

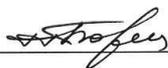
МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Тульский государственный университет»

Медицинский институт
Кафедра «Внутренние болезни»

Утверждено на заседании кафедры
«Внутренние болезни»
«17» января 2023г., протокол №_7_

Заведующий кафедрой

 О.Н. Борисова

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
по проведению клинических практических занятий
по дисциплине (модулю)
«Эндокринология»

по специальности
31.05.01 Лечебное дело

с направленностью (профилем)
Лечебное дело

Форма обучения: очная

Идентификационный номер образовательной программы: 310501-01-23

Тула 2023 год

Разработчик(и) методических указаний

Прилепа С.А., ст. преподаватель кафедры ВБ



(подпись)

Содержание

1	Организация эндокринной системы. Синдром гипогликемии.	4
2	Синдром хронической гипергликемии – сахарный диабет	16
3	Острые осложнения сахарного диабета	19
4	Поздние осложнения сахарного диабета. Формулировка диагноза при сахарном диабете. Определение степени тяжести заболевания; стадии компенсации и декомпенсации. Лечение сахарного диабета	26
5	Заболевания щитовидной железы	64
6	Заболевание щитовидной железы. Гормонально-активные аденомы гипофиза.	87
7	Заболевания надпочечников.	111

1. Организация эндокринной системы. Синдром гипогликемии.

Цель занятия: актуализация, совершенствование и приобретение новых компетенций, повышение профессионального уровня в рамках имеющейся квалификации, систематизация теоретических знаний, умений и необходимых профессиональных навыков для своевременного выявления, диагностики, лечения и профилактики заболеваний эндокринных органов; изучить этиологию, патогенез, клинические проявления, методы лечения гипогликемических состояний.

Задачи:

- Совершенствование знаний по заболеваниям эндокринных органов.
- Совершенствование знаний физиологии эндокринных органов.
- Совершенствование знаний о гипогликемических состояниях.

Блок информации по теме

1.1 Организация эндокринной системы

Эндокринная система - это совокупность органов, частей органов, отдельных клеток, которые обладают способностью секретировать гормоны в кровь, лимфу, тканевую жидкость и ликвор. Гормоны – в-ва с высокой биологической активностью, регулирующие обмен веществ, влияют на 1) функции 2) рост 3) дифференцировку 4) репродукцию клеток тканей. Клетки, на кот. действуют гормоны, называются *клетками- мишенями*. Имеют специфические рецепторы гормонов. *Рецепторы* высокомолекулярные белки, встроенные в мембрану (плазмолемма, кариолемма, органеллы). Действие гормона на клетку - или через посредника (ферментные циклазные системы – происходит изменение их активности), или по прямому пути (на хромосомный аппарат клетки). Влияние гормонов в зависимости от удаленности:

- 1) аутокринное (действие на клетку-продуцент)
- 2) паракринное (влияние на клетки рядом)
- 3) дистантное – основное.

Морфо-функциональная **классификация** эндокринной системы:

I. Высшее звено – гипоталамус

II. Центральные звенья – гипофиз, эпифиз

III. Периферические звенья

1. Аденогипофиззависимые: 1) щитовидная железа (кроме С-клеток), 2) кора надпочечников (пучковая и сетчатая зоны), 3) половые железы, 4) плацента
2. Аденогипофизнезависимые: 1) околощитовидные жел., 2) С-клетки (кальцитониноциты) ЩЖ. 3) мозговое в-во надпочечников, 4) клубочковая зона коры надпочечников (условно), 5) эндокринные клетки поджелуд. жел., 6) клетки ДЭС (APUD-система).

Общие закономерности организации эндокринной системы

1) иерархический принцип – несколько уровней организации:

1. *периферические железы* (нижний уровень) – вырабатывают Г., кот. влияют на различные ткани;
2. *гипофиз* (второй, более высокий уровень) – секретирует тропные гормоны, кот. регулируют активность органов 1 уровня;
3. *гипоталамус* – с помощью нейрогомонов контролирует выделение тропных Г.; *эпифиз*

4. центры головного мозга.

