном режиме показана женщинам в постме-

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

нопаузе с сохраненной маткой. Данный режим гормональной терапии рекомендуют также женщинам, подвергшимся гистерэктомии по поводу наружного генитального эндометриоза, аденомиоза. При наличии тяжелого климактерического синдрома после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считают противопоказанием к гормональной терапии) не ранее чем через 1-2 года после операции возможно назначение гормональной терапии (при согласовании с онкологами). После перенесенного рака молочной железы проведение МГТ возможно не ранее чем через 5 лет после достижения ремиссии при условии согласования с врачом-онкологом! Схемы лечения:

- эстрадиол по 2 мг и медроксипрогестерон по 5 мг или оба в половинной дозе внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- эстрадиол по 1 мг и дидрогестерон по 5 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно;
- эстрадиол по 2 мг и норэтистерон по 1 мг внутрь 1 раз в сутки;
- эстрадиол по 1,5 мг трансдермально + микронизированный прогестерон по 100 мг во влагалище 1 раз в сутки постоянно непрерывно;
- эстрадиол по 1 мг и дроспиренон по 2 мг внутрь 1 раз в сутки постоянно.

Решение о проведении МП принимается индивидуально с учетом жалоб, симптомов эстрогендефицита, качества жизни и показателей здоровья, а также учитывая индивидуальные факторы риска, такие как возраст, длительность постменопаузы и риск венозной тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы. МП не следует назначать без четких показаний.

Средняя продолжительность приема комбинированной гормонотерапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами - 7 лет.

Сексуальность и сексуальная дисфункция

Состояние здоровья является важной определяющей точкой качества жизни, особенно у пожилых людей, при этом сексуальность является важным фактором во все возрастные периоды.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Сексуальное здоровье женщин определяет сложное взаимодействие биологических, психологических и социальных факторов.

Возраст и сниженные уровни половых гормонов могут оказывать негативное влияние на сексуальную функцию. Общее и сексуальное здоровье партнеров, а также сами по себе взаимоотношения могут вносить значительный вклад в актуальность сексуальных симптомов у женщин в постменопаузе. Женщины нередко стесняются начать разговор о сексуальности, но они, как правило, ценят вопросы врача об этом. Гормональные и негормональные методы лечения должны быть индивидуализированы и подобраны в зависимости от анамнеза женщины и текущих потребностей. МГТ (системная и локальная) может улучшить сексуальную функцию при вульвовагинальной атрофии. Также купирование вегетативных жалоб, нормализация сна и настроения способствуют налаживанию отношений между сексуальными партнерами, тем самым вторично улучшая сексуальную функцию. Увлажняющий эффект на слизистую оболочку может быть усилен использованием лубрикан-тов. Тиболон обладает слабым андрогенным эффектом, оказывая положительный эффект на настроение и либидо. Тестостерон (гель и импланты) лицензирован для мужчин. Тестостерон положительно влияет на желание и возбуждение. В Европе импланты и пластыри тестостерона сняты с производства по коммерческим причинам. В США нет ни одного одобренного препарата тестостерона для применения женщинами. В Австралии доступен трансдермальный тестостерон в виде крема, однако он не одобрен Австралийской администрацией терапевтических средств. В России андрогены для женщин не зарегистрированы. Побочные эффекты применения тестостерона обратимы, наиболее часто встречающиеся – это возникновение акне, гирсутизма, огрубение голоса и алопеция. Следует отметить, что все имеющиеся на сегодняшний день исследования по применению тестостерона у женщин характеризуются малой выборкой, коротким периодом наблюдения (до 24 мес). Эффективность применения тестостерона в этих исследованиях отмечалась при достижении супрафизиологических доз. Вопросы долговременной безопасности, в том числе риска рака молочной железы и эндометрия, сердечно-сосудистых заболеваний, метаболических эффектов и др., не изучены.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Обычно в течение 6-8 нед эффект терапии тестостероном не проявляется. В случае отсутствия эффекта в течение 6 мес лечение необходимо отменить.

Дегидроэпиандростерон

Этот гормон был популяризован в 1990-е гг. как средство для улучшения самочувствия, сексуальной функции и, возможно, для уменьшения менопаузальных симптомов. Последующие рандомизированные плацебо-контролируемые исследования не показали эффективность дегидроэпиандростерона для лечения эстрогендефицитных состояний в постменопаузе. Установлено, что дегидроэпиандростерон не эффективнее, чем плацебо, для сексуального желания, сниженного самочувствия и когнитивной функции. Недостаточно данных для поддержки рутинного назначения дегидроэпиандростерона постменопаузальным женщинам с НН. Дегидроэпиандростерон требует дальнейших исследований для подтверждения эффективности и безопасности. К альтернативным ЛС у женщин в постменопаузе относят тибо-лон. Тиболон выделен в отдельный класс терапии - Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator - тканеспецифичный регулятор эстроген-ной активности, обладающий селективным эстрогенным, гестагенным и андрогенным действием в различных тканях. Предпочтение данному препарату перед другими традиционными средствами следует отдавать при выраженной астенизации, наличии сексуальной дисфункции у женщин в постменопаузе, а также при миоме матки небольших размеров и гиперпластических процессах эндометрия в анамнезе. Тиболон назначают внутрь по 2,5 мг 1 раз в сутки постоянно.

Стиль жизни и альтернативная терапия

Физические упражнения. Регулярные физические упражнения снижают смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность. У физически активных лиц наблюдаются лучшие метаболический профиль, баланс, мышечная сила, когнитивные способности и качество жизни. Кардиологические заболевания, инсульт, переломы и рак молочной железы и толстой кишки встречаются гораздо реже.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Оптимальные физические нагрузки составляют как минимум 150 мин упражнений средней интенсивности в неделю. Однако рекомендуемая интенсивность аэробной активности должна учитывать физическое состояние пожилых людей.

Здоровый образ жизни. Снижения массы тела лишь на 5-10% достаточно для коррекции многих нарушений, ассоциированных с синдромом инсулинорезистентности. Основные компоненты здорового питания: несколько порций в день фруктов и овощей, цельных злаков, рыба дважды в неделю и низкое общее потребление жиров, рекомендуется отдавать предпочтение оливковому маслу. Потребление соли должно быть ограничено, а дневное количество алкоголя не должно превышать 20 г.

Необходимо рекомендовать отказ от курения. Благоприятный эффект дают неформальное общение, физическая и интеллектуальная активность. Необходим новый стиль взаимоотношений «врач-пациент», при котором врач становится советчиком, а пациентка должна взять ответственность за свое собственное здоровье. Медитация, релаксация и когнитивно-поведенческая терапия подают надежды с точки зрения ведения пациенток с приливами, но необходимы рандомизированные исследования.

Изменение диеты и физические упражнения могут облегчить приливы, улучшить настроение и качество жизни. Регулярные физические упражнения, снижение массы тела и устранение триггеров приливов (например, кофеина или прямых источников тепла) могут минимизировать приливы и их влияние.

Альтернативные методы лечения

Растительные препараты. Изофлавоны сои и цимицифуги кистевидной корневищ экстракт (black cohosh) широко используются для лечения менопаузальных симптомов. Метаанализ показал, что применение соевых изофлавонов снижает тяжесть приливов на 26,2%. Однако в мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании не было выявлено значимого влияния на вазомоторные симптомы и качество жизни женщин в постменопаузе в течение 24 мес лечения.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Недостаточно доказательств в поддержку преимуществ фитоэ-строгенов и фитогормонов при ведении женщин с вазомоторными симптомами.

Заключение Кохрейновского систематического обзора 16 исследований, включавших 2027 женщин в пери- и постменопаузе, посвященного клинической эффективности и безопасности цимицифуги (*Cimicifuga racemosa* или *Actaea racemosa*) для лечения менопаузальных симптомов: «...в настоящий момент недостаточно доказательств для поддержки использования препаратов цимицифуги для лечения мено-паузальных симптомов». Однако, учитывая недостаточное качество большинства включенных в анализ исследований, необходимо дальнейшее изучение этого вопроса. Данные российских рандомизированных контролируемых исследований показали, что вазомоторные симптомы легкой и средней тяжести снижаются почти на 50% на фоне приема препаратов цимицифуги кистевидной корневищ экстракта и красного клевера.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина, клонидин и габапентин снижают вазомоторные симптомы и являются альтернативой МГТ. Эти препараты показали свою эффективность в отношении вазомоторных симптомов в краткосрочных исследованиях, однако их долгосрочная безопасность требует дальнейшего изучения. Единственным негормональным препаратом, одобренным FDA (Food and Drug Administration) для лечения вазомоторных симптомов, является пароксетин.

Существуют данные наблюдательных исследований о лечении вазомоторных симптомов такими средствами, как препараты β-аланина по 400 мг/сут, анксиолитика тофизопама по 50 мг 3 раза в сутки, витамина Е по 300-500 мг/сут, магния + витамин В₆.

Новые методы лечения климактерических расстройств (перспектива)

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Одобрены новые низкодозированные, ультранизкодозированные пероральные и трансдермальные препараты, которые сохраняют влияние МГТ, но минимизируют побочные эффекты и риски.

Селективные эстроген-рецепторные модуляторы нового поколения. Ospemifен*⁹ - пероральный селективный эстроген-рецепторный модулятор, одобрен FDA для лечения умеренной и тяжелой диспареунии.

Тканеспецифический эстрогеновый комплекс, представляющий комбинацию конъюгированных эквинных эстрогенов в дозе 0,45 мг + се-

ллективный эстроген-рецепторный модулятор базедоксифен*⁹ в дозе 20 мг для снижения возможных побочных эффектов МГТ. Базедоксифен*⁹ защищает эндометрий от гиперплазии, которая может развиваться на фоне применения конъюгированных эквинных эстрогенов.

Клеточные технологии

Внутривенное или подкожное введение стволовых клеток.

Нейрональные стволовые клетки демонстрируют активацию клеточных взаимодействий в различных структурах головного мозга при возрастных изменениях в ЦНС. Мезенхимальные стволовые клетки вызывают активацию функции миокарда, повышение эластичности сосудов различного калибра, обменных процессов костной и хрящевой тканей, пролиферацию различных слоев кожи.

Таблица 16.6. Контрацептивные препараты для женщин в перименопаузе

Состав
Эстрадиола валерат. Диеногест + этинилэстрадиол (динамический режим дозирования в течение цикла)
17β-эстрадиол 1,5 мг. Номегестрола ацетат 2,5 мг Внутриматочная спираль с левоноргестрелом 52 мг

Таблица 16.7. Гормональные препараты для терапии климактерических расстройств, зарегистрированные в России

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
Прогестагены и эстрогены: комбинации для циклического приема		
Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола). Левоноргестрел 0,15 мг	7 дней	Да
17β-эстрадиол 2 или 1 мг. Дидрогестерон 10 мг	Нет	Да
Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола). Медроксипрогестерон 10 мг	7 дней	Да
Эстрадиола валерат 2 мг. Ципротерона ацетат 2 мг	7 дней	Да
Прогестагены и эстрогены: комбинации для непрерывного приема (монофазные препараты)		
17β-эстрадиол 1 мг. Дроспиренон 2 мг	Нет	Нет
17β-эстрадиол 0,5 мг. Дроспиренон 0,25 мг	Нет	Нет

Окончание табл. 16.7

Состав	Перерыв в приеме	Кровотечение
17β-эстрадиол 1 мг. Дидрогестерон 5 мг	Нет	Нет
17β-эстрадиол 0,5 мг. Дидрогестерон 0,25 мг	Нет	Нет
Эстрадиола валерат 1 мг. Медроксипрогестерон 2,5 мг	Нет	Нет
Эстрогены		
17β-эстрадиол 50 мкг/сут (7-дневный пластырь, четыре штуки в упаковке)	У женщин с удаленной маткой - непрерывно или с 7-дневными перерывами; у женщин с интактной маткой - в комбинации с прогестагенами в циклическом или непрерывном режиме	
Эстрадиола валерат 2 мг (~1,53 мг эстрадиола)		
Эстрадиола гемигидрат: ● гель для наружного применения 0,1% (0,5 мг/ пак.), пак. 28 штук; ● гель для наружного применения 0,1% (1 мг/ пак), пак. 28 штук		

Эстрадиол 2,5 мг водно-спиртового геля содержит эстрадиола 1,5 мг, в тубах по 80 г с мерным шпателем		
Другие эстрогены		
Тиболон 2,5 мг		Нет Нет
Прогестагены		
10 мг дидрогестерона (20 таблеток в упаковке)	Монотерапия	либо в комбина-ми в цикли-прерывном
100 мг микронизированного прогестерона (30 капсул в упаковке)	ции с эстроген ческом или не режиме	

Оценка эффективности лечения

- Уменьшение выраженности клинических проявлений климактерического синдрома.
- Снижение риска развития остеопоретических переломов.

Прогноз

Суммарный положительный эффект МГТ характеризуется:

- уменьшением типичных климактерических симптомов у 90-95% женщин;
- уменьшением выраженности депрессии;
- уменьшением выраженности симптомов урогенитальных расстройств у 85% женщин;

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

- улучшением состояния волос, кожи и мышечного тонуса;
- снижением риска переломов шейки бедра и позвоночника на 30%;
- снижением частоты рака толстой кишки на 37%.

16.9. СИНДРОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Е.Н. Гринева

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) - одна из самых распространенных эндокринопатий женщин репродуктивного возраста, частая причина ановуляторных расстройств и вызванной ими нарушенной фертильности.

Диагностика

СПКЯ определяют как патологию яичников с развитием разной степени выраженности гиперандрогенемии, олигоили ановуляции и типичными в них изменениями. В настоящее время диагноз СПКЯ устанавливают на основании принятых в 2003 г. в Роттердаме диагностических критериев, которые, в свою очередь, включили разработанную в 1990 г. Национальным институтом здоровья (NIH) США классификацию СПКЯ. В 2006 г. комитет экспертов Ассоциации по изучению избытка андрогенов (AES) подчеркнул важность гиперандрогенемии в диагностике СПКЯ. Согласно критериям AES для СПКЯ, необходимо наличие клинических и/или биохимических признаков гиперандрогенемии вместе с олигоили ановуляцией и ультразвуковыми признаками поликистозных яичников (табл. 16.8).

Таблица 16.8. Критерии диагностики синдрома поликистозных яичников, предложенные на конференции Национального института здоровья (1990), Роттердамские (2003) и Ассоциации по изучению избытка андрогенов (2006)

Национальный институт здоровья (NIH, 1990)	Роттердам, 2003	Ассоциация по изучению избытка андрогенов (AES, 2006)
(1) Хроническая анову-ляция	(1) Олиго- и/или анову-ляция	(1, 3) Дисфункция яичников (олиго- или ановуляция и/или поликистозные яичники)
(2) Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма	(2) Клинические и/или биохимические признаки гиперандрогенизма. (3) Поликистозные яичники	(2) Гиперандрогенизм: гирсутизм и/или гиперан-дрогенемия

Цит. по: СТBraien, Emans (2008).

Распространенность

Распространенность СПКЯ в значительной степени зависит от используемых диагностических критериев. Так, при использовании критериев, предложенных Национальным институтом здоровья США, СПКЯ обнаруживают у 6-10% женщин, применение Роттердамских критериев увеличивает его распространенность до 15-20%. Типичные ультразвуковые изменения в яичниках обнаруживают у 25-30% женщин репродуктивного возраста.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Этиология и патогенез

Этиология синдрома остается неизвестной, однако большинство исследователей считают СПКЯ генетически детерминированной патологией. Основные кандидатные гены - это гены, детерминирующие синтез, транспорт или действие андрогенов, а также гены, вовлеченные в метаболизм инсулина. Наиболее известны три теории патогенеза СПКЯ. Одна из них рассматривает дисфункцию гипоталамо-гипофизарной системы как основную причину синдрома: нарушение секреции гонадотропинов с относительным увеличением ЛГ и снижением ФСГ было одним из первых биохимических нарушений, обнаруженных у женщин со СПКЯ. Эта теория объясняет морфологию яичников, гирсутизм и ановуляцию. Другая теория главным дефектом считает яичниковую (и в меньшей степени надпочечниковую) гиперандрогенемию. Первичный дефект в овариальном стероидогенезе приводит к нарушению продукции гона-дотропинов и таким проявлениям гиперандрогенемии, как гирсутизм, акне и алопеция. Третья теория предлагает инсулинорезистентность и гиперинсули-немию в качестве основного патогенетического звена СПКЯ. Инсулин стимулирует синтез андрогенов текой яичников и ингибирует печеночную продукцию БСПС, вызывая тем самым гиперандрогенемию. Тот факт, что женщины со СПКЯ имеют более выраженную инсули-норезистентность, чем сопоставимые по массе тела женщины контрольной группы, предполагает основной дефект действия инсулина в скелетной мускулатуре.

Клинические проявления

Симптомы СПКЯ обычно дебютируют в период перипубертата, с началом или сразу после менархе. Нарушения менструального цикла и бесплодие

Нарушения менструального цикла вследствие олигоили анову-ляции варьируют от аменореи до дисфункциональных

маточных кровотечений. Менструальный цикл, длительность которого превышает 35 дней (меньше, чем восемь менструальных циклов год) или составляет меньше 21 дня, практически всегда оказывается ановуля-торным. Регулярный менструальный цикл не исключает хроническую ановуляцию, особенно у женщин с клиническими признаками избытка андрогенов. Часть женщин со СПКЯ могут иметь субклиническую дисфункцию яичников, проявляющуюся недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла. Между тем у женщин со СПКЯ возможны спонтанные овуляции, даже при наличии аменореи.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Ациклическая продукция эстрогенов может приводить к гиперплазии и даже раку эндометрия.