2) принцип обратных связей (обычно отрицательных) – обеспечивает поддержание необходимого уровня активности эндокрин. желез. Усиление выработки Г. периферическими железами угнетает, а ослабление – стимулирует секрецию Г. гипофиза и нейросекреторных клеток гипоталамуса.

3) принцип взаимосвязи с нервной системой. И нервные, и эндокринные клетки образуют гуморальные регулирующие факторы. Благодаря хорошей иннервации эндокринные органы контролируются нервной системой. Гормоны оказывают влияние на работу нервной системы.

Гипоталамус – участок промежуточного мозга. Функции: 1) образование вазопрессина и окситоцина, 2) образование аденогипофизотропных гормонов.

Нейросекреторные клетки - являются субстратом объединения нервной и эндокринной систем. Располагаются в нейросекреторных ядрах. Образуют синапсы с типич. нейронами. С одной стороны, НСК вырабатывают и секретируют в кровь нейрогормоны (т.е. являются эндокринными), а с другой – нервные клетки. Получают пусковые импульсы из других частей нервной системы.

Передний гипоталамус Содержит парные супраоптическое (СОЯ) и паравентрикулярное (ПВЯ) ядра, НСК кот. секретируют пептидные гормоны:

- 1) вазопрессин (антидиуретический гормон)
- 2) окситоцин

Медиатор – ацетилхолин. НСК контролируются парасимпатическим отделом ВНС. НСК – пептидхолинергические. Аксоны через гипофизарную ножку в заднюю долю гипофиза – *нейрогипофиз*, синапсы с капиллярами.

Гипоталамо-нейрогипофизарная система:

- 1) ядра переднего гипоталамуса
- 2) гипоталамо-нейрогипофизарный тракт – аксоны НСК
- 3) нейрогипофиз. Медиобазальный гипоталамус – аркуатное, вентромедиальное, дорсомедиальное ядра. НСК вырабатывают аденогипофизотропные нейрогормоны:

- 1) рилизинг-факторы (либерины) – стимулируют продукцию, выделение гормонов аденогипофиза;
- 2) статины – угнетают функции аденогипофиза.

Влияние гипоталамуса на периферические эндокринные железы:

- 1) *трансаденогипофизарное* – либерины активизируют аденоциты, кот. вырабатывают Г., действующие на периферические эндокринные органы.
- 2) *парагипофизарное* – гипоталамуса посылает эфферентные импульсы от типичных нейронов к регулируемым органам по симпатическим или парасимпатическим нервам.

Гипофиз

Основные функции:

- 1) регуляция активности некоторых периферических эндокринных органов посредством выработки тропных гормонов,
- 2) является местом поступления в кровь гормонов гипоталамуса

Аденогипофиз:

- передняя доля
- промежуточная доля
- туберальная часть

Передняя доля - эндокриноциты:

- 1) *хромобильные* – секреторные гранулы в их цитоплазме интенсивно окрашиваются красителями;
- 2) *хромобильные* – их цитоплазма окрашивается слабо.

Хромобильные эндокриноциты: базофильные и оксифильные.

- 1) соматотропоциты – СТГ
- 2) маммотропоциты – ЛТГ (пролактин).

Базофильные эндокриноциты – более крупные:

- 1) Гонадотропоциты – вырабатывают ФСГ и ЛГ.
- 2) Тиротропоциты – ТТГ
- 3) Кортикотропоциты – АКТГ

Хромофобные эндокриноциты – их $\approx 60\%$. Это клетки разной степени дифференцировки и функционального назначения:

- 1) утратившие гранулы вследствие интенсивной или длительной секреции,
- 2) молодые, камбиальные клетки;
- 3) активизирующиеся,
- 4) фолликулярно-звездчатые клетки – охватывают отростками секреторные клетки и выстилают фолликулярные структуры, способны к фагоцитозу;

Промежуточная доля – у человека развита слабо. В паренхиме 2 вида клеток – базофильные и хромофобные. Первые продуцируют: 1) МСГ – меланоцитостимулирующий гормон (активирует меланоциты); 2) ЛПГ – липотропный гормон (стимулирует обмен жиров).