Фертильность у женщин со СПКЯ снижена, особенно у молодых. Часто у женщин со СПКЯ возникают трудности в индукции овуляции: с одной стороны, часть женщин резистентна к терапии кломифеном, с другой - именно у женщин со СПКЯ нередко развивается синдром гиперстимуляции яичников при использовании менопаузальных гона-дотропинов и кломифена.

Гирсутизм и другие проявления гиперандрогенемии

Около 60-80% женщин со СПКЯ имеют гиперандрогенемию. Гирсутизм обнаруживают у 60% женщин со СПКЯ. Гирсутизм при СПКЯ ассоциирован как с избытком яичниковых андрогенов, так и повышенной чувствительностью волосяного фолликула к действию андрогенов. Выраженность гирсутизма оценивают визуально в баллах по шкале Ферримана-Галлвея (рис. 16.7). Нормой для взрослых женщин считается количество баллов меньше восьми. Реже встречаются такие клинические проявления избытка андрогенов, как акне (15-20%) и андрогенная алопеция (5%). Черный акантоз - скорее проявление тяжелой инсулинорезистентности, нежели связан с гиперандрогенемией.

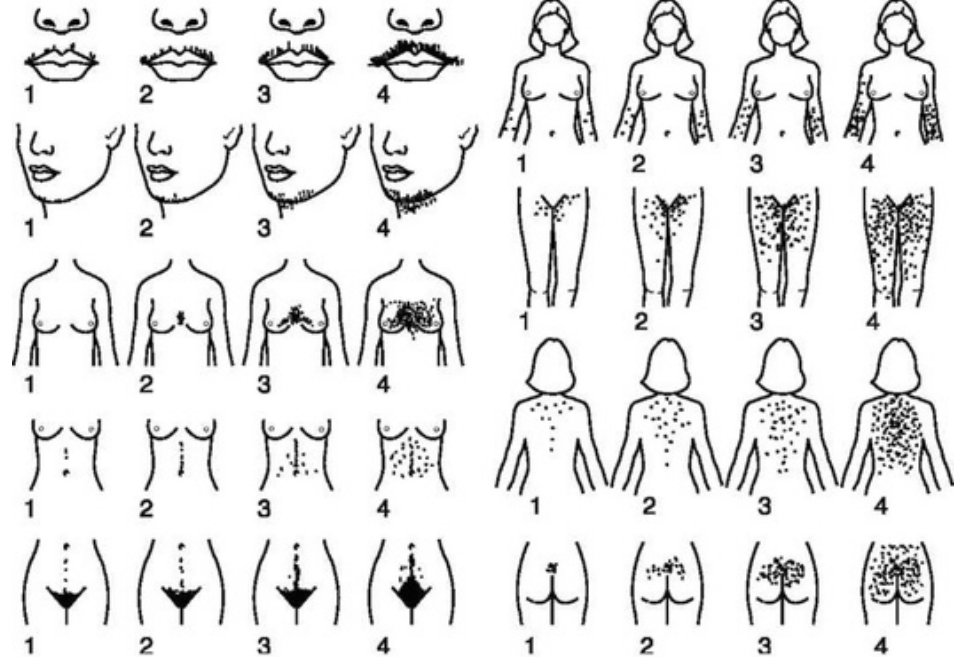


Рис. 16.7. Шкала Ферримана-Галлвея (Ferriman-Gallwey) для оценки гирсутизма

Ожирение

Распространенность ожирения у женщин со СПКЯ варьирует в зависимости от исследуемой популяции, в среднем составляет примерно 50%.

Несмотря на явную ассоциацию, причинно-следственные взаимоотношения ожирения и СПКЯ окончательно не установлены. До сих пор неясно, является ли ожирение причиной СПКЯ или это два отдельных патологических состояния, которые отягощают клинические проявления друг друга. Большинство опубликованных исследований свидетельствует, что ожирение, прежде всего андроидное, может быть как причиной, так и следствием одного из основных симптомов СПКЯ - гиперандрогенемии. Возможно, и СПКЯ, и ожирение являются следствием генетически детерминированного синдрома инсулинорезистентности.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Нарушения углеводного обмена и сахарный диабет 2-го типа

У 60-80% женщин со СПКЯ обнаруживают инсулинорезистентность, которая, особенно при наличии ожирения, приводит к развитию нарушений углеводного обмена, в том числе СД 2-го типа. Так, известно, что около 30-40% женщин репродуктивного возраста со СПКЯ и ожирением имеют НТГ и 10% - СД 2-го типа.

Сердечно-сосудистые болезни

Многие исследования подтверждают высокую распространенность у женщин со СПКЯ факторов риска сердечно-сосудистых болезней, однако доказательств большей частоты инфарктов, инсультов или смертности от них в этой группе на сегодняшний день недостаточно.

Психологические симптомы и качество жизни женщин

Существующие данные убедительно показывают, что наличие СПКЯ значительно снижает качество жизни женщины. Это связано не только с симптомами избытка андрогенов (гирсутизмом и акне) и ожирением, но и нарушением менструального цикла и бесплодием.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Согласно существующему определению, СПКЯ должен быть заподозрен у любой женщины при наличии хотя бы двух из трех симптомов, а именно хронической ановуляции, гиперандрогенемии и УЗ-признаков поликистозных яичников. При этом следует помнить, что СПКЯ - диагноз исключения (табл. 16.9).

Таблица 16.9. Состояния, которые следует дифференцировать от синдрома поликистозных яичников

Опухоли, секретирующие андрогены
Экзогенные андрогены

Синдром Кушинга
Окончание табл. 16.9
Неклассическая форма ВДКН
Акромегалия
Генетические дефекты в действии инсулина
Первичная гипоталамическая аменорея
Первичная недостаточность яичников
Гипер- или гипотиреоз
Гиперпролактинемия



Рис. 16.8. Алгоритм действий при выявлении гирсутизма

Анамнез и физикальное обследование

Начало симптомов олигоменореи в типичных случаях совпадает с началом пубертата. У родственников, особенно первой линии родства, нередко обнаруживают СД 2-го типа и раннее начало (до 40 лет) сердечно-сосудистых болезней. Характерным является наличие СПКЯ у матери и/или сестер. Оценка образа жизни (характер питания, физические нагрузки, курение) является важным для выработки дальнейшего плана лечения.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Физикальное обследование включает измерение массы тела, окружности талии. Также оценивают наличие и степень тяжести акне, алопеции, клиторомегалии, признаков черного акантоза, проводят исследование малого таза. Количество и распределение волос описывается и оценивается в баллах по шкале Ферримана-Галлвея (см. рис. 16.7). Гирсутизм, равное или превышающее 8, указывает на гирсутизм. На основании суммарного количества баллов гирсутизм делят на слабовыраженный (8-15), средней степени выраженности (16-25) и тяжелый (более 25). Тяжелый гирсутизм может указывать на злокачественную опухоль яичников или надпочечников (рис. 16.8), слабой или средней степени выраженности - на другие эндокринные заболевания (ВДКН, болезнь и синдром Кушинга, акромегалию и т.д.) или прием лекарственных препаратов, способных вызвать гирсутизм (табл. 16.10). Гирсутизм следует отличать от гипертрихоза. При гипертрихозе волосы растут диффузно, по всему телу, а не только в андро-гензависимых областях.

Таблица 16.10. Лекарственные средства, употребление которых может вызвать гирсутизм и гипертрихоз

Гирсутизм Гипертрихоз	
1. Циклоспорин.	1. Циклоспорин.
2. Миноксидил.	2. Миноксидил.
3. Диазоксид.	3. Диазоксид.
4. Анδροгены (в таблетках, инъекциях, кремах, мазях.).	4. Пеницилламин.
5. Прогестагены.	5. Интерфероны.
6. Антагонисты эстрогенов (тамокси-фен, кломифен.)	6. Фенитоин.
	7. Цетуксимаб.
	8. Дексаметазон

Лабораторная оценка

Лабораторная оценка женщин с подозрением на СПКЯ включает определение прогестерона у женщин с нормальным по длительности менструальным циклом и андрогенов - у всех женщин. Низкий уровень прогестерона в середине предполагаемой лютеиновой фазы в случае, когда длительность менструального цикла составляет от 25 до 35 дней, позволяет обнаружить клинически неявное нарушение овуляции. Для выявления гиперандрогенемии используют оценку концентрации общего тестостерона и уровня БСПС и рассчитывают на основе этих двух показателей индекс свободных андрогенов. Высокая концентрация тестостерона в крови может свидетельствовать об опухоли яичников или надпочечников. Определение ЛГ, подсчет соотношения ЛГ и ФСГ, андростендиона (А4), дегидроэпиандростерона не рекомендуют для диагностики СПКЯ.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Антимюллеров гормон, маркер числа антральных фолликулов, служит показателем овариального резерва. Однако

противоречивость результатов различных исследований делает преждевременным использование антимюллерова гормона в качестве предиктора дисфункции яичников у женщин со СПКЯ. Оценка метаболических параметров включает исключение СД, нарушенной гликемии натощак или НТГ, определение липидного спектра. Рутинная оценка инсулина в сыворотке не рекомендуется. Ультразвуковое исследование малого таза

Характерные для СПКЯ УЗ-признаки включают наличие хотя бы в одном из яичников 12 фолликулов или более диаметром от 2 до 9 мм, а также увеличение его (их) объема до 10 мл и более преимущественно за счет стромы. Последний признак обладает меньшей по сравнению с числом фолликулов чувствительностью.

Лечение

Выбор лечения женщины со СПКЯ зависит от представленных симптомов и включает лечение ожирения и коррекцию имеющихся факторов риска ССБ, нормализацию менструального цикла и восстановление фертильности, а также меры, направленные на уменьшение проявлений избытка андрогенов.

Изменение образа жизни, низкокалорийная диета и физические нагрузки являются основным в лечении женщин со СПКЯ и ожирением, особенно абдоминальным, и позволяют не только снизить массу тела, но и восстановить фертильность и уменьшить выраженность гиперандрогенемии и гирсутизма, по крайней мере, у части женщин.

Применение лекарственных препаратов ограничено как для лечения ожирения только, так и для лечения ожирения у женщин со СПКЯ (см. «Ожирение»).

Бариатрическая хирургия все чаще используется в лечении ожирения, а при морбидном ожирении - является лечением первой линии.

Метформин и другие инсулиносенситайзеры

Метформин - препарат из группы бигуанидов, повышающий чувствительность тканей к инсулину; помимо традиционных эффектов, оказывает прямое действие на продукцию яичниковых стероидов. Однако метформин назначают только тем женщинам со СПКЯ, которые имеют НТГ или СД 2-го типа.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Тиозолидиндионы (пиоглитазон) могут быть назначены только в определенной клинической ситуации, а именно при наличии у пациентки с СД 2-го типа тяжелой, обычно ассоциированной с генетическими синдромами инсулинорезистентностью, когда другие препараты либо противопоказаны, либо неэффективны.

Возможный терапевтический эффект агонистов рецепторов ГПП-1 находится в стадии изучения.

Комбинированные оральные контрацептивы и прогестагены

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) занимают ведущую позицию в лечении нарушений менструального цикла и симптомов гиперандрогенемии, прогестагены применяют для нормализации менструального цикла и предотвращения гиперплазии эндометрия. Обычно используют КОК, содержащие от 20 до 35 мкг этинилэстрадиола и прогестагены с антиандрогенными свойствами. Менструальный цикл довольно быстро нормализуется при назначении КОК, а антиандрогенный эффект их реализуется несколькими путями (рис. 16.9). Антиандрогенный эффект дросперинона реализуется в основном в результате его связывания с андрогеновыми рецепторами. Следует помнить, что КОК могут ухудшить имеющиеся у женщины метаболические нарушения и увеличить риск венозных тромбозов.

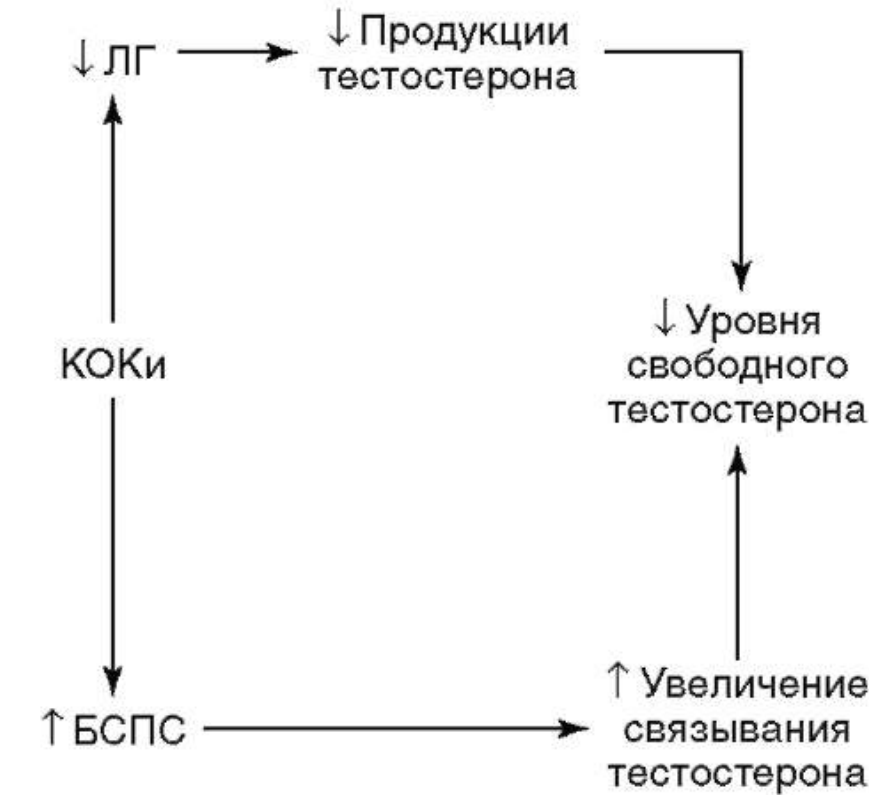


Рис. 16.9. Механизм действия комбинированных оральных контрацептивов при гиперандрогении

Женщинам, не нуждающимся в контрацепции, рекомендуют про-гестагены (лучше микронизированный прогестерон) в циклическом режиме для предупреждения гиперплазии эндометрия, дисфункциональных маточных кровотечений и рака эндометрия.

Индукция овуляции и восстановление фертильности при синдроме поликистозных яичников

Стандартный подход к лечению женщин со СПКЯ и бесплодием предлагает, прежде всего, изменение образа жизни

(снижение массы тела для имеющих избыточную массу тела или ожирение, прекращение курения и уменьшение потребления алкоголя).

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Первым препаратом для индукции овуляции по-прежнему остается кломифена цитрат. Предложение об использовании метформина в качестве первой линии лечения бесплодия не нашло подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях. Однако комбинация метформина с климифеном была успешнее в достижении беременности у женщин со СПКЯ, чем монотерапия кломифеном. Метформин может быть рекомендован в качестве первой линии у женщин с ожирением, в то время как у женщин со СПКЯ и нормальной массой тела монотерапия кломифеном является предпочтительной (рис. 16.10).

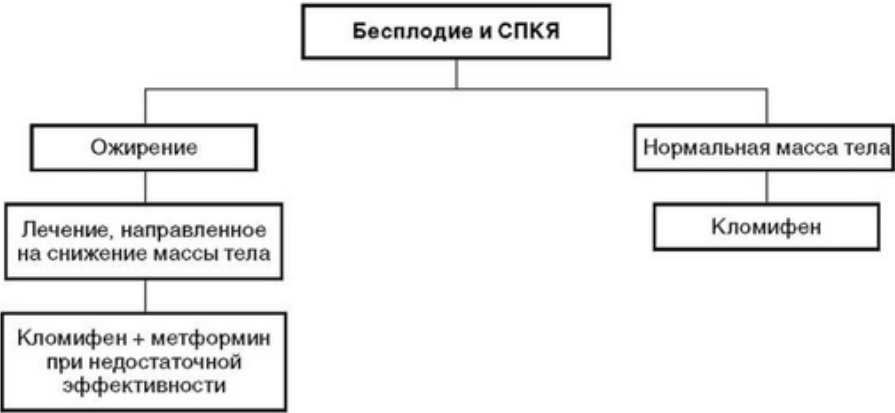


Рис. 16.10. Тактика врача в случае, если женщина с синдром поликистозных яичников планирует беременность

Лечение метаболических нарушений и профилактика сердечно-сосудистых болезней

При ожирении женщине рекомендуют меры, направленные на снижение массы тела. Следует активно выявлять нарушения углеводного обмена, СД 2-го типа и НТГ, которые являются показанием к лечению метформином.

Лечение гирсутизма

Вызванный избытком андрогенов гирсутизм значительно ухудшает качество жизни женщин со СПКЯ и является частой причиной обращения к врачу.

Лечение всегда длительное, если не сказать постоянное, и ни одно из медикаментозных средств не удаляет волосы полностью. В связи с этим обязательными компонентами лечения гирсутизма являются изменение образа жизни и различного рода косметические процедуры удаления волос.

Косметические процедуры (выщипывание и бритье волос, депиляция с помощью кремов, воска, химическая и лазерная депиляция) могут применяться в качестве самостоятельного лечения при слабой и средней степени выраженности гирсутизма или дополнить медикаментозные средства. Большинство из перечисленных процедур требуют повторения, и полного эффекта от них достичь не удастся. Наиболее эффективным считают гальванический или смешанный электролиз, использование даже одной процедуры которого в отдельных местах тела (например, лице) дает длительный, устойчивый эффект.

Женщинам, не планирующим беременность, в качестве первого медикаментозного лечения рекомендуют КОК.

Антиандрогены (табл. 16.11) являются наиболее эффективной группой препаратов в лечении гирсутизма, однако доказательная база этого пока еще недостаточная.

Спиронолактон (Верошпирон^{*}) является не только антагонистом рецепторов для альдостерона, но также андрогенов. Спинонолактон ингибирует синтез андрогенов в яичниках, надпочечниках и снижает активность 5α-редуктазы, его назначают в дозе от 50 до 200 мг (чаще 100 мг) в сутки. Высокие дозы спинонолактона могут вызывать нагрубание и болезненность молочных желез, нарушения менструального цикла, головную боль и полиурию. Антиандрогенный эффект спинонолактона увеличивается при одновременном применении с КОК.

Ципротерон - стероидный антиандроген, ингибирует секрецию гонадотропинов и блокирует действие андрогенов путем связывания с их рецепторами.

Рекомендуемая доза - от 50 до 100 мг/сут с 5-го по 14-й день вместе с 30 эстрадиола с 5-го по 25-й день менструального цикла. Однако чаще используют меньшую дозу ципротерона (2 мг) в комбинации с 35 мг ЭЭ. Возможные побочные эффекты: прибавка массы тела, повышение печеночных трансаминаз, головная боль, нагрубание и болезненность молочных желез, снижение либидо, отеки, изменение настроения.

Флутамид - нестероидный антиандроген, непосредственно ингибирующий рост волос в дозе не более 250 мг/сут. Хотя гепатотоксичность описана при использовании только высоких доз препарата (750-1500 мг/сут), при лечении флутамидом рекомендуют выполнять оценку печеночных ферментов.

Финастерид - ингибитор 5α-редуктазы, блокирует внутриклеточную конверсию тестостерона в дигидротестостерон. В дозе 2,5-5,0 мг/сут безопасен и эффективен в лечении гирсутизма. По некоторым данным, эффект финастерида сравним с эффектом спинонолактона. При назначении антиандрогенов необходима эффективная контрацепция из-за опасности тератогенного эффекта этих препаратов.

Глава 16. Репродуктивная эндокринология

Лечение **метформином** может приводить к снижению андрогенов и степени выраженности гирсутизма, однако эффект исчезает после отмены препарата.

Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона известны как сильные ингибиторы стероидогенеза в яичниках, однако опыт их применения в лечении гирсутизма крайне ограничен.

Таблица 16.11. Препараты с антиандрогенными свойствами для лечения гирсутизма

Препарат	Доза
Ципротерон	50-100 мг/сут (большие дозы, редко назначают) на 5-14-й день менструального цикла + ЭЭ 20-35 мг на 5-25-й день; или 2 мг + 35 мг ЭЭ (низкие дозы, обычно назначают) на 1-21-й или 5-25-й день менструального цикла

Спиронолактон	100-200 мг/сут (в два приема)
Финастерид	2,5-5,0 мг/сут
Флутамид	250-500 мг/сут (высокие дозы); 62,5 < 250 мг (низкие дозы)

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы
Е.М. Орлова

Определение
Аутоиммунные полиэндокринные синдромы (АПС) - группа синдромов, которые проявляются аутоиммунным поражением двух эндокринных желез и более.
АПС 1-го типа (кандидополиэндокринный синдром; синдром Уайтекепа; autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy; Multiple Endocrine Deficiency Autoimmune Candidiasis) характеризуется клинической триадой: хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреозом, первичной НН.
АПС 2-го типа. Характерно сочетание первичной хронической НН с АИТ или диффузным токсическим зобом (синдром Шмидта) и/или с СД 1-го типа (синдром Карпентера).
АПС 3-го типа. К этому типу относят пациентов, у которых есть сочетание аутоиммунного поражения ЩЖ или аутоиммунного СД с любыми другими аутоиммунными заболеваниями (очаговой алопецией, витилиго, целиакией, ревматическими болезнями и др.), за исключением аутоиммунной первичной НН.
Код по МКБ-10
• E31.0. Аутоиммунная полигландулярная недостаточность.

Эпидемиология
АПС 1-го типа - редкое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования. Чаще проявляется в детском возрасте. В Европе встречается с частотой 1 на 25 тыс.-1 на 90 тыс.
АПС 2-го типа - более распространенное заболевание, в среднем регистрируют 1-2 случая на 100 тыс. населения в год. Чаще развивается после 20 лет. Женщины страдают в 2-3 раза чаще, чем мужчины.
Профилактика
Ранняя диагностика АПС позволяет выявлять симптомы на доклиническом этапе и предотвращать опасные для жизни состояния, связанные с их острой манифестацией.

Скрининг
Нет .
Классификация
Классификация АПС является клинической и основана на наличии определенных клинических компонентов (см. раздел «Определение»).

Этиология
АПС 1-го типа - моногенное аутосомно-рецессивное заболевание вследствие мутаций гена AIRE (AutoImmune REgulator), кодирующего белок «аутоиммунный регулятор».

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

АПС 2-го и 3-го типов - многофакторные заболевания с наследственной предрасположенностью. Существует ассоциация между АПС 2-го типа и экспрессией некоторых генов главного комплекса гисто-совместимости семейства HLA (HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DQB1*2101 и др.).

Патогенез
Патогенез АПС 1-го типа связан с нарушением работы белка «аутоиммунного регулятора», очевидно, играющего ключевую роль в формировании иммунологической толерантности. До конца патогенез АПС не известен.

Клиническая картина
Аутоиммунный полигландулярный синдром 1-го типа
Заболевание, как правило, манифестирует в детстве. Первым признаком АПС 1-го типа в большинстве случаев является хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (первые годы жизни), вслед за которым развиваются гипопаратиреоз и первичная НН.

Классические клинические критерии диагноза АПС 1-го типа - наличие двух из трех заболеваний, таких как хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоз, хроническая первичная НН.
Если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1-го типа, достаточно одного из трех перечисленных признаков.

К критериям диагноза также относятся выявление двух мутаций в гене AIRE, наличие аутоантител к интерферону-ω.

Дополнительные признаки. Помимо трех основных признаков, у пациентов с АПС 1-го типа часто манифестируют другие компоненты синдрома: аутоиммунная (гнездная) алопеция (30-40%); гипоплазия зубной эмали (40-70%), аутоиммунная энтеропатия, мальабсорбция (40-50%); АИТ, гипотиреоз (20-30%); пернициозная (В12-дефицитная) анемия (15-20%); инсулинзависимый СД (5-18%); преждевременное истощение яичников (50-70%); первичный гипого-надизм у мужчин (5-10%); аутоиммунный гепатит (15-20%); вити-лиго, седые волосы (15-25%); дистрофические изменения ногтей, ониходистрофия (10-30%); синдром сухого глаза, кератоконъюнктивит, сухой кератит, хронический блефарит (10-15%); аутоммун-ный гипопизит, гипопитуитаризм (5%); аспления (гипоспления) (5-10%); тубулоинтерстициальный нефрит с развитием ХПН (5%). Новые компоненты заболевания могут присоединяться на протяжении всей жизни. Периоды между возникновением новых симптомов могут составлять от нескольких месяцев до нескольких десятков лет. Нередки атипичные клинические случаи с олигосимптомным течением или с манифестацией первых симптомов в более позднем возрасте.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Аутоиммунный полигландулярный синдром 2-го типа
Первые симптомы АПС 2-го типа обычно развиваются после 15 лет.

Основные клинические критерии: сочетание первичной хронической НН, хронического АИТ (или болезни Грейвса) и СД 1-го типа.
При АПС 2-го типа также могут быть симптомы аутоиммунного поражения неэндокринных органов: целиакия, пернициозная анемия, алопеция, тромбоцитопеническая пурпура и др.
АПС 3-го типа отличается от АПС 2-го типа только отсутствием первичной НН.

Диагностика

Анамнез

Важна информация о заболеваниях в семье. Новые симптомы могут возникать на протяжении всей жизни, поэтому история заболевания, подробная информация о новых симптомах служат важным звеном своевременной диагностики. Физикальное обследование

- **Физическое и половое развитие.** Измерение роста, оценка скорости роста, массы тела и стадии полового развития.
- **Кандидоз и алопеция.** При осмотре необходимо обратить внимание на состояние ногтей, волос и слизистых оболочек.
- **Эктодермальная дисплазия.** Осмотр зубов позволяет выявить признаки гипоплазии зубной эмали, может отмечаться гипоплазия ногтей.
- **НН, гипотиреоз, витилиго.** Гиперпигментация характерна для НН; витилиго - депигментированные пятна; сухая кожа характерна для гипотиреоза.
- **Гипопаратиреоз.** Положительные симптомы Хвостека и Труссо характерны для гипокальциемии, однако эти симптомы могут отсутствовать даже при выраженной гипокальциемии.

Лабораторные исследования

Лабораторные исследования включают все показатели, изменения которых могут отражать клинические симптомы АПС.

- **Гипопаратиреоз.** Оценка уровня кальция и ионизированного кальция, фосфора и ПТГ в плазме крови позволяет судить о наличии гипопаратиреоза.

- **НН.** Изменения уровня калия и натрия в сыворотке крови, содержания кортизола и АКТГ, ренина и активности ренина в плазме в крови - основные маркеры НН. У всех пациентов с АПС без НН необходимо контролировать уровень кортизола и АКТГ. «Золотым стандартом» ранней диагностики НН является стандартный синтетический аналог АКТГ - тетракозактид (снактен).

Глава 17. Аутоиммунные полигланулярные синдромы

- **Гипотиреоз.** Высокий уровень ТТГ в сочетании с низким значением свободного Т₄ свидетельствует о гипотиреозе.
- **Функции половых желез.** Оценку проводят на основании измерения уровней ЛГ, ФСГ (резко повышены при первичном гипогонадизме), тестостерона, эстрадиола. Также для оценки овариального резерва у женщины и функции тестикул у мужчин проводят исследование антимюллерова гормона и ингибина В.
- **Недостаточность гормона роста.** У детей с задержкой роста проводят стандартные СТГ-стимулирующие тесты для исключения СТГ-недостаточности. Также исследуют уровни ИФР-1, свободного Т₄, кортизола.
- **СД.** Определение уровня глюкозы в плазме крови, гликозилиро-ванного гемоглобина и стандартный пероральный тест толерантности к глюкозе проводят для выявления СД.
- **Функции печени.** Определение активности γ-глутамилтранс-пептидазы, АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы и протеинограмма необходимы для отражения функции печени.
- **В₁₂-дефицитная анемия.** При наличии анемии исследуют уровни трансферрина, ферритина и витамина В₁₂.

Методы молекулярно-генетической диагностики

Диагностика с помощью дезоксирибонуклеиновой кислоты АПС 1-го типа заключается в исследовании гена AIRE и рекомендуется у всех пациентов с хроническим кандидозом кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреозом и аутоиммунной НН. Для российской популяции характерна частая мутация p.R257* в гене AIRE (75% аллелей).

Аутоантитела

Исследование нейтрализующих аутоантител к интерферону-ω является высокоспецифичным для АПС 1-го типа и применяется в диагностике как основной диагностический критерий наравне с исследованием гена AIRE.

Для прогноза развития новых симптомов проводятся исследования аутоантител к органам-мишеням.

Инструментальные исследования

Глава 17. Аутоиммунные полигланулярные синдромы

При обследовании пациентов с АПС применяют стандартные методы инструментального исследования:

- УЗИ брюшной полости (для выявления признаков гепатита и цирроза печени, обязательно оценивают размеры селезенки), почек (осложнения гипопаратиреоза, другие заболевания почек) и ЩЖ;
- эзофагогастродуоденоскопия (для выявления гастрита, грибкового эзофагита, грибкового поражения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, энтеропатии);
- МРТ и КТ головного мозга (для выявления признаков гипопиту-итаризма и кальцинатов - синдром Фара);
- рентгенография (для оценки костного возраста у детей с задержкой роста, костных деформаций, при признаках артрита).

Дифференциальная диагностика

Известно несколько наследственных заболеваний, которые проявляются полиэндокринной недостаточностью.

Синдром IPEX (Immune dysfunction, Polyendocrinopathy, and Enteropathy, X-linked) - X-сцепленная полиэндокринопатия с иммунодефицитом и диареей, обусловленная дефектами гена FOXP3, расположенного на X-хромосоме. IPEX-синдром развивается в результате дефекта в гене белка FOXP3, который является транскрипторным регуляторным фактором для созревания CD4⁺- и CD25⁺-регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg). Заболевание характерно для мальчиков, так как наследуется по X-сцепленному рецессивному типу и манифестирует в период новорожденности.

Типичные проявления IPEX-синдрома:

- тяжелая аутоиммунная энтеропатия с диареей и нарушением всасывания;
- аутоиммунный СД;
- иммунодефицит;
- гипотиреоз;
- гемолитическая анемия;
- экзема.

Пациенты с IPEX-синдромом часто погибают в течение первого года жизни. Однако известны случаи диагностики стертых форм этого заболевания с диагностикой в более позднем возрасте и успешным лечением.

Глава 17. Аутоиммунные полигланулярные синдромы

Синдром Кернса-Сейра - заболевание, связанное с патологией митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты. Основные клинические проявления: офтальмоплегия; пигментная дегенерация сетчатки; прогрессирующая слабость проксимальных мышц конечностей; ацидоз; эндокринная недостаточность:

гипопаратиреоз, первичная НН, СД, гипогонадизм.
Синдром POEMS (от Polyneuropathy - «полинейропатия», Organomegaly - «органомегалия», Endocrinopathy - «эндокринопа-тия», Multiple myeloma - «множественная миелома», Skin - «поражения кожи») - заболевание с такими симптомами, как прогрессирующая полинейропатия; моноклональная гаммапатия (миеломная болезнь); костные изменения (остеосклероз); гиперплазия лимфатических узлов (синдром Каслмана); тромбоцитоз, полицитемия, тромбозы; органомегалия; **эндокринные нарушения:** гипотиреоз, СД, гипопаратиреоз, гипогонадизм, гиперпролактинемия; **кожные изменения:** гиперпигментация кожи (меланоз, без лабораторных признаков НН), гипертрихоз, склеродермия, кальцифилаксия, локальная липоатрофия на лице.
Синдром Вольфрама (синдром DIDMOAD - Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness) - редкое наследственное заболевание, для которого характерно сочетание СД и НД, атрофии зрительных нервов, нейросенсорной тугоухости.

Пример формулировки диагноза
АПС 1-го типа: хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек в стадии ремиссии, гипопаратиреоз в стадии медикаментозной компенсации, хроническая первичная НН в стадии медикаментозной компенсации, очаговая алопеция.

Лечение
Лечение направлено на компенсацию отдельных компонентов заболевания.
Показания к консультации других специалистов
Все пациенты с АПС 1-го типа должны быть осмотрены офтальмологом, стоматологом, психологом и другими специалистами по показаниям (гепатологом, гастроэнтерологом, нефрологом, гематологом). Важное значение имеет консультация психолога и при необходимости психиатра, поскольку тяжелое хроническое заболевание, которое имеет прогрессирующее течение, часто сопровождается соматическими депрессиями и психосоциальной дезадаптацией, особенно у подростков и взрослых.
Глава 17. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы
Примерные сроки нетрудоспособности
Трудоспособность пациента с АПС определяется выраженностью проявлений и наличием отдельных компонентов синдрома, длительностью заболевания, тяжестью течения и степенью компенсации нарушений.

Дальнейшее ведение
Пациенты должны находиться под наблюдением врача-эндокринолога и проходить обследование 1 раз в 6 мес.
Информация для пациента
Пациент и его семья должны быть осведомлены о возможных новых симптомах заболевания. При АПС 1-го типа особое значение имеет генетическое консультирование семьи пациента.

Прогноз
Прогноз зависит от проявлений АПС 1-го типа в каждом конкретном случае. Успешное лечение отдельных компонентов синдрома, более ранняя диагностика заболевания и своевременное выявление и лечение вновь развивающихся симптомов определяют относительно благоприятный прогноз течения заболевания. Пациенты с АПС 2-го типа при адекватной терапии имеют хороший прогноз по продолжительности жизни. Неадекватная помощь при остром адреналовом кризе по-прежнему является частой причиной смерти.

Глава 18. Синдромы множественных эндокринных неоплазий

Е.О. Мамедова
Синдромы множественных эндокринных неоплазий (МЭН) характеризуются развитием опухолей в двух гормонпродуцирующих тканях и более. В настоящее время известно семь синдромов, ассоциированных со множественными эндокринными опухолями (табл. 18.1).

Синдром	Ген, ответственный за развитие синдрома	Клинические проявления
Синдром МЭН-1	MEN1	ПГПТ, опухоли эндокринной части поджелудочной железы, аденогипофиза и др.
Синдром МЭН-2: 2A 2B	RET	Медулярный РЩЖ, ФХЦ, ПГПТ
		Медулярный РЩЖ, ФХЦ, множественные невриномы слизистых оболочек
Синдром МЭН-4	CDKN1B	Первичный гиперпаратиреоз, аденомы гипофиза, НЭО и др.
Болезнь фон Гиппеля-Линдау	VHL	ФХЦ, ПГ, НЭО поджелудочной железы, гемангиобластомы ЦНС, ангиомы сетчатки, рак почки и др.

Окончание табл. 18.1

Синдром	Ген, ответственный за развитие синдрома	Клинические проявления
Нейрофиброматоз типа 1	NF1	Нейрофибромы, пятна цвета кофе с молоком, ФХЦ, ПГПТ, соматостатинпродуцирующие карциноиды, медулярный РЩЖ и др.
Комплекс Карни	PRKA1A	Опухоли гипофиза, яичек, надпочечников, миксомы сердца и др.
Синдром Мак-Кьюна-Ол-брайта	GNAS	Тиреотоксикоз, гигантизм, синдром Кушинга, полиостоти-ческая фиброзная дисплазия, пятна цвета кофе с молоком и др.