Задняя доля – нейрогипофиз (гормонов не производит): отростки и терминали нейросекреторных клеток гипоталамуса, по которым транспортируются и выделяются в кровь АДГ и окситоцин. По ходу отростков – расширения: накопительные тельца Херринга (накопление и активация гормонов).

Эпифиз. Единая *эпи-гипоталамо-гипофизарная* система. Влияние эпифиза на гипоталамус и гипофиз – через серотонин (оспаривается). Нет фоторецепторов, но через посредников имеет связь с сетчаткой → реакция на смену темных и светлых времен суток.

Функции

1. Эндокринная

- 1) мелатонин – гормон фотопериодичности, антагонист МСГ. Ночью уровень мелатонина в 10 раз $>$, чем днем;
- 2) антигонадотропин - ↓ секрецию ЛГ гипофиза;
- 3) калийуретический фактор - ↑ уровень калия в крови;
- 4) аргинин-вазотонин – угнетает секрецию ФСГ и ЛГ;
- 5) группа регуляторных пептидов, действующих по принципу РФ гипоталамуса (либерины);
- 6) серотонин – оказывает местное регуляторное действие, превращается в мелатонин, секретируется в основном днем. Связь с гипоталамусом.

2. Регуляция суточных (циркадных) ритмов

3. Регуляция иммунной системы – серотонин и мелатонин активируют иммунные р-ции

4. Антиокислительная защита

5. Антистрессовое действие – тормозит функцию мозгового в-ва надпочечников.

Регуляция функции эпифиза:

1) *офтальмогенный*: (днем!)

нейроны сетчатки → СОЯ → верх.шейный симпат. ганглий → эпифиз стимулирует образование серотонина, тормозит – мелатонина

2) *ольфактогенный (риногенный)* – ритмичность более сглаженная, но днем больше нейроны обонятел. области → гиппокамп → ВШСГ → эпифиз.

При слепоте активация ольфактогенного пути.

Периферические эндокринные органы

Щитовидная железа - самая крупная из эндокринных желез.

Функции: 2 типа эндокринных клеток: 1) тироциты, фолликулярные эндокриноциты – йодсодержащие гормоны: тироксин (тетрайодтиронин) и трийодтиронин; 2) парафолликулярные клетки – кальцитонин, серотонин, норадреналин, соматостатин.

Основные проявления действия йодсодержащих гормонов: (рецепторы к Т3 и Т4 на мембранах митохондрий, кариолеммы)

- 1) регуляция основного обмена,
- 2) регуляция роста и дифференцировки клеток и тканей,
- 3) стимуляция дифференцировки и деятельности нервной системы.

Кальцитонин – антагонист паратгормона паращитовидной железы – снижает уровень кальция в крови.

Строение щитовидной железы Две доли и перешеек.

Паренхима:

1) фолликулы,

2) парафолликулярные клетки, образующие интерфолликулярные островки

Фолликул – структурно-функциональная единица – замкнутые шаровидные или слегка вытянутые образования с полостью внутри. Стенка их образована одним слоем эпителиальных клеток (тироцитов), а также парафолликулярных клеток. В дольке железы различают фолликулярные комплексы (микродольки), кот. состоят из группы фолликулов, окруженных тонкой с/тканной капсулой. В просвете фолликулов *коллоид* – секреторный продукт тироцитов, состоящий в основном из тироглобулина. Снаружи каждый фолликул окружен с/тканью с кровеносными и лимфатическими капиллярами, тучными клетками, лимфоцитами. Тироциты в зависимости от функционального состояния изменяют свою форму от плоской до высокопризматической. В N преобладают кубические тироциты. При *гипофункции* высота тироцитов уменьшается, они становятся плоскими. Кол-во коллоида увеличивается, он становится более плотным. При *гиперфункции* тироциты принимают призматическую форму. Коллоид более жидкий. В фолликулах тироциты образуют выстилку (стенку) и располагаются в один слой на базальной мембране. На апикальной поверхности тироцитов, обращенной к просвету фолликула, имеются микроворсинки. Кол-во и размеры микроворсинок увеличиваются по мере усиления активности клеток. Одновременно базальная поверхность тироцитов становится складчатой. Это ↑ соприкосновение тироцитов с перифолликулярными пространствами. В тироцитах хорошо развиты органеллы белкового синтеза. Продукты синтеза выделяются в полость фолликула.