18.1. СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 1-ГО ТИПА

Е.О. Мамедова
Синоним
Синдром Вермера (Wermer syndrome).
Определение
Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа (МЭН-1) - редкое заболевание, наследуемое по аутосомно-доми-нантному типу, причиной которого является мутация в гене MEN1, характеризующееся сочетанным опухолевым поражением как минимум двух из трех основных эндокринных

органов-мишеней: ОЩЖ, аденогипофиза и эндокринной части поджелудочной железы.
Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Эпидемиология

Заболеваемость синдромом МЭН-1 составляет 1 на 30 тыс. населения. Встречается в 1-18% случаев ПГПТ, 16-38% случаев гастрином, менее 3% случаев аденом гипофиза.

Скрининг

- Молекулярно-генетическое исследование гена MEN1 показано:
- при клиническом диагнозе синдрома МЭН-1 (наличие минимум двух из трех основных МЭН-1-ассоциированных эндокринных опухолей);
 - родственникам первой линии родства известных носителей мутации в гене MEN1;
 - при подозрении на синдром МЭН-1 [например, при развитии ПГПТ до 30 лет, при множественном поражении ОЩЖ, наличии гастрином или множественных НЭО поджелудочной железы в любом возрасте, при наличии нескольких МЭН-1-ассоциированных опухолей, но не из классической триады (например, аденомы гипофиза и опухоли надпочечника)].

Скрининг для исключения компонентов синдрома МЭН-1 должен проводиться у носителей мутации. В международных клинических рекомендациях по синдрому МЭН-1 (2012) предложена следующая периодичность биохимического и инструментального скрининга (табл. 18.2).

Таблица 18.2. Биохимический и инструментальный скрининг носителей мутаций в гене MEN1

Опухоль	Возраст начала скрининга, годы	Биохимическое исследование (ежегодно)	Визуализирующие методы (временной интервал)
Опухоль ОЩЖ	8	Кальций, ПТГ	Нет
НЭО поджелудочной железы			
Гастронома	20	Гастрин (±рН желудочного сока)	Нет
Инсулинома	5	Глюкоза натощак, инсулин	Нет
Другие НЭО	<10	Хромогранин А; панкреатический полипептид, глюкагон, вазоактивный интестинальный полипептид	MPT, КТ или эндоУЗИ (ежегодно)
Опухоль гипофиза	5	Пролактин, ИФР-1	MPT (каждые 3 года)
Опухоль надпочечника	<10	Только при наличии симптоматики или опухоли более 1 см в диаметре	MPT или КТ (ежегодно)
Карциноид тимуса и бронхов	15	Нет	КТ или MPT (каждые 1-2 года)

Этиология и механизм развития

Причиной развития синдрома МЭН-1 являются терминальные гетерозиготные мутации в гене MEN1. Ген MEN1 расположен на длинном плече хромосомы 11 (11q13) и кодирует белок менин, функции которого до конца не изучены. Для образования опухоли в конкретном органе должна произойти вторая - соматическая мутация в нормальном аллеле гена MEN1, что свидетельствует о том, что MEN1 является геном-супрессором опухолевого роста. Мутации в гене MEN1 могут передаваться по наследству (в 90% случаев) или возникать de novo (в 10% случаев). Отсутствие выявления мутации в гене MEN1 у пациента с клиническим диагнозом МЭН-1 обозначается как фенокопия МЭН-1 и может объясняться мутациями в других генах (возможно, еще не идентифицированных) или случайным спорадическим сочетанием нескольких эндокринных опухолей у одного пациента.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Клиническая картина

Клиническая картина синдрома МЭН-1 обусловлена развитием тех или иных эндокринных и неэндокринных опухолей. **Первичный гиперпаратиреоз** (ПГПТ) - наиболее частое проявление синдрома МЭН-1 (встречается более чем в 90% случаев у лиц, достигших возраста 50 лет). В отличие от спорадического ПГПТ, дебютирует в более молодом возрасте (20-25 лет vs. 50-55 лет), характеризуется развитием множественных аденом/гиперплазированных ОЩЖ, частым развитием рецидива после оперативного вмешательства. ПГПТ в рамках МЭН-1 может проявляться как в виде манифестных (с развитием нефролитиаза, остеопороза и др.), так и мягких форм.

НЭО поджелудочной железы - второе по распространенности проявление синдрома МЭН-1 (30-70%). Наиболее часто встречаются гормонально-неактивные НЭО (до 55% при прицельном поиске), гастриномы (40%), инсулиномы (10%). Гораздо реже встречаются глюкагономы (менее 1%), НЭО, вырабатывающие панкреатический полипептид или вазоактивный интестинальный полипептид.

Аденомы гипофиза встречаются в 30-40% случаев. Наиболее часто встречаются пролактиномы, реже - соматотропиномы, корти-котропиномы, гормонально-неактивные аденомы. По сравнению со спорадическими аналогами, аденомы гипофиза в рамках МЭН-1 имеют более агрессивный рост, более резистентны к проводимому лечению.

Опухоли надпочечников встречаются в 40% случаев. Наиболее часто опухоли надпочечников являются гормонально-неактивными, однако описаны случаи гормонально-активных опухолей.

Другие опухоли. В целом при синдроме МЭН-1 встречаются около 25 различных видов эндокринных и неэндокринных опухолей: кол-лагеномы, липомы, ангиофибромы, бронхопульмональные НЭО, рак молочной железы и др.

Диагностика

Выделяют клинический, семейный и генетический критерии постановки диагноза МЭН-1.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

- Клинический: диагноз МЭН-1 на основании сочетания минимум двух из трех основных МЭН-1-ассоциированных опухолей у одного пациента.

- Семейный: наличие минимум одной из трех основных МЭН-1-ассоциированных опухолей у пациента, имеющего родственника первой линии родства с синдромом МЭН-1.
 - Генетический: выявление герминальной гетерозиготной мутации в гене MEN1 даже при отсутствии на момент выявления клинических проявлений заболевания.
- Генетический критерий постановки диагноза является наиболее точным, поскольку в первых двух случаях возможно наличие феноко-пий синдрома МЭН-1.
- Анамнез и физикальное обследование
- Необходим тщательный сбор семейного анамнеза о наличии эндокринных и других опухолей, патологии мочевыводящих путей (мочекаменная болезнь и др.), ЖКТ (гастриты, язвенная болезнь и др.) у родственников. Физикальное обследование - как при спорадических формах каждого компонента синдрома (ПГПТ, аденомы гипофиза, НЭО и др.).
- Лабораторные исследования

- **ПГПТ.** Минимум дважды определенное повышение уровня кальция (общего и/или ионизированного) в крови и уровня ПТГ в крови.
- **Аденомы гипофиза.** Исследование уровней пролактина, ИФР-1, ЛГ, ФСГ, ТТГ, тестов для исключения эндогенного гиперкор-тицизма.
- **НЭО поджелудочной железы.** Определение уровней гастрина, инсулина, глюкозы, глюкагона, хромогранина А.
- **Опухоли надпочечников.** Проведение исследований для исключения гормональной активности опухолей надпочечников.
- **Другие опухоли.** В зависимости от типа опухоли.

Инструментальные исследования

- ПГПТ: УЗИ ОЩЖ, сцинтиграфия ОЩЖ с технетрилом, МСКТ шеи и средостения с контрастом.
- Аденомы гипофиза: МРТ головного мозга с контрастом.
- НЭО поджелудочной железы: МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом, эндоУЗИ, МРТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастом, УЗИ.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Молекулярно-генетические исследования

- Прямое секвенирование по Сэнгеру гена MEN1.
- Исключение крупных делеций гена MEN1 методом MLPA.
- При наличии известной мутации у родственника первой линии родства - секвенирование известного участка гена MEN1.

Показания к консультации других специалистов

В зависимости от конкретного типа опухоли.

Пример формулировки диагноза

Синдром множественных эндокринных неоплазий 1-го типа, генетически подтвержденный (гетерозиготная мутация D418N). Первичный гиперпаратиреоз, висцеральная форма, отсутствие ремиссии после субтотальной паратиреоидэктомии от 15.12.2010. Болезнь Иценко-Кушинга средней степени тяжести, активная стадия. Микроаденома гипофиза. Объемное образование правого надпочечника, гормонально-неактивное.

Лечение

Цели лечения

Контроль за гормональной гиперсекрецией. Удаление опухолевого очага/снижение риска отдаленного метастазирования.

Немедикаментозное лечение

Не проводят.

Медикаментозное лечение

Не является радикальным методом лечения, поскольку направлено лишь на контроль за гормональной гиперсекрецией и предупреждение прогрессирования опухолевых очагов. Для различных компонентов МЭН-1 терапия в целом не отличается от таковой при спорадических аналогах опухолей.

- ПГПТ: кальцимиметики, бисфосфонаты.
- Аденомы гипофиза: агонисты дофаминовых рецепторов (при пролактиномах), аналоги соматостатина длительного действия (при соматотропиномах).
- нЭО поджелудочной железы: аналоги соматостатина длительного действия, при гастриномах также ингибиторы протонного насоса. Химиотерапия.

Хирургическое лечение

ПГПТ. Субтотальная или тотальная паратиреоидэктомия и одновременное удаление тимуса (ввиду риска развития карциноида). Время и объем операции определяются индивидуально. В целом показания к хирургическому лечению не отличаются от таковых при спорадическом ПГПТ. Однако следует иметь в виду как высокий риск персистенции ПГПТ после операции, так и риск развития перманентного гипопаратиреоза - состояния, значительно ухудшающего качество жизни и лечение которого представляет значительные слож-

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

ности. Особенно эти факторы необходимо учитывать при наличии мягких форм ПГПТ у пациентов молодого возраста.

Аденомы гипофиза. Лечение не отличается от такового при спорадических случаях.

НЭО поджелудочной железы. Хирургическое лечение является методом выбора при инсулиномах и гастриномах, локализованных в поджелудочной железе и не имеющих метастазов. С учетом того что большинство гастрином локализуются в двенадцатиперстной кишке, показания к операции и ее объем в таких случаях определяются индивидуально. Для гормонально-неактивных НЭО поджелудочной железы консенсуса по хирургическому лечению не существует. Большинство рекомендаций основано на том, что при большем размере опухоли увеличивается риск метастазирования (в некоторых рекомендациях предлагается хирургическое удаление при диаметре очагов более 1 см, в других - более 2 см). Объем операции определяется в зависимости от локализации очагов.

Примерные сроки нетрудоспособности

В зависимости от вида опухоли.

Дальнейшее ведение

Необходимо пожизненное наблюдение за пациентами в целях раннего выявления и лечения различных компонентов синдрома (см. «Скрининг»).

Прогноз

Прогноз зависит от наличия того или иного вида опухоли. Наибольший вклад в заболеваемость и смертность вносят злокачественные НЭО поджелудочной железы.

18.2. СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 2-ГО ТИПА

Д.Г. Бельцевич

Множественная эндокринная неоплазия 2-го типа (МЭН-2) - это аутосомно-доминантный наследственный синдром, который представляет 50% риск передачи по наследству, встречается приблизительно у 1 на 30 тыс. человек. Различают МЭН-2А (синдром Сиппла) и МЭН-2В (синдром Горлина). Все клинические подтипы МЭН-2 характеризуются наличием медуллярного РЩЖ.

МЭН-2А - наиболее распространенный клинический подтип синдрома МЭН-2, ассоциирован с герминальной RET-мутацией, характеризуется тремя компонентами: медуллярным РЩЖ, ФХЦ и ПГПТ. Очень редко встречаются семьи с классическими признаками МЭН-

Глава 17. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы

2А и без доказанной RET-мутации. У пациентов с одним или двумя клиническими признаками МЭН-2А для точной постановки диагноза необходимо выявление RET-мутации или определение клинических признаков МЭН-2А у других родственников первой линии родства. При отсутствии аутосомно-доминантного типа наследования или RET-мутации для постановки диагноза необходимо наличие как минимум двух классических компонентов МЭН-2А.

Практически у всех носителей измененного гена развивается медуллярный РЩЖ. Риск развития унилатеральной или билатеральной ФХЦ составляет до 57%, и у 15-30% носителей развивается ПГПТ. В подавляющем большинстве случаев МЭН-2А развивается вследствие мутации, влияющей на цистеиновый остаток в кодонах 609, 611,618 и 620 в 10-м экзоне и наиболее часто в 634-м кодоне 11-го экзона RET. Мутации в 634-м кодоне RET могут также быть причиной возникновения лихеноидного амилоидоза кожи в некоторых семьях с МЭН-2А/ семейной формой медуллярного РЩЖ.

Мутация RET также обнаруживается в 10-40% случаев болезни Гиршпрунга и с большей частотой ассоциирована с семейными формами. Болезнь Гиршпрунга представляет собой врожденное отсутствие тонкокишечной иннервации, приводящее к кишечной непроходимости в раннем детстве. При этом заболевании делеции, вставки, миссенс- и нонсенс-мутации выявляются на протяжении всего гена RET. Было установлено, что болезнь Гиршпрунга последовательно наследуется вместе с некоторыми активирующими мутациями при МЭН-2А и семейной форме медуллярного РЩЖ, правда, с достаточно низкой пенетрантно-стью. У всех этих пациентов мутации были обнаружены в 10-м экзоне.

Семейная форма медуллярного РЩЖ - вариант МЭН-2А с медуллярным РЩЖ во многих поколениях, но без ФХЦ или ПГПТ. Дифференциальная диагностика семейной формы медуллярного РЩЖ и МЭН-2А-синдрома является достаточно трудной задачей. Наиболее строгое определение семейной формы медуллярного РЩЖ - это наследуемая во многих поколениях форма медуллярного РЩЖ, у членов семьи которой отсутствуют ФХЦ и ПГПТ. Менее строгое определение - наличие медуллярного РЩЖ у четырех членов одной семьи при отсутствии других компонентов МЭН-2А. Некоторые противоречия относительно данного синдрома основываются на точке зрения, что преждевременный диагноз семейной формы медуллярного РЩЖ при небольшом числе случаев медуллярного РЩЖ может маскировать возможное выявление ФХЦ. Как правило, манифестация медуллярного РЩЖ при семейной форме наступает в более позднем возрасте, чем МЭН-2А, и обладает низкой фенотипической пенетрантностью.

Глава 17. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы

Семейная форма медуллярного РЩЖ чаще всего ассоциирована с мутациями в 609, 611, 618 и 620-м кодонах 10-го экзона; в 768-м кодоне 13-го экзона и в 804-м кодоне 14-го экзона. Если заболевание ассоциировано с мутацией в 634-м кодоне 11-го экзона, то это почти никогда С634R и чаще всего С634Y. Опираясь на современные исследования генотипа и фенотипических проявлений, семейная форма медуллярного РЩЖ в настоящее время считается фенотипическим вариантом МЭН-2А с более низкой фенотипической пенетрантностью ФХЦ и ПГПТ. Такой вывод сделан на основании факта развития признаков МЭН-2А в некоторых семьях, в которых ранее предполагалось наличие семейной формы медуллярного РЩЖ.

МЭН-2В - наиболее редкая и наиболее агрессивная форма МЭН-2, при которой медуллярный РЩЖ развивается в раннем возрасте. Более чем в половине случаев причиной синдрома является вновь возникшая герминальная мутация RET. Как и МЭН-2А, МЭН-2В ассоциирован с ФХЦ. Самый ранний возраст выявления ФХЦ при RET-мутации в 918-м кодоне - 12 лет. В двух группах пациентов с МЭН-2В, O' Riordain и соавт. и Leboulleux и соавт. определили средний возраст выявления ФХЦ - 23 (13-32) и 28 (17-33) лет соответственно. МЭН отличается от МЭН-2А отсутствием ПГПТ и наличием ряда пороков развития.

Фенотипические признаки при МЭН-2В включают:

- костно-мышечные нарушения:
- ◊ марфаноподобную внешность;
- ◊ полую стопу;
- ◊ воронкообразную грудную клетку;
- слабость проксимальных мышц;
- ганглионейромы губ, переднелатеральной поверхности языка, конъюнктивы;
- миелинизацию роговничного нерва;
- ганглионейроматоз и мальформацию мочевого пузыря;
- интестинальный ганглионейроматоз.

Первоначальными проявлениями заболевания могут быть желудочно-кишечные симптомы: рвота, дегидратация, возможны также кишечная непроходимость и задержка роста. В одном из исследований у 90% пациентов с МЭН-2В отмечалась патология толстой кишки, проявляющаяся с рождения копростазом. У 2/3 пациентов развивается мега-колон, и около 1/3 нуждаются в хирургическом лечении. Менее чем у 20% детей МЭН-2В манифестирует характерным фенотипом в течение первого года жизни, тогда как у 86, 61 и 46% отмечаются синдром сухого глаза, замедленная прибавка массы тела, нарушения питания соответственно. Средний возраст клинической манифестации медуллярного РЩЖ при МЭН-2В составляет 10 лет, что значительно раньше, чем при МЭН-2А. Мутация М918Т (16-й экзон) имеется более чем у 95% пациентов с МЭН-2В, у 2-3% имеется скрытая мутация А883F в 15-м экзоне. Реже у пациентов с МЭН-2В имеется двойная RET-мутация.

Глава 17. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы

Генетическое исследование

Исследование на герминальную RET-мутацию дифференцирует спорадические случаи от наследственной формы

медуллярного РЩЖ. Отдельные мутации могут указывать на предрасположенность к определенному фенотипу и клиническому течению. Это является важным, так как пациенту часто требуется медицинское наблюдение и раннее выявление ФХЦ и ПГПТ; у родственников пациента может существовать риск развития медуллярного РЩЖ. Обнаружение RET-мутации может склонить к проведению ПТЭ и интраоперационной ревизии ОЩЖ. Приблизительно у 95% пациентов с МЭН-2А и МЭН-2В и у 88% пациентов с семейной формой медуллярного РЩЖ удастся выявить RET-мутацию. Кроме того, в 1-7% очевидных наблюдений спорадической формы выявляется RET-мутация, включая приблизительно 2-9% вновь возникших терминальных мутаций. RET-мутация с повышенной вероятностью обнаруживается у пациентов с многофокусным поражением и/или медуллярным РЩЖ в детском возрасте. Показания к исследованию герминальной ЙЕТ-мутации:

- первичная С-клеточная гиперплазия, медуллярный РЩЖ или МЭН-2;
- отягощенный семейный анамнез в отношении МЭН-2 или семейной формы медуллярного РЩЖ;
- интестинальный ганглионейроматоз;
- кожный амилоидоз по типу красного плоского лишая;
- кожный зуд в верхней части спины;
- болезнь Гиршпрунга.

В идеальном варианте генетическое исследование ЙЕТ-мутации в любой семье начинается с пациента, у которого имеются симптомы МЭН-2. При выявлении ЙЕТ-мутации в семье генетическое исследование и консультирование должны быть предложены всем родственникам первой линии родства. Наличие или отсутствие семейной мутации у родственников является чрезвычайно важным для последующего ведения, в связи с чем некоторые эксперты настаивают на двукратном генетическом исследовании для окончательного подтверждения результата. В условиях, когда невозможно выполнить определение RET-мутации у больных членов семьи (ввиду смерти или других ситуаций), для установления причины заболевания генетическое исследование может быть предложено здоровым родственникам.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Профилактическая тиреоидэктомия

В это понятие входит тиреоидэктомия у пациентов при отсутствии клинических проявлений с доказанной ЙЕТ-мутацией, без узловых образований ЩЖ более 5 мм и/или измененных лимфатических узлов (по данным УЗИ). Пациенты с МЭН-2, у которых при обращении выявляется определяемый пальпаторно медуллярный РЩЖ, имеют, как правило, плохой прогноз в отношении полного излечения.

Ревизия клинических рекомендаций по медуллярному РЩЖ от АТА 2015 г. модифицировала группы риска агрессивности медуллярного РЩЖ для различных типов мутаций и приняла высочайший риск для мутации М918Т, высокий - для мутации А883F и С634F/G/R/C/ W/Y, умеренный - для всех остальных ЙЕТ-мутаций.

Цель этой классификации состояла в том, чтобы предложить рекомендации по срокам ПТЭ, предсказать определенный фенотип и установить, кто из пациентов нуждается в скрининге ФХЦ.

Таким образом, основная дискуссия в настоящее время затрагивает сроки проведения ПТЭ в детском возрасте, вопрос о целесообразности хирургического лечения не обсуждается.

При принятии решения о времени ПТЭ рассматриваются следующие критерии:

- минимальный возраст ребенка с описанным в литературе метастатическим поражением;
- наиболее типичный возраст развития медуллярного РЩЖ при определенном генотипе;
- результаты определения базального/стимулированного кальци-тонина;
- данные ежегодного УЗИ шеи;
- возраст развития медуллярного РЩЖ у родственников;
- комбинация всех вышеперечисленных факторов.

ПТЭ необходимо выполнять, главным образом, в целях предотвращения метастазирования. Кроме того, тиреоидэктомия, выполненная до метастатического поражения лимфатических узлов, позволяет избежать проведения центральной лимфодиссекции - процедуры, которая ассоциирована с более высоким риском гипопаратиреоза и пареза голосовых связок.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Отсрочка тиреоидэктомии обосновывается безопасностью операции в более позднем детском возрасте ввиду технических трудностей у совсем маленьких пациентов, также в раннем детском возрасте лечение ятрогенного гипопаратиреоза представляет собой более трудную задачу. Тиреоидэктомия или паратиреоидэктомия у детей сопряжены с более высоким уровнем осложнений, нежели у взрослых, и проходят с лучшими результатами при проведении опытными специалистами. Также имеется несомненная польза в отсрочке возможного ятро-генного гипопаратиреоза. Как правило, опытные хирурги отмечают сравнительно небольшое преимущество в отсрочке тиреоидэктомии до 3-5-летнего возраста.

Феохромоцитома

Развитие ФХЦ в детском возрасте при МЭН-2 встречается редко. ФХЦ при МЭН-2 - внутринадпочечниковые и доброкачественные. ФХЦ при наличии RET-мутаций 918 и 634 была описана в литературе с 12-летнего возраста, среднее время манифестации при наблюдении - около 20 лет. При наличии АТА уровень В мутаций , включая 609-ю мутацию, самый молодой возраст манифестации ФХЦ составил 19 лет, тогда как самый молодой возраст при наличии АТА уровень А мутации составил 28 лет. При исследовании группы из 206 носителей RET-мутации было показано, что 5-й перцентиль возраста выявления ФХЦ при наличии RET-мутаций приходился на четвертую и пятую декады жизни. Таким образом, ежегодный скрининг ФХЦ должен проводиться с 12-летнего возраста у носителей RET-мутации в 918, 634 и 630-м кодонах и с 20-летнего возраста при мутациях в остальных кодонах.

Определение содержания фракционированных метанефринов в плазме крови или в моче является наиболее точным методом скрининга ФХЦ. При МЭН-2 преимущественный тип опухоловой секреции - адреналиновый, в связи с этим закономерным является выявление высокого уровня метанефрина как метаболита адреналина. При наличии вненадпочечниковой ФХЦ, изолированном многократном повышении нормметанефрина при нормальном уровне метанефрина диагноз МЭН-2 маловероятен.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

При МЭН-2 любое образование в надпочечниках, выявленное топическими методами визуализации, должно трактоваться как ФХЦ. Уровень метанефрина коррелирует с размером опухоли. При опухоли, выявленной при профилактическом наблюдении пациента с RET-мутацией, размер образования, как правило, небольшой, с чем связано большое количество ложноотрицательных результатов по уровню метанефрина.

Учитывая высокий риск для плода и матери, женщины с RET-мутацией, ассоциированной с МЭН-2, перед планированием беременности или в случае незапланированной беременности как можно раньше должны быть обследованы лабораторно на наличие ФХЦ.

Первичный гиперпаратиреоз

Развитие ПГПТ при МЭН-2 в детском возрасте происходит редко. В двух масштабных исследованиях пациентов с МЭН-2А, страдающих ПГПТ, средний возраст выявления заболевания составил 38 лет.

Обследование на наличие ПГПТ должно включать исследование общего или ионизированного кальция (с или без определения уровня ПТГ в сыворотке крови). Обследование должно проводиться:

- ежегодно, начиная с 8-летнего возраста, у носителей RET-мутации в кодонах 630 и 634;
- ежегодно, начиная с 20-летнего возраста, у носителей других RET-мутаций при МЭН-2А;
- периодически, начиная с 20-летнего возраста, при RET-мутации, ассоциированной только с семейной формой медуллярного РЩЖ.

Лечение медуллярного рака щитовидной железы

Выполнение ПТЭ у пациентов с **МЭН-2В** в течение первого года жизни должно выполняться строго в условиях высокоспециализированной медицинской помощи; предотвращение гипопаратиреоза как осложнения должно представлять первоочередную задачу.

У пациентов с МЭН-2В при проведении ПТЭ в течение первого года жизни выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не является обязательным этапом, за исключением следующих случаев:

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

- когда имеется подтверждение метастазов в лимфатических узлах;
- размер узлового образования ЩЖ более 5 мм (независимо от возраста);
- уровень базального сывороточного кальцитонина больше 40 пг/мл у детей старше 6 мес.

Во всех этих случаях существует вероятность более распространенного процесса, который требует дальнейшего наблюдения пациента.

Как правило, найти пациента с МЭН-2В старше 1 года с узловыми образованиями ЩЖ менее 5 мм, отсутствием патологии со стороны шейных лимфатических узлов и уровнем сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл практически невозможно. У большинства пациентов с МЭН-2В заболевание диагностируется позже, и при обследовании определяется значительное повышение уровня кальцитонина и имеются очевидные метастазы в лимфатических узлах.

Проведение ПТЭ у пациентов с **МЭН-2А** или семейной формой медуллярного РЩЖ от 3 до 5 лет жизни должно осуществляться в условиях высокоспециализированного учреждения, выполнение профилактической центральной лимфаденэктомии не показано, за исключением:

- доказанных метастазов в лимфатических узлах;
- размера узлового образования ЩЖ более 5 мм (в любом возрасте);
- базального уровня сывороточного кальцитонина > 40 пг/мл.

У пациентов с МЭН-2А или семейной формой медуллярного РЩЖ старше 5 лет при размере всех узловых образований ЩЖ менее 5 мм по данным УЗИ и при уровне сывороточного кальцитонина менее 40 пг/мл рекомендуется выполнить ПТЭ. Тем не менее нет доказательств в пользу ПТЭ, потому что при уровне кальцитонина менее 40 пг/мл метастазирование процесса нехарактерно. Метастазы в лимфатических узлах редко встречаются у пациентов до 11-летнего возраста (3%), также при их наличии хирургическое удаление приводит к стойкой ремиссии только у трети больных, в то время как у 6% детей после центральной лимфаденэктомии отмечаются явления персистирующего гипопаратиреоза. У пациентов с МЭН-2А, в случае семейного анамнеза ПГПТ или при наличии RET-мутации, ассоциированной с достоверным риском ПГПТ, здоровые ОЩЖ должны быть трансплантированы в мышцы предплечья.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Медуллярный РЩЖ характеризуется высоким риском метастазирования в лимфатические узлы, в связи с чем оптимальным является предоперационное выявление метастазов при УЗИ шеи или их интраоперационное обнаружение, так как повторное оперативное вмешательство сопряжено с высоким риском осложнений. Учитывая эти данные, большинство авторов рекомендуют выполнять тотальную тиреоидэктомию и профилактическое удаление центральной клетчатки шеи.

Лечение первичного гиперпаратиреоза у пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии типа 2а

Хирургическое лечение

У пациентов без предшествующих операций в области шеи и с выявленным ПГПТ к моменту планируемой тиреоидэктомии хирургическое вмешательство по поводу ПГПТ может выполняться в виде:

- удаления только визуально увеличенных желез (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья);
- субтотальной паратиреоидэктомии с оставлением одной или участка одной из ОЩЖ in situ (с аутотрансплантацией в мышцу предплечья);
- тотальной паратиреоидэктомии с аутотрансплантацией в мышцу предплечья.

Необходимо выполнять аутотрансплантацию ОЩЖ в мышцу предплечья во всех случаях удаления ОЩЖ, за исключением случаев с функционирующим аутотрансплантатом. Это связано с высоким риском повторных операций в области шеи (как правило, при рецидивирующем медуллярном РЩЖ), в процессе которых велика опасность повреждения ранее оставленных in situ ОЩЖ, что приводит к стойкому гипопаратиреозу.

Медикаментозная терапия

Кальцимиметики повышают чувствительность рецепторов ОЩЖ к внеклеточному кальцию, тем самым уменьшая секрецию ПТГ. В ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования была доказана способность кальциймиметика цинакальцета достигать быстрого и длительного снижения уровня сывороточного кальция и ПТГ у пациентов с

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы
ПГПТ.

Медикаментозная терапия ПГПТ при МЭН-2А может рассматриваться у пациентов с высоким риском оперативного вмешательства, ожидаемой малой продолжительностью жизни и при персистирующем или рецидивирующем ПГПТ после одной или нескольких хирургических операций.

Лечение феохромоцитомы

При выявлении ФХЦ необходимо провести хирургическое лечение после соответствующей предоперационной

подготовки. Лечение ФХЦ проводят перед хирургическим вмешательством по поводу медуллярного РЩЖ или ПГПТ, предпочтительно с помощью лапароскопической адреналэктомии. Хирургическое вмешательство с сохранением коркового вещества надпочечника может рассматриваться при двусторонней ФХЦ, однако пациент должен быть информирован о высокой вероятности (25-50%) местного рецидива. Высокая вероятность осложнений при повторных операциях на надпочечниках, качество современной заместительной терапии НН являются аргументами против органосохраняющей тактики.

18.3. СИНДРОМ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЭНДОКРИННЫХ НЕОПЛАЗИЙ 4-ГО ТИПА

Е.О. Мамедова

Определение

Синдром множественных эндокринных неоплазий 4-го типа

(МЭН-4) - заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, причиной которого является мутация в гене CDKN1B, и характеризующееся проявлениями, сходными как с МЭН-1, так и с МЭН-2.

Эпидемиология

Распространенность синдрома неизвестна. В мировой литературе описаны единичные случаи.

Скрининг

Исследование гена CDKN1B возможно у фенокопий синдрома МЭН-1, однако у большинства таких пациентов мутации в нем не выявляются.

Этиология и механизм развития

Причиной развития заболевания являются мутации в гене CDKN1B, расположенном на хромосоме 12p13. Ген CDKN1B кодирует повсеместно экспрессирующийся белок p27 (Kip1), состоящий из 198 аминокислотных остатков. Он принадлежит совместно с p21 и p57 к семейству KIP/CIP циклин/циклинзависимых ингибиторов киназ, регулирующих переход клеточного цикла из фазы G1 в фазу S.

Глава 17. Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Клиническая картина

С учетом небольшого количества выявленных пациентов, описать фенотип МЭН-4 сложно. Возраст манифестации клинических проявлений обычно на 20 лет позже, чем при МЭН-1 (36-79 лет). ПГПТ имеет высокую пенетрантность (81%) и часто бывает первым клиническим проявлением. В большинстве случаев поражаются несколько ОЩЖ. АГ является вторым по частоте клиническим проявлением (46%). Другие опухоли включают карциномы бронхов, энтеропан-креатические НЭО, рак яичек, опухоли надпочечников, ангиомиоли-помы почек.

Генетическая диагностика

Прямое секвенирование гена CDKN1B.

Диагностика и лечения

Не отличаются от таковых для синдромов МЭН-1 и МЭН-2.

Дополнительные иллюстрации

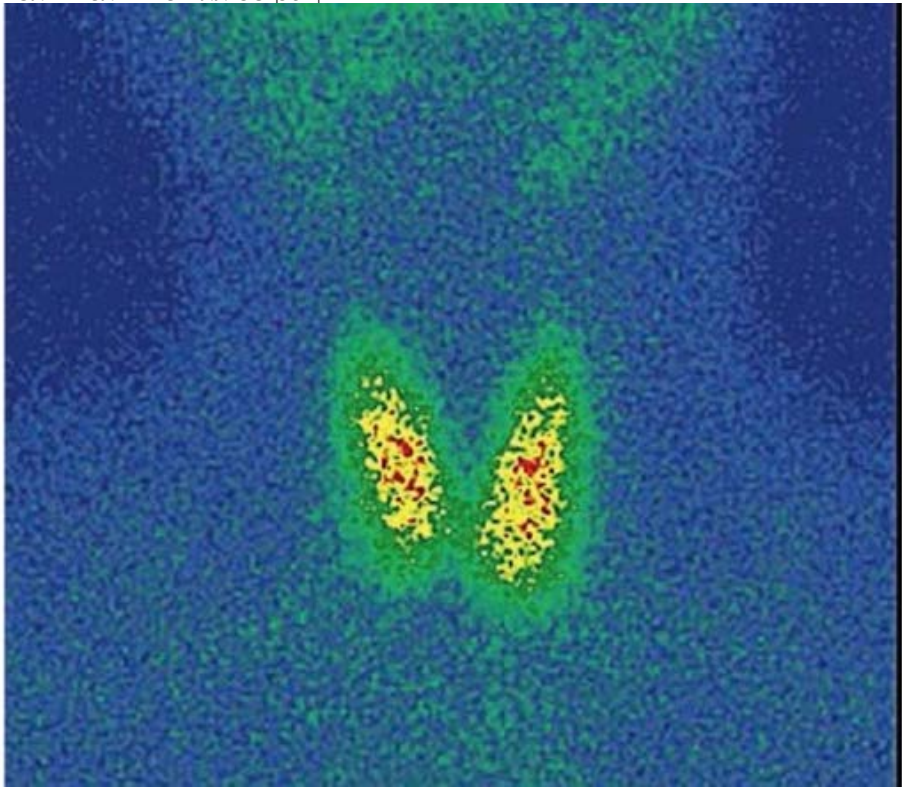


Рис. 2.10. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc-пертехнетатом в норме

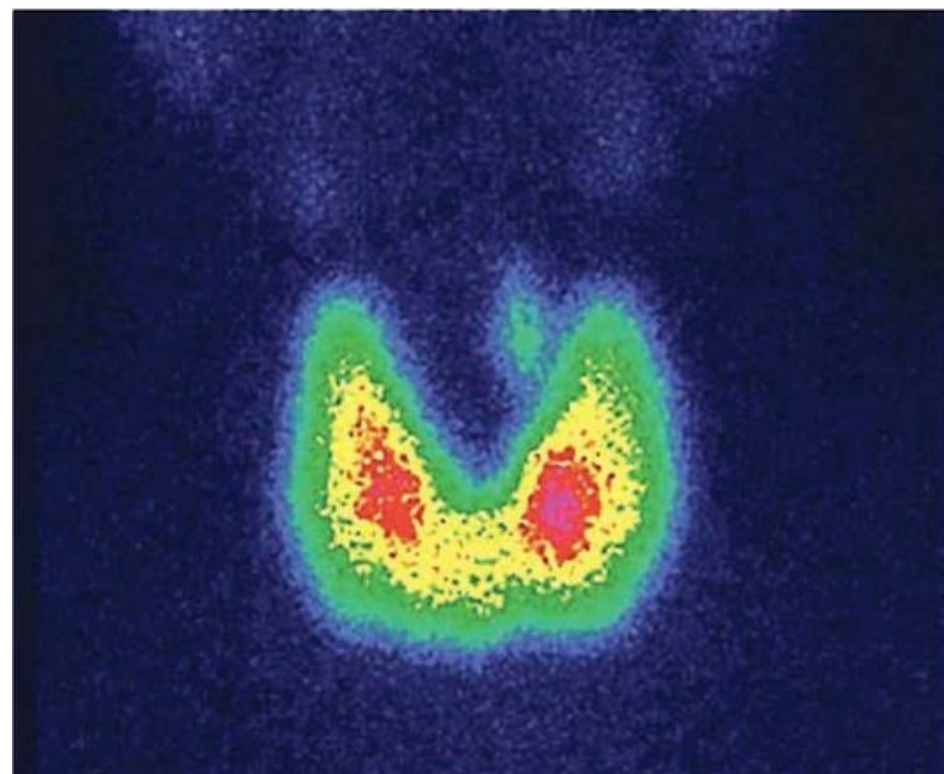


Рис. 2.11. Сцинтиграфия щитовидной железы с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Гиперфункция. Пирамидальная доля