Секреторный цикл тироцитов:

1) поглощение исходных в-в,

2) синтез секрета,

3) выделение секрета в коллоид,

4) выведение секрета в кровь. 1-я фаза - поступление предшественников тироглобулина (аминокислоты - тирозин, углеводов, воды, йодидов) из кровеносного русла в тироциты, 2 фаза - синтез полипептидных цепочек тиреоглобулина в гр.ЭПС. В к.Гольджи образ. везикулы, перемещ. к апикальной поверхности, слияние мембран. 3 фаза - выведение тироглобулина в коллоид, йодирование. Йод включается в тирозин (в молекуле тироглобулина). 4-я фаза - выведение В условиях N функции разжижение коллоида в пограничных слоях (протеолиз тироглобулина) – через межклеточные каналы в кровь. В условиях гиперфункции – захват капель псевдоподиями с последующим расщеплением лизосомами. В рез-те образуются Т3 и Т4, Выведение Т3, Т4 через базальную мембрану в кровеносные и лимфатические капилляры. Все эти процессы осуществляются под контролем ТТГ, к которому тироциты имеют рецепторы.

Кальцитониноциты вырабатывают кальцитонин, снижающий уровень кальция в крови. Образуют также норадреналин, серотонин и соматостатин. Располагаются или в стенке фолликулов или группами в межфолликулярной соед. ткани.

Регенерация. Клетки паренхимы щитовидной железы обладают высокой способностью к пролиферации. 2 разновидности регенерации: 1) интрафолликулярная – деление тироцитов приводит к увеличению площади фолликула, образуются складки, выступы в полость. 2) экстрафолликулярная – в результате деления клеток образуются почки, оттесняющие базальную мембрану кнаружи. В пролиферирующих тироцитах возобновляется синтез тироглобулина → микрофолликулы, кот. потом растут.

Надпочечники Парные органы. Состоят из 2 частей – коркового и мозгового в-ва.

Функции:

1) корковое в-во – стероидные гормоны: глюкокортикоиды, минералокортикоиды, половые гормоны;

2) мозговое в-во – катехоламины.

Строение

Паренхима

1) корковое в-во,

2) мозговое в-во.

Корковое в-во:

1) клубочковая зона – наружная (15 % толщины коры),

2) пучковая зона – средняя (75 %),

3) сетчатая – внутренняя (10 %).

Под капсулой – тонкая прослойка мелких эпителиальных клеток, размножение кот. обеспечивает регенерацию коры, но м. образовываться добавочные интерреналовые тельца – возможный источник опухолей. Клубочковая зона – образована небольшими корковыми эндокриноцитами, которые формируют округлые скопления – «клубочки». Здесь образуются минералокортикоиды (основной из них альдостерон) – регуляция гомеостаза электролитов в организме, влияют на реабсорбцию и экскрецию ионов в почечных канальцах. Пучковая зона состоит из крупных оксифильных клеток, которые образуют радиальные пучки, разделенные синусоидными капиллярами. Различают светлые и темные эндокриноциты (разные функциональные состояния одних и тех же клеток). В пучковой зоне вырабатываются глюкокортикоиды: кортикостерон, кортизон, гидрокортизон. Они влияют на метаболизм углеводов, белков, липидов, на иммунную систему. Большие дозы глюкокортикоидов вызывают гибель лимфоцитов и эозинофилов, угнетают воспалительные процессы. Промежуточная зона – между клубочковой и пучковой. Обеспечивает пополнение и регенерацию этих зон. Сетчатая зона расположена рядом с мозговым в-вом. Образована анастомозирующими тяжами эндокриноцитов, кот. имеют кубическую, округлую или угловатую форму. Они синтезируют андрогены, эстрогены и прогестерон. Деятельность клеток пучковой и сетчатой зон регулируется АКТГ. Начальные этапы синтеза минералокортикоидов также находятся под контролем АКТГ, а конечные – ренин-ангиотензиновой системой.

Мозговое вещество образовано хромаффиноцитами, ганглиозными и поддерживающими клетками. Хромаффиноциты – полигональной формы: - светлые (эпинефроциты) – вырабатывают адреналин, - темные (норэпинефроциты) – норадреналин.