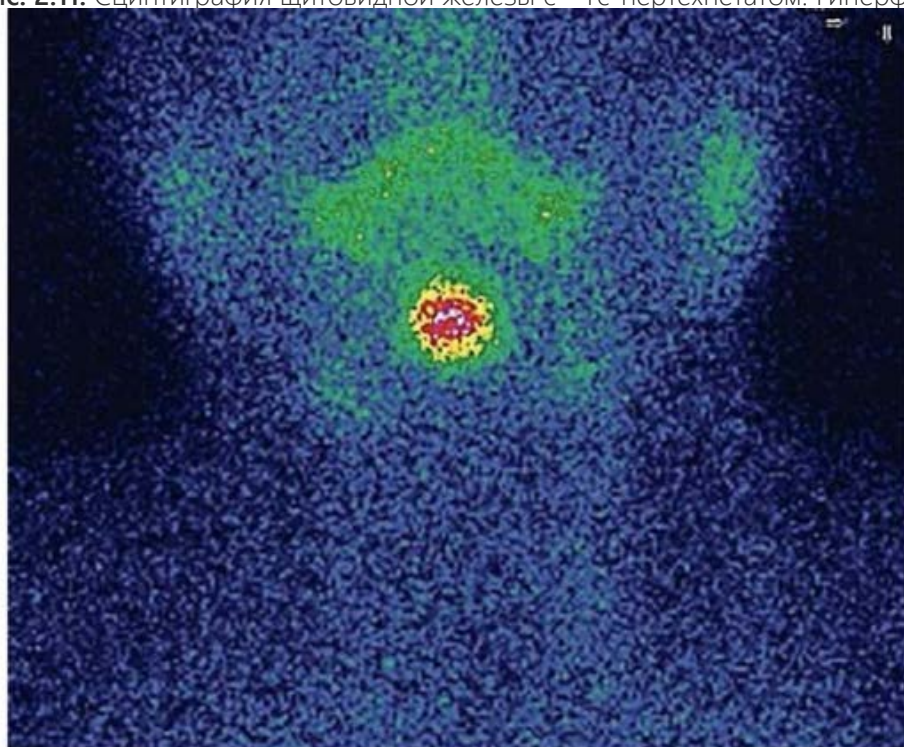


Рис. 2.12. Эктопия тиреоидной ткани в корень языка

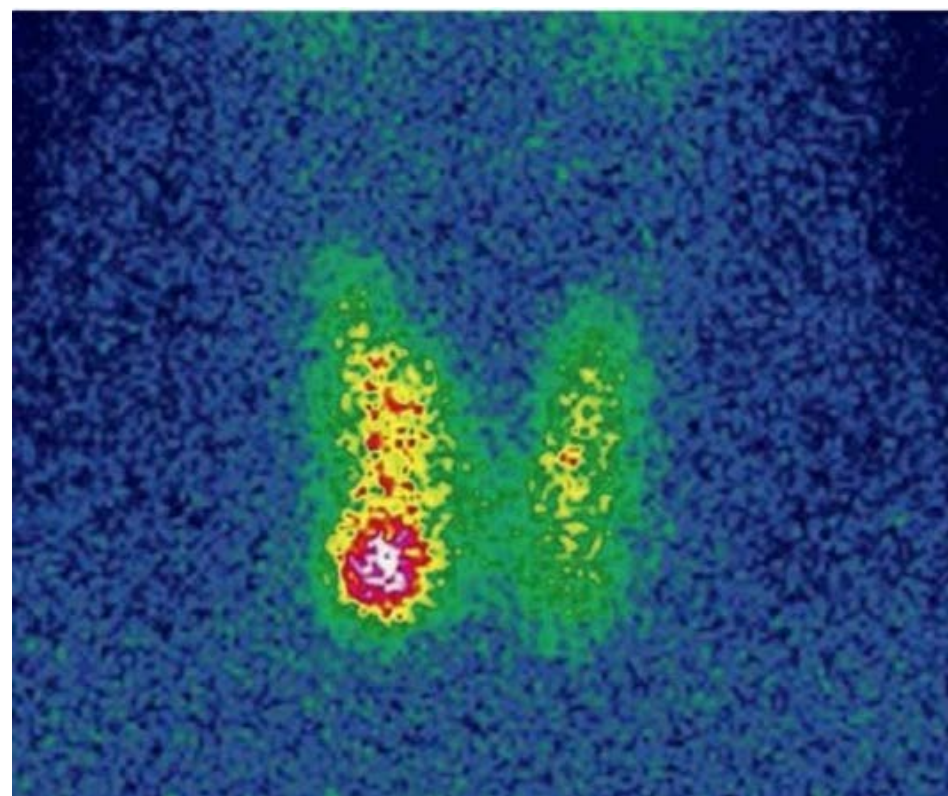


Рис. 2.13. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -пертехнетатом. Горячий узел правой доли щитовидной железы

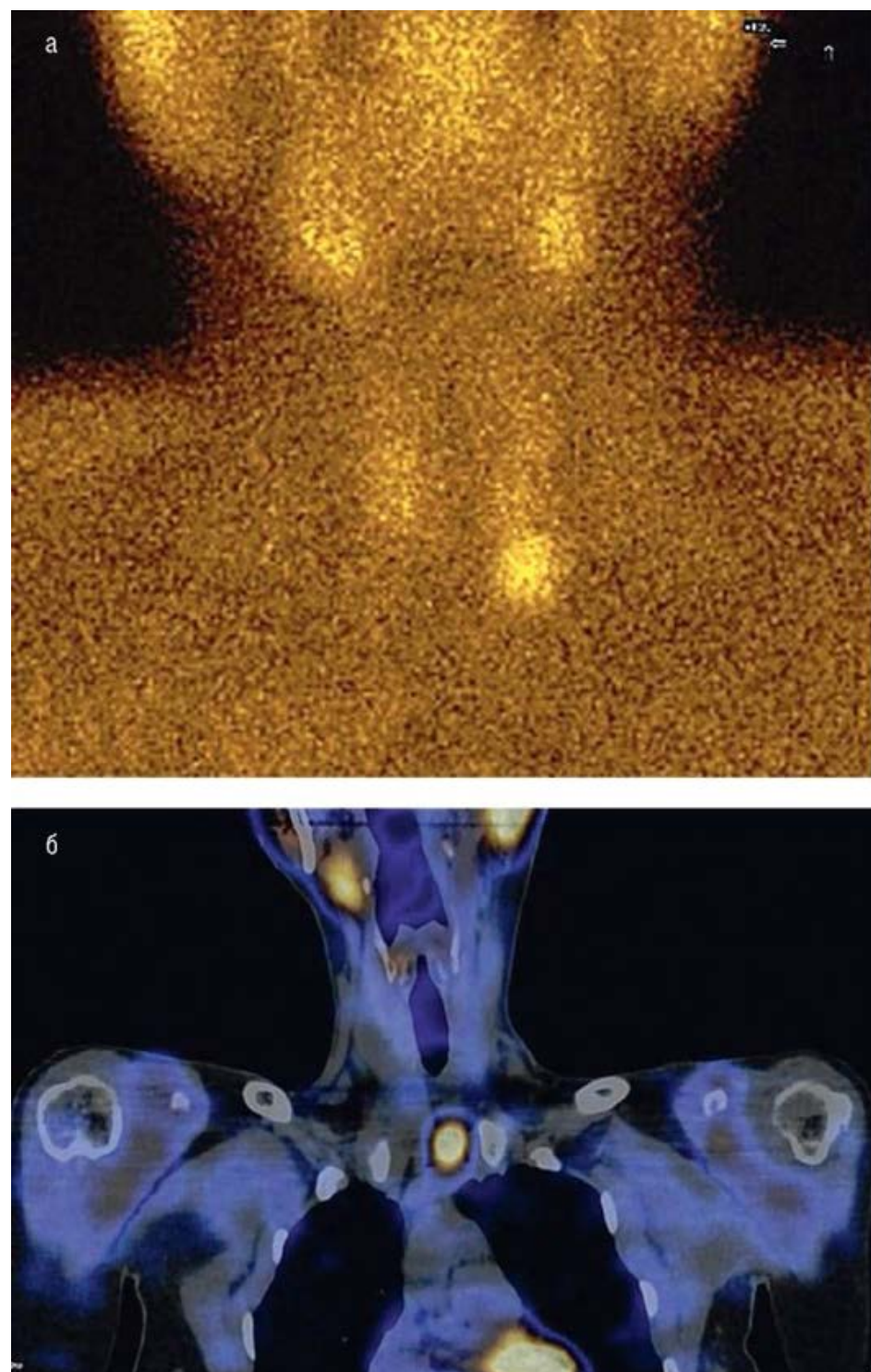


Рис. 2.14. Сцинтиграфия с $^{99\text{Tc}}$ -технетрилом: а - планарный снимок; б - однофотонная эмиссионная компьютерная томография в сочетании с компьютерной томографией. Аденома нижней левой околощитовидной железы

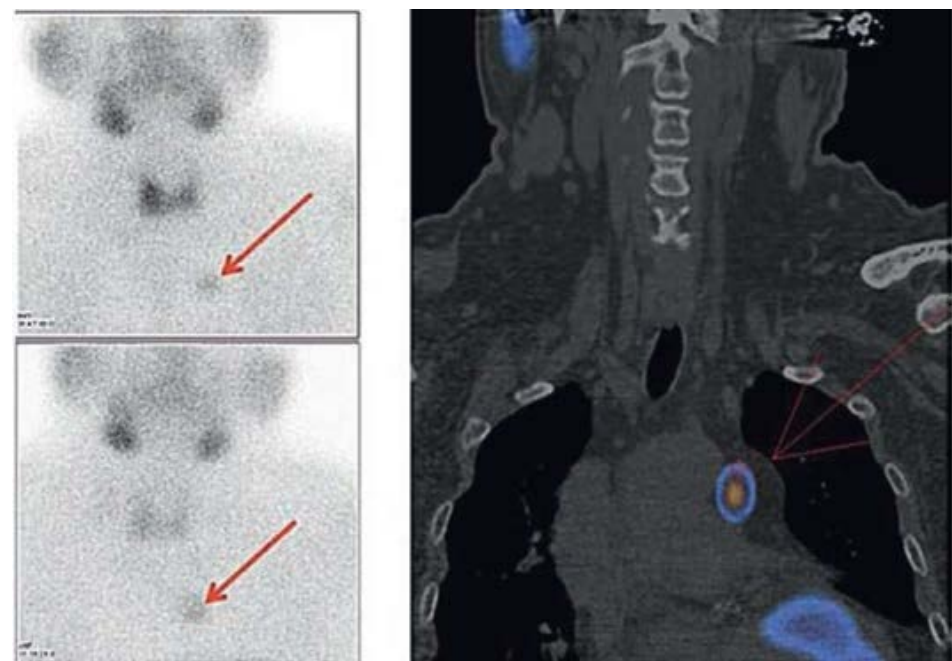


Рис. 2.15. Аденома левой нижней околощитовидной железы. Эктопия в верхнее средостение

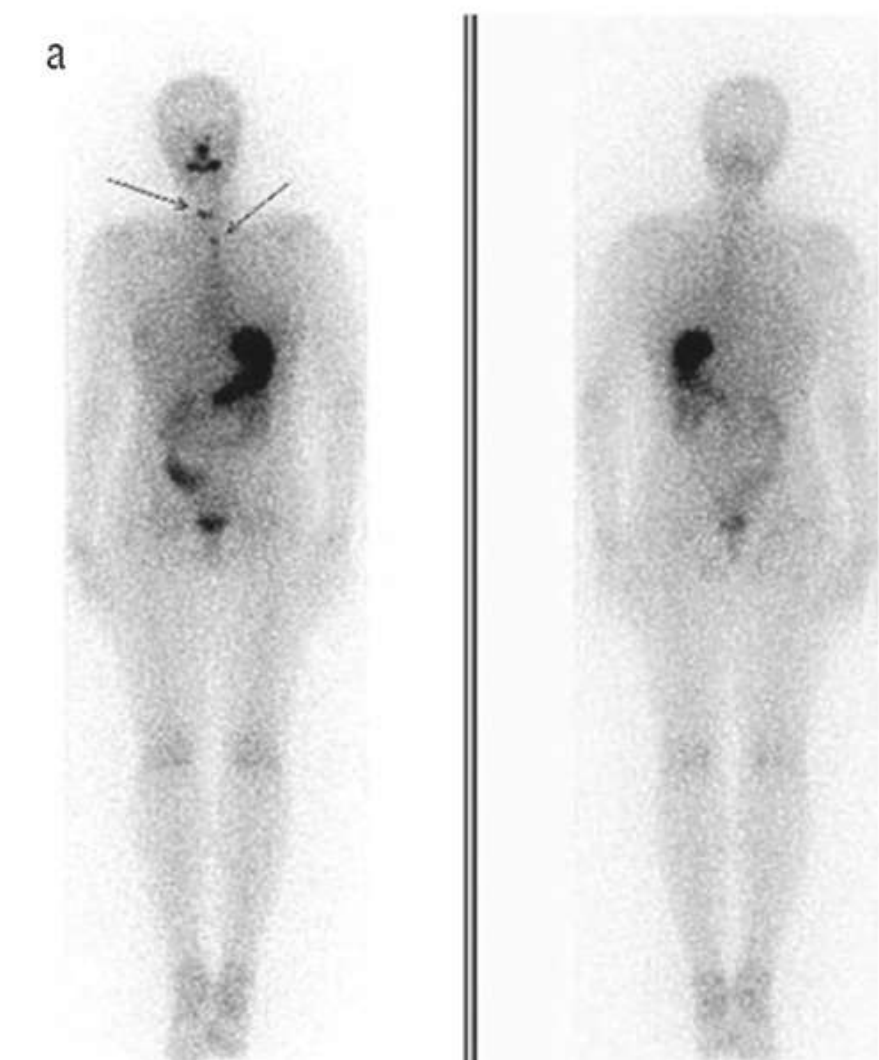


Рис. 2.16. Посттерапевтическая сцинтиграфия с ^{131}I : а - планарная компьютерная томография

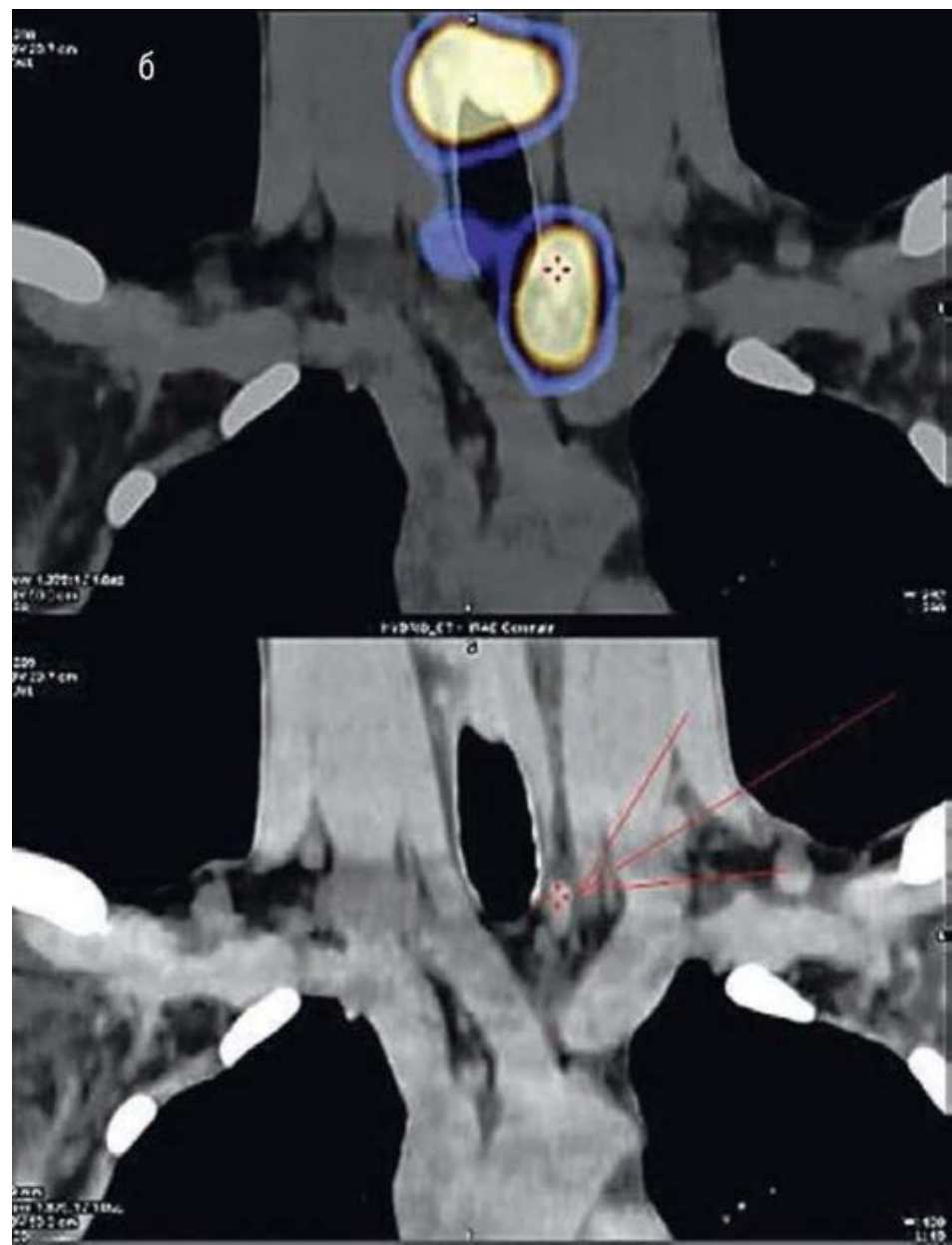


Рис. 2.16. Окончание. б - однофотонная эмиссионная компьютерная томография в сочетании с компьютерной томографией. Накопление радиофармпрепарата в ложе щитовидной железы и лимфатических узлах

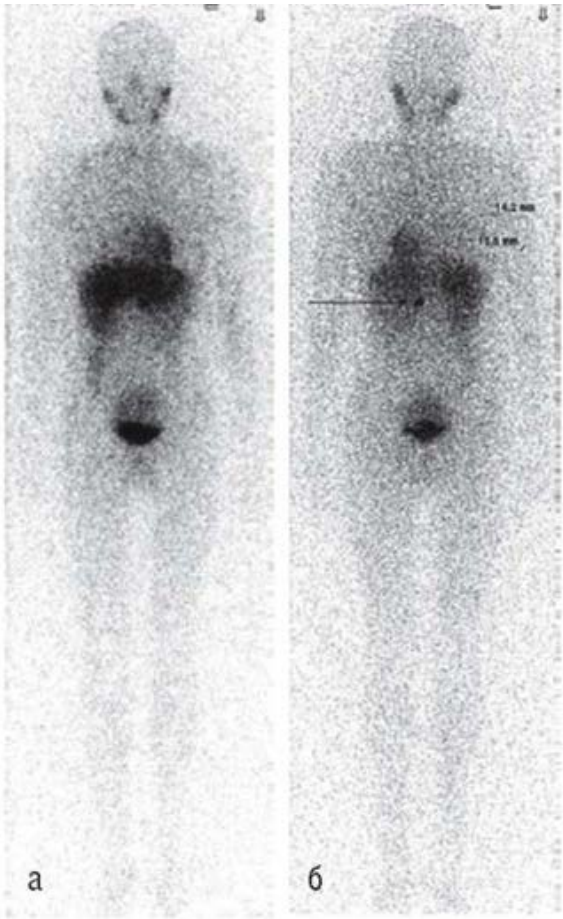


Рис. 2.17. Сцинтиграфия (а, б) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ¹²³I-метайодбензилгуанидином в сочетании с компьютерной томографией (в). Феохромоцитома

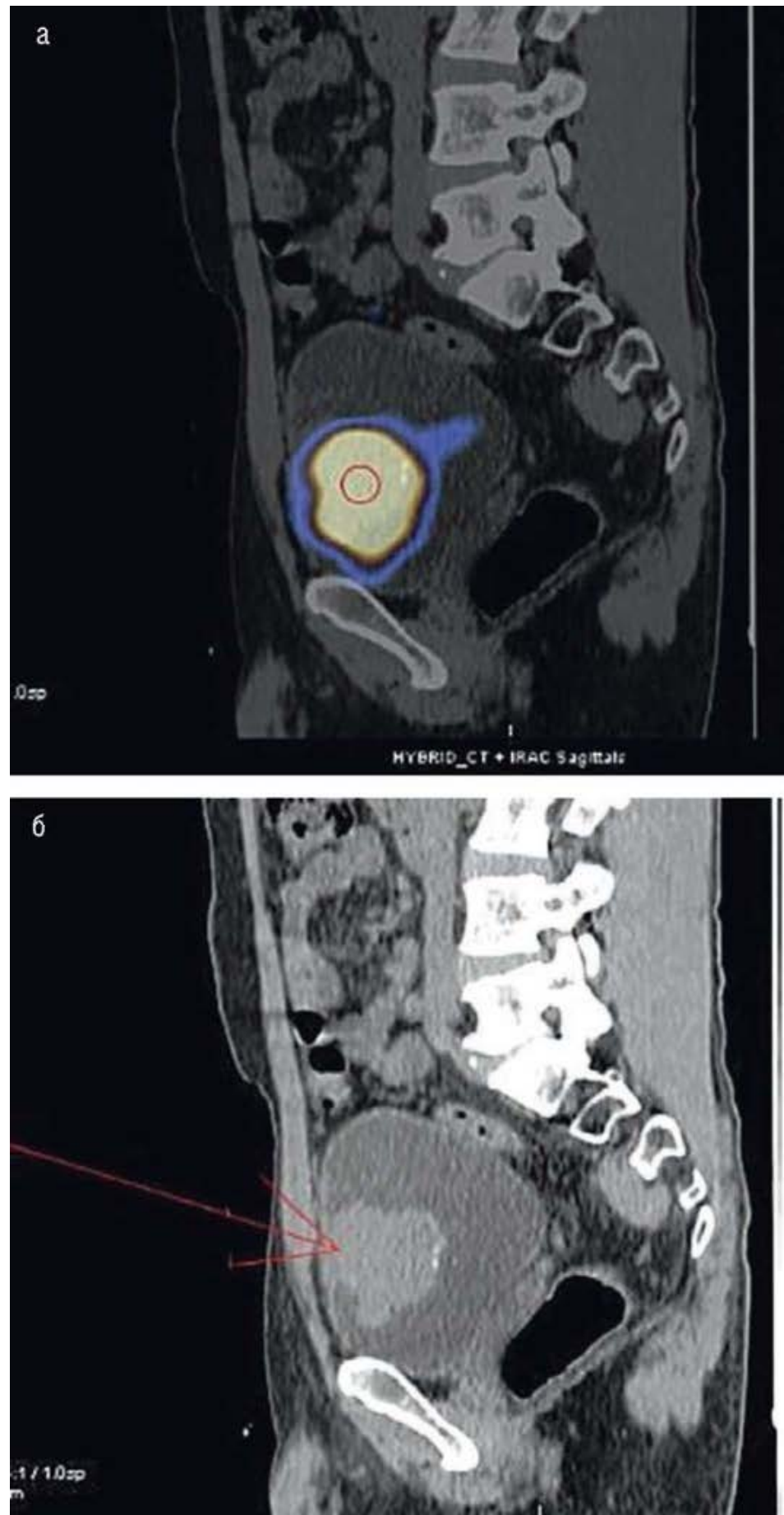


Рис. 2.18. Нейроэндокринное новообразование мочевого пузыря. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ¹²³I-метайодбензилгуанидином в сочетании с компьютерной томографией

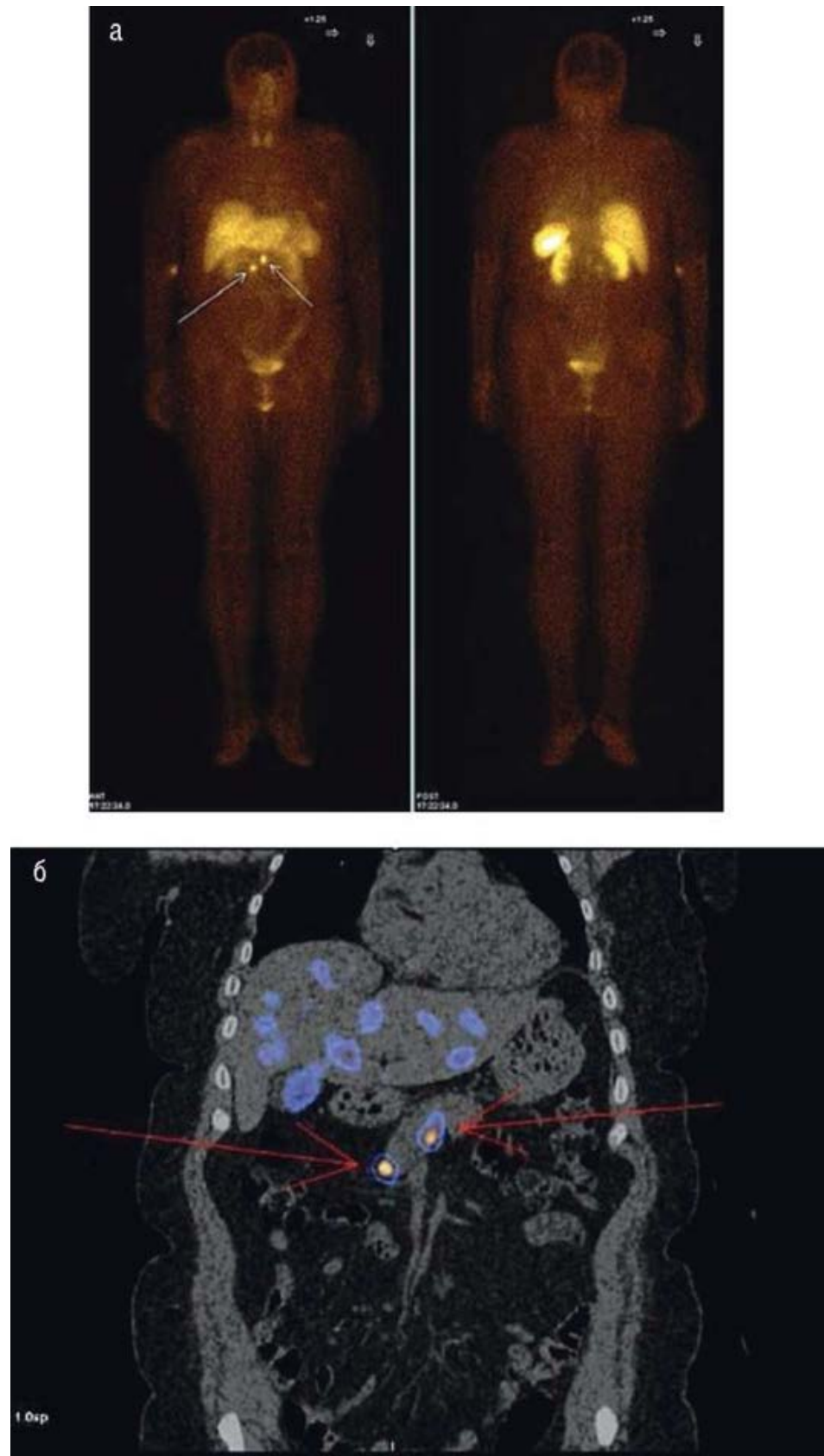


Рис. 2.19. Сцинтиграфия с ^{123}I -октреотидом: а - планарные снимки; б - однофотонная эмиссионная компьютерная томография в сочетании с компьютерной томографией. Гастрономы желудка

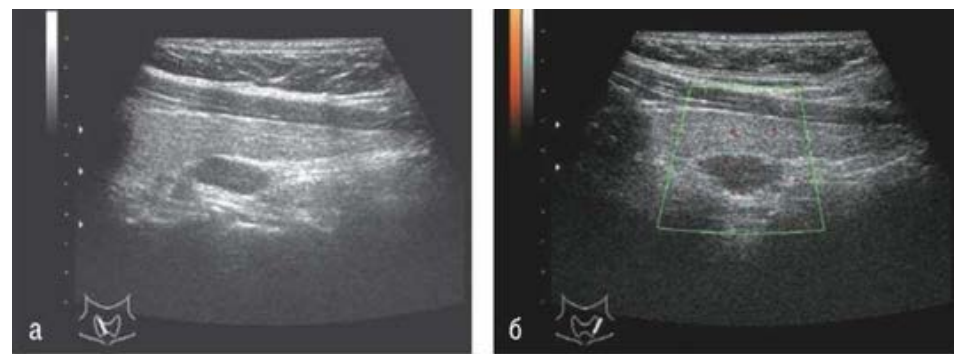


Рис. 2.20. Гиперплазия правой верхней околощитовидной железы (а); б - гиперплазия левой верхней околощитовидной железы. Продольный срез. Первичный гиперпаратиреоз

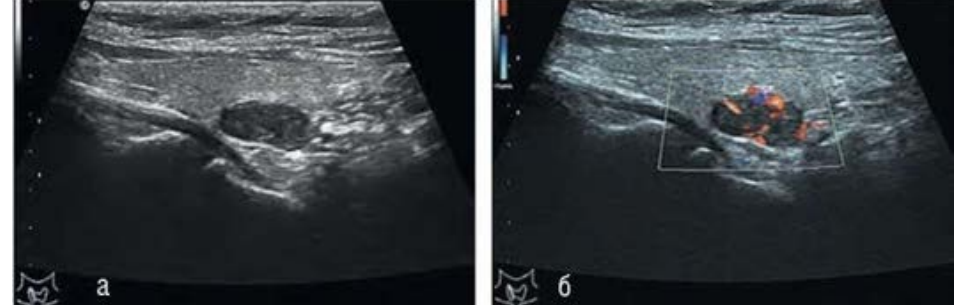


Рис. 2.22. Аденома правой верхней околощитовидной железы. Продольный срез (а); б - то же наблюдение. Доплерограмма

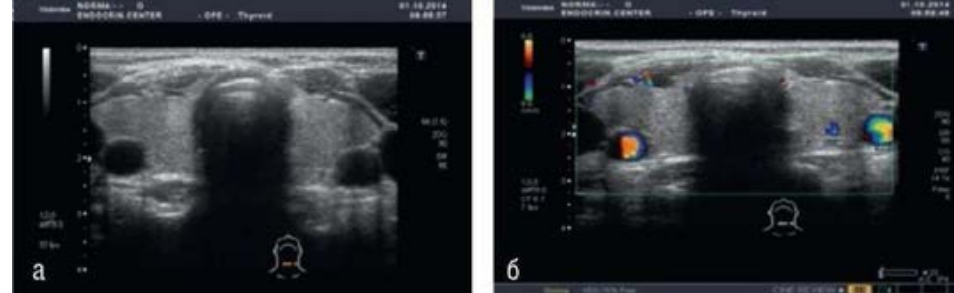


Рис. 2.25. Нормальная щитовидная железа: а - поперечное сканирование обеих долей щитовидной железы; б - цветное доплеровское картирование