Околощитовидные железы

Функции: вырабатывает паратирин (паратгормон):

1) повышает уровень кальция в крови – активация остеокластов, усиливается резорбция костной ткани,

2) снижает уровень фосфора в крови,

3) участие в метаболизме витамина Д.

Строение

Паренхима образована эндокринными эпителиальными клетками – паратироцитами. 3 типа паратироцитов: 1 – главные – мелкие, со слабооксифильной цитоплазмой. 2 варианта, отражающие функциональное состояние - темные: активно функционируют, - светлые: неактивные. 2 – оксифильные – более крупные, в цитоплазме много митохондрий. Их рассматривают как стареющие клетки. 3 – промежуточные.

Эндокринная часть **поджелудочной железы** образована лежащими между ацинусов панкреатическими островками, или островками Лангерганса. Островки состоят инсулоцитов, среди которых выделяют 5 основных видов:

- бета-клетки, синтезирующие инсулин;
- альфа-клетки, продуцирующие глюкагон;
- дельта-клетки, образующие соматостатин;
- D₁-клетки, выделяющие ВИП;
- PP-клетки, вырабатывающие панкреатический полипептид.

Доказано наличие в островках незначительного количества клеток, содержащих гастрин, тиролиберин и соматолиберин.

Островки представляют собой компактные пронизанные густой сетью фенестрированных капилляров скопления упорядоченных в гроздьях или тяжи внутрисекреторных клеток.

1.2 Синдром гипогликемии

Гипогликемия — снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями или менее 2,2 ммоль/л независимо от симптоматики. Если гипогликемия сопровождается потерей сознания, то такое состояние называют гипогликемической комой.

У здоровых людей угнетение эндогенной секреции инсулина после всасывания глюкозы в кровь начинается при концентрации 4,2–4 ммоль/л, при дальнейшем снижении ее — сопровождается выбросом контринсулярных гормонов. Спустя 3–5 часов после приема пищи прогрессивно уменьшается количество всасываемой глюкозы из кишечника и организм переключается на эндогенную выработку глюкозы (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз). Во время этого перехода возможно развитие функциональной гипогликемии: ранней — в первые 1,5–3 часа и поздней — через 3–5 часов. «Голодовая» гипогликемия не связана с приемом пищи и развивается натощак или через 5 часов после ее приема. Нет жесткой корреляции между уровнем глюкозы в крови и клиническими симптомами гипогликемии.

Симптомы гипогликемии отличаются полиморфизмом и неспецифичностью. Для гипогликемической болезни патогномичной является триада Уиппла:

- возникновение приступов гипогликемии после длительного голодания или физической нагрузки;
- снижение содержания сахара в крови во время приступа ниже 1,7 ммоль/л у детей до двух лет, ниже 2,2 ммоль/л — старше двух лет;
- купирование гипогликемического приступа внутривенным введением глюкозы или пероральным приемом растворов глюкозы.

Симптомы гипогликемии обусловлены двумя факторами:

- стимуляцией симпатикоадреналовой системы, в результате чего усиливается секреция катехоламинов;
- дефицитом снабжения глюкозой головного мозга (нейрогликемия), что равносильно снижению потребления кислорода нервными клетками.

Длительная гипогликемическая кома может вызвать отек головного мозга с необратимым повреждением ЦНС. Частые приступы гипогликемии приводят к изменению личности. Отличие симптомов гипогликемии от настоящих неврологических состояний — положительный эффект приема пищи.

Гипогликемии при недостаточности продукции глюкозы

Дефицит гормонов

Гипогликемия встречается при пангипопитуитаризме — заболевании, характеризующемся снижением и выпадением функции передней доли гипофиза (секреции адренотропного гормона, пролактина, соматотропина, фоллитропина, лютропина, тиреотропина). В результате резко снижается функция периферических эндокринных желез. Однако гипогликемия встречается и при первичном поражении эндокринных органов (врожденная дисфункция коры надпочечников, болезнь Аддисона, гипотиреоз, гипофункция мозгового слоя надпочечников, дефиците глюкагона). При дефиците контринсулярных гормонов снижается скорость глюконеогенеза в печени (влияние на синтез ключевых ферментов), повышается утилизация глюкозы на периферии, снижается образование аминокислот в мышцах — субстрата для глюконеогенеза.