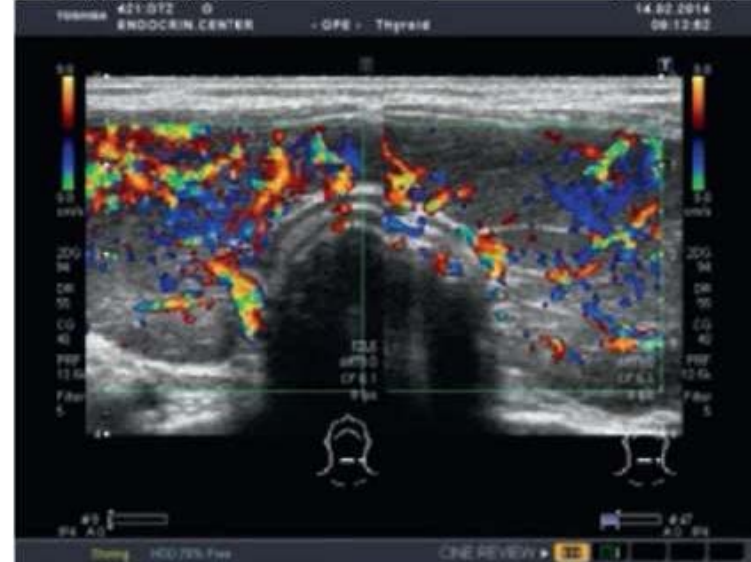


Рис. 2.30. Диффузный токсический зоб. Цветное доплеровское картирование

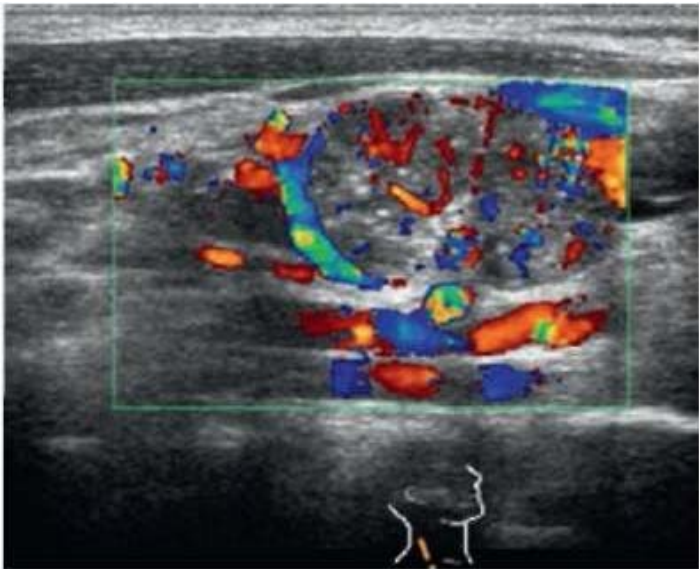


Рис. 2.45. Патологический кровоток в метастазе папиллярного рака

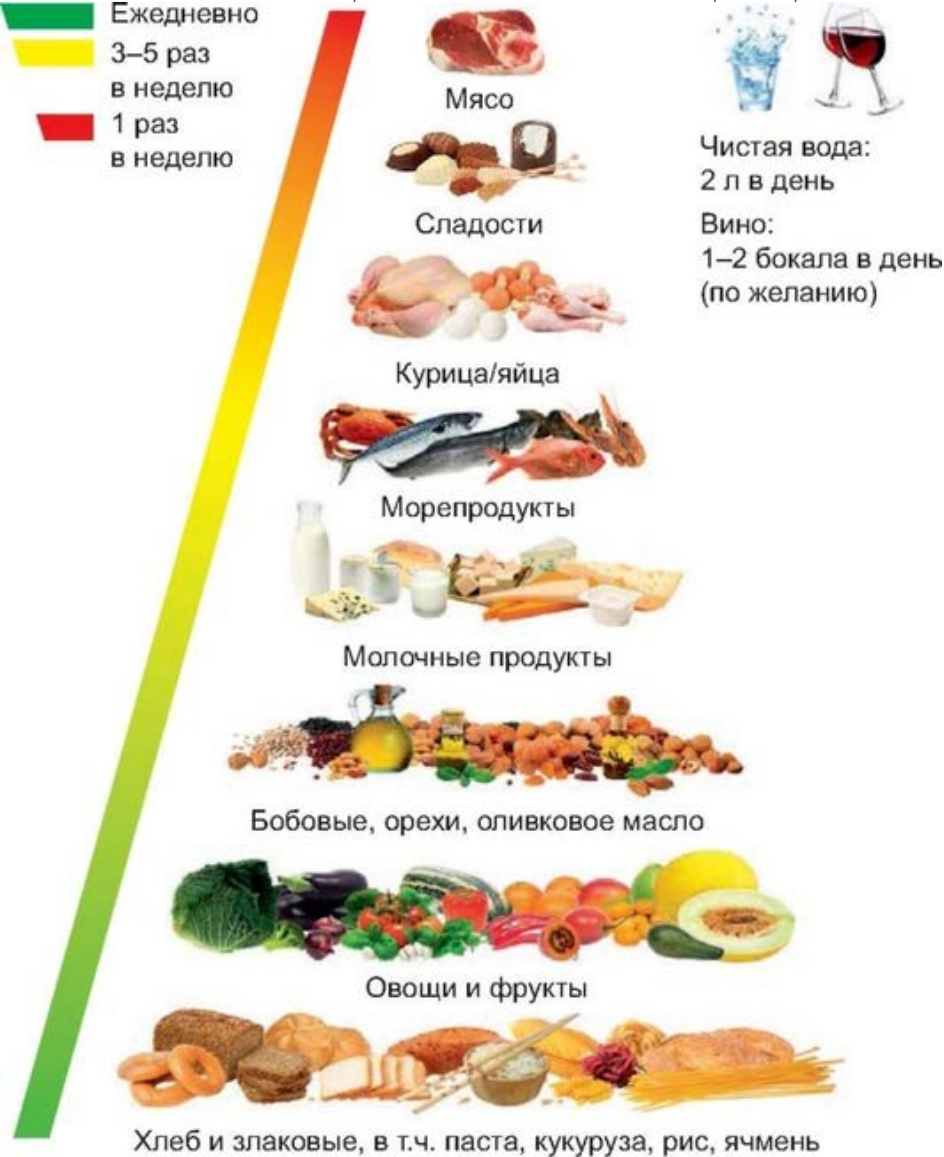


Рис. 4.1. Средиземноморская пирамида питания

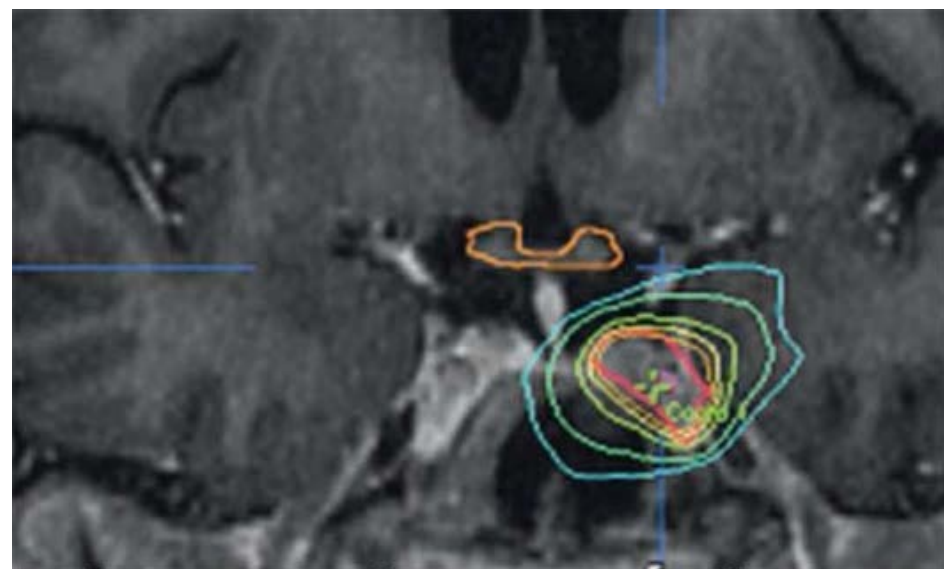


Рис. 5.1. Пример дозного распределения при планировании радиохирургического лечения пациента с аденомой гипофиза



Рис. 8.1. Барьерная лазерная коагуляция сетчатки



Рис. 8.2. Панретинальная лазерная коагуляция сетчатки



Рис. 9.6. Формирование трофической язвы в зоне избыточного нагрузочного давления

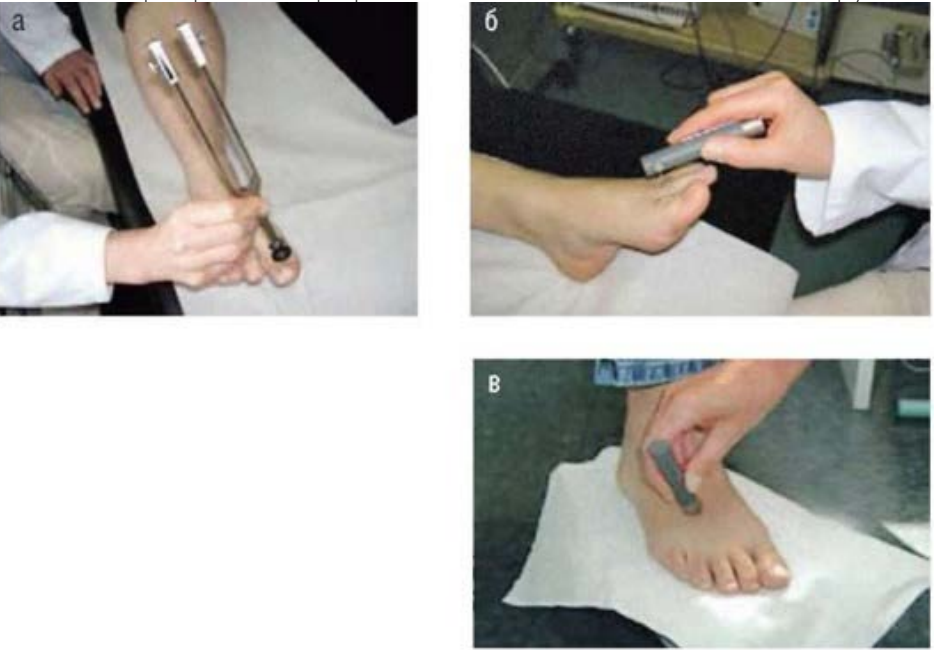


Рис. 9.7. Определение различных видов периферической чувствительности: а - вибрационной; б - тактильной; в - температурной

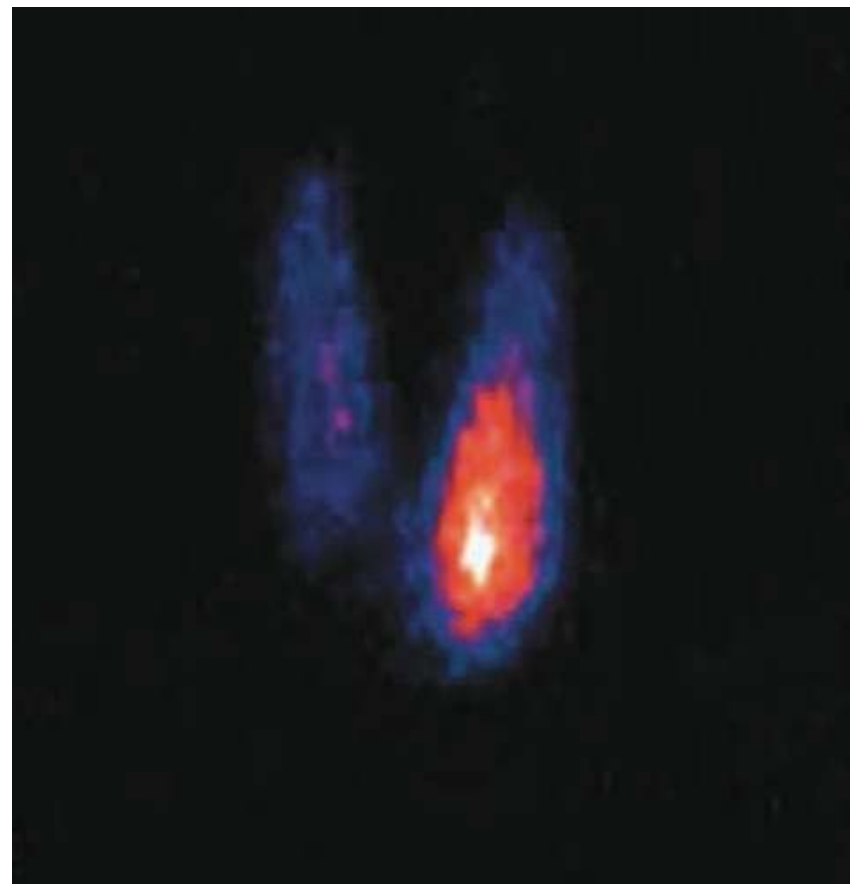


Рис. 12.5. Сцинтиграфия щитовидной железы: «горячий» узел левой доли



Рис. 13.5. Масс-эффект. Симптомы интракраниальной компрессии в зависимости от направления опухолевого роста

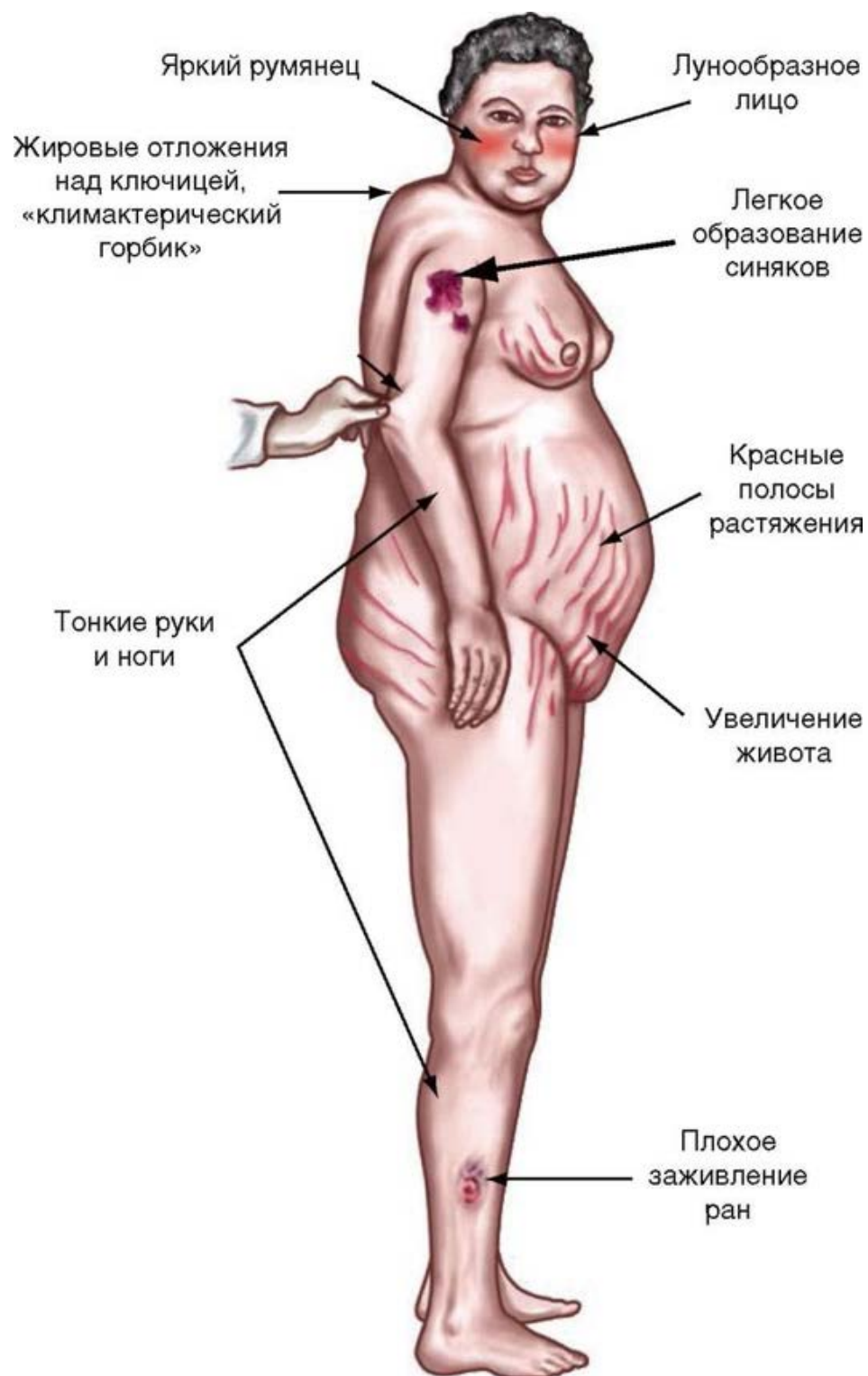


Рис. 13.8. Клинические проявления гиперкортицизма (схематическое изображение) (адаптировано из: <http://www.pathologyoutlines.com>)

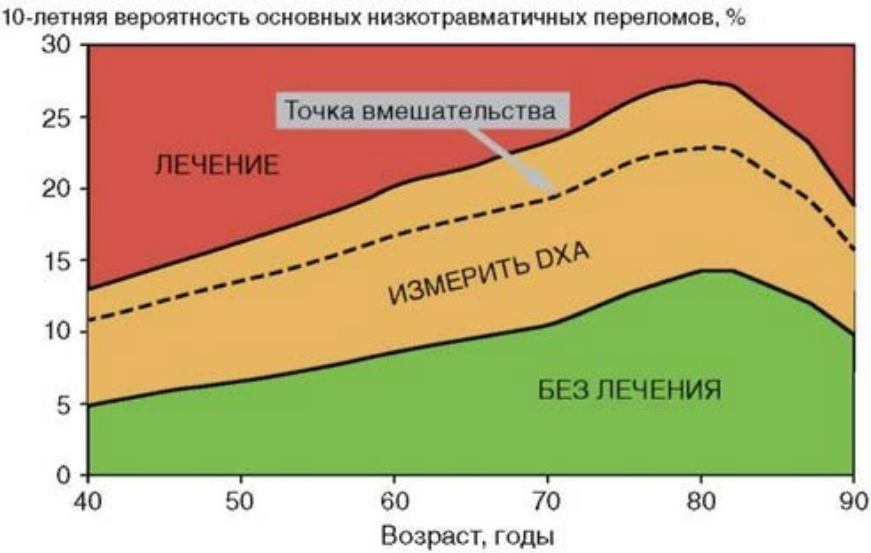


Рис. 15.3. Точка вмешательства FRAX, предложенная для российской популяции по данным исследований в Ярославле и Первоуральске (индекс массы тела - 24 кг/м²) без данных по минеральной плотности кости

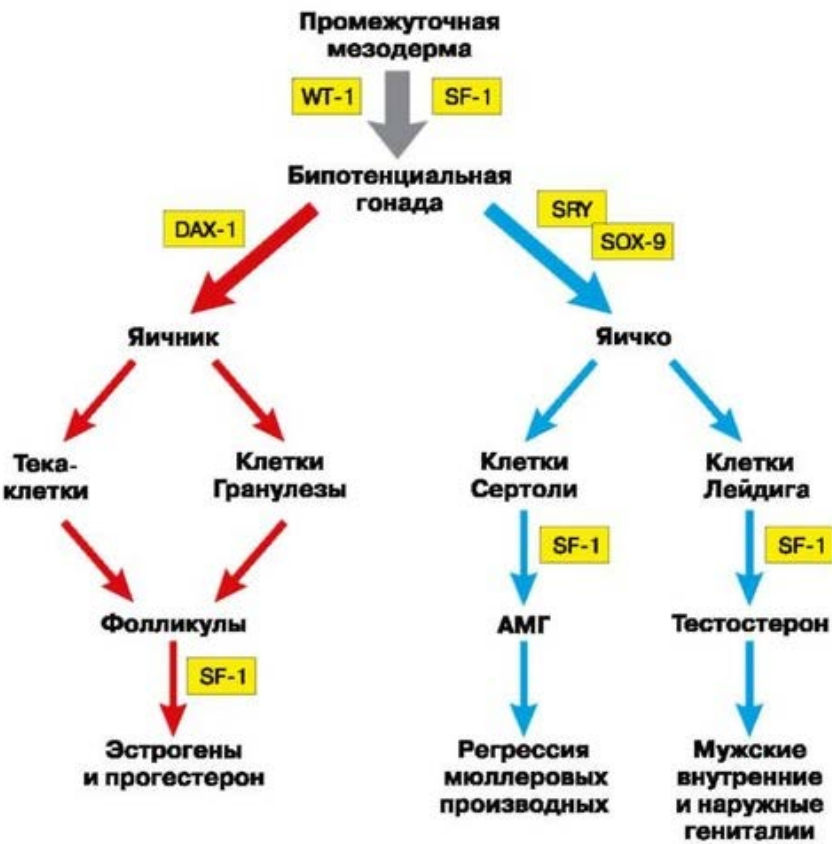


Рис. 16.1. Основные этапы дифференцировки гонад