Гипогликемические состояния у больных с хронической надпочечниковой недостаточностью могут возникать как натощак, так и через 2–3 часа после приема пищи, богатой углеводами.

Гипогликемия развивается в результате снижения секреции кортизола, уменьшения глюконеогенеза, запасов гликогена в печени.

Катехоламины регулируют высвобождение и метаболизм инсулина, снижая его, а также увеличивают высвобождение глюкагона. При снижении секреции катехоламинов наблюдаются гипогликемические состояния, вызванные избыточной продукцией инсулина и пониженной активностью гликогенолиза.

Глюкагон — гормон, являющийся физиологическим антагонистом инсулина. Он участвует в регуляции углеводного обмена, влияет на жировой обмен, активируя ферменты, расщепляющие жиры. Основное количество глюкагона синтезируется альфа-клетками островков поджелудочной железы. Установлено, что специальные клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и слизистой оболочки желудка также синтезируют глюкагон. При поступлении в кровоток глюкагон вызывает повышение в крови концентрации глюкозы, вплоть до развития гипергликемии. В норме глюкагон предотвращает чрезмерное снижение концентрации глюкозы.

Некоторые гипоталамо-гипофизарные синдромы могут сопровождаться гипогликемией: синдром Лоренса–Муна–Бидля–Борде, синдром Дебре–Мари, синдром Пехкранца–Бабинского (адипозогенитальная дистрофия).

Причины гипогликемии	Таблица
Недостаточность продукции глюкозы	
<ul style="list-style-type: none"> • Дефицит гормонов (гипопитуитаризм, недостаточность глюкокортикоидов, катехоламинов, глюкагона, тиреоидных гормонов) • Врожденные ферментопатии (глюкозо-6-фосфатазы, печеночной фосфорилазы, гликогенсинтазы, фосфоэнолпируваткарбоксикиназы) • Дефицит экзогенной и эндогенной глюкозы (голодание, интенсивная мышечная нагрузка, поздняя беременность) • Приобретенные заболевания печени («застойная печень», тяжелый гепатит, цирроз печени) • Алкоголь и медикаменты (салицилаты, пропранолол, алкоголь) 	
Повышенное потребление глюкозы	
<ul style="list-style-type: none"> • Гиперинсулинизм: инсулинома, неэпидидимобластоз, экзогенный инсулин, избыток инсулиноподобных факторов, аутоиммунный инсулиновый синдром 	
Другие	
<ul style="list-style-type: none"> • Нормальные уровни инсулина • Внепанкреатические опухоли, системный дефицит карнитина, недостаточность ферментов, окисляющих жиры 	

- Синдром Лоренса–Муна–Бидля–Борде характеризуется ожирением, гипогонадизмом, умственной отсталостью, дегенерацией сетчатки, полидактилией, глубокими дегенеративными изменениями гипоталамо-гипофизарной системы.
- Синдром Дебре–Мари — заболевание обусловлено гиперфункцией задней доли гипофиза и гипофункцией аденогипофиза. Проявляется в раннем детском возрасте. Больные инфантильны, низкорослы, с избыточной массой. В клинической картине типично нарушение водного обмена с олигурией и олигодипсией, плотность мочи высокая. Психическое развитие не нарушено.
- Синдром Пехкранца–Бабинского — причиной заболевания считают органические и воспалительные изменения гипоталамуса, которые ведут к ожирению, аномалиям развития скелета и гипоплазии половых органов.

Гипогликемии при дефиците ферментов

Дефект фермента глюкозо-6-фосфатазы (болезнь Гирке)

Дефицит глюкозо-6-фосфатазы составляет основу болезни Гирке, или гликогеноза типа 1. Недостаточность этого фермента приводит к невозможности превращения глюкозо-6-фосфата в глюкозу, что сопровождается накоплением гликогена. Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу.

Поступление глюкозы в организм с пищей, в принципе, дает возможность поддерживать в крови нормальный уровень глюкозы, однако для этого поступление пищи, содержащей глюкозу, должно быть непрерывным. В реальных условиях существования, т. е. при отсутствии непрерывного поступления глюкозы, в здоровом организме последняя депонируется в виде гликогена, который при необходимости используется при его полимеризации.

Проблема состоит в полной или почти полной неспособности клеток продуцировать глюкозо-6-фосфатазу, обеспечивающую отщепление свободной глюкозы от глюкозо-6-фосфата. В результате этого гликогенолиз прерывается на уровне глюкозо-6-фосфата и дальше не идет. Дефосфорилирование с участием глюкозо-6-фосфатазы является ключевой реакцией не только гликогенолиза, но и глюконеогенеза, который при болезни Гирке также прерывается на уровне глюкозо-6-фосфата. Возникновение устойчивой гипогликемии, которая в реальных условиях неизбежна из-за непоступления в кровь глюкозы как конечного продукта гликогенолиза и глюконеогенеза, в свою очередь приводит к постоянной повышенной секреции глюкагона как стимулятора гликогенолиза. Глюкагон в условиях прерывания этого процесса способен лишь без пользы для организма непрерывно стимулировать его начальные стадии.

Если недостаток фермента умеренный, больные достигают юношеского. Однако психическое и соматическое развитие у этих больных резко нарушены. Олигофрения, задержка роста, ожирение, остеопороз, увеличения печени и почек, ксантоматоз, липемия сетчатки, геморрагический диатез. Содержание глюкозы в плазме натошак постоянно снижено, в связи с чем даже при кратковременном голодании развиваются гипогликемические судороги, кетонурия и метаболический ацидоз. Последний обусловлен не только гиперкетонемией, но и повышенным накоплением и образованием в крови пирувата и лактата, что является результатом нарушенного глюконеогенеза. Нарушение обмена липидов сопровождается панкреатитом.

Дефицит амило-1,6-глюкозидазы

Недостаточность амило-1,6-глюкозидазы, гликогеноз типа 3 или болезнь Кори, относится к числу наиболее частых гликогенозов и имеет относительно легкое клиническое течение. Функция данного фермента заключается в деградации белковых ветвей гликогена и отщеплении от них свободной глюкозы. Однако снижение содержания глюкозы в крови при этом заболевании не настолько существенное, как при гликогенозе типа 1, так как определенное количество глюкозы образуется активированием фосфорилазы в печени. Для клинической картины заболевания характерны гепатомегалия, мышечная слабость, задержка роста и периодические «голодовые» гипогликемии. При лабораторном исследовании повышение уровня печеночных трансаминаз. Содержание лактата и мочевой кислоты в плазме крови обычно в норме. В ответ на введение глюкагона отсутствует повышение содержания глюкозы в плазме крови, если проба с глюкагоном проводится натошак, при введении глюкагона через 2 часа после пищи — ответ нормальный.

Дефект печеночной фосфорилазы — болезнь Герса

Гликогеноз, вызванный недостаточностью фосфорилазы печени (гликогеноз типа 6). Фосфорилаза печени катализирует фосфорилирование гликогена с образованием глюкозо-1-фосфата. Нарушение этого механизма приводит к избыточному отложению гликогена в печени. Наследуется предположительно по аутосомно-рецессивному типу.

Проявляется на первом году жизни. Задержка роста, кукольное лицо, значительное увеличение печени в результате гликогенной инфильтрации гепатоцитов, гипогликемия, гиперлипемия, повышенное содержание гликогена в эритроцитах.

Недостаточность гликогенсинтетазы

Гликоген вообще не синтезируется. Голодание вызывает тяжелую гипогликемию.

Недостаточность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы

Фосфоэнолпируваткарбоксикиназа участвует в синтезе глюкозы из лактата, метаболитов цикла Кребса, аминокислот и жирных кислот. Поэтому при недостаточности этого фермента

инфузия лактата или аланина не позволяет добиться нормогликемии. Напротив, введение глицерина нормализует концентрацию глюкозы, поскольку для синтеза глюкозы из глицерина фосфоэнолпируваткарбоксикиназа не требуется.

Голодовые гипогликемии

Голодание — самая распространенная причина гипогликемии у здоровых людей. При голодании глюкоза не поступает в организм, но продолжает потребляться мышцами и другими органами. Во время кратковременного голодания дефицит глюкозы покрывается за счет гликогенолиза и глюконеогенеза в печени. При длительном голодании запасы гликогена в печени истощаются.

Гипогликемия во время беременности

Глюкоза является основным материалом для энергетических потребностей плода и матери. С прогрессированием беременности расход глюкозы увеличивается. Увеличивается секреция гипергликемических гормонов (глюкагон, эстрогены, кортизол, гипофизарный пролактин, плацентарный лактоген, соматотропин) и гипогликемического гормона инсулина. Устанавливается динамическое равновесие механизмов, регулирующих углеводный обмен. Уровень глюкозы в крови у беременных женщин остается в пределах нормы, полностью обеспечивается при этом потребность в глюкозе организмов матери и плода.

Приобретенные заболевания печени

Диффузное тяжелое поражение печени может привести к гипогликемии вследствие нарушения гликогенолиза и глюконеогенеза. Гипогликемия была описана как часть синдрома жирового перерождения печени при беременности. Сообщалось также о сочетании гипогликемии с HELLP синдромом.

ХПН

Здоровая почка способна к глюконеогенезу. При уремии глюконеогенез может быть подавлен. К тому же почка вырабатывает инсулиназы, разрушающие инсулин, который у больных с хронической почечной недостаточностью кумулируется. По этой же причине опасность гипогликемии увеличивается и у больных с СД, осложненным ХПН.

Алкоголь и медикаменты

Расщепление этанола с образованием ацетальдегида в печени катализируется ферментом алкогольдегидрогеназой. Этот фермент работает только в присутствии особого кофактора — никотинамиддинуклеотида (НАД). Это же вещество необходимо и для печеночного глюконеогенеза. Прием алкоголя приводит к быстрому расходу НАД и резкому торможению глюконеогенеза. Алкогольная гипогликемия возникает при истощении запасов гликогена, когда для поддержания нормального уровня глюкозы в крови необходим глюконеогенез.

Чаще всего алкогольная гипогликемия наблюдается у истощенных больных алкоголизмом, но бывает и у здоровых людей после приемов большого количества алкоголя или при употреблении алкоголя натощак.

Описаны случаи гипогликемии при приеме неселективных бета-блокаторов. Такой эффект обусловлен повышенной утилизацией глюкозы мышцами, снижением образования глюкозы из гликогена, ингибированием липолиза и снижением содержания неэстерифицированных жирных кислот в крови.

Гипогликемию могут вызвать противовоспалительные и обезболивающие препараты из класса салицилатов (парацетамол, ацетилсалициловая кислота). При введении в больших дозах наблюдаются уменьшение синтеза и увеличение распада аминокислот, белков и жирных кислот. При сахарном диабете салицилаты способствуют снижению содержания глюкозы в крови. Также салицилаты, как и бета-адреноблокаторы, усиливают действие препаратов, применяемых для снижения уровня сахара в крови.

Гипогликемии, связанные с повышением потребления глюкозы

Инсулинома

Инсулинпродуцирующая опухоль из бета-клеток островков Лангерганса, обуславливающая развитие гипогликемического синдрома натощак. В опухолевых клетках нарушена секреция

инсулина: секреция не подавляется при снижении уровня глюкозы крови. В 85–90% случаев опухоль солитарная и доброкачественная, только в 10–15% случаев опухоли множественные, и крайне редко опухоли расположены вне поджелудочной железы (ворота селезенки, печень, стенка двенадцатиперстной кишки).

В клинике при инсулиноме характерны приступы гипогликемии, связанные с постоянным, независимым от уровня глюкозы в крови, выбросом инсулина. Частые приступы гипогликемии вызывают изменения в ЦНС. У некоторых больных они напоминают эпилептический припадок, с которым госпитализируют в неврологическое отделение. Приступы гипогликемии прерываются приемом пищи, в связи с чем больные постоянно употребляют большое количество продуктов, что способствует развитию ожирения.

Диагностика инсулиномы базируется на выявлении классической и патогномичной для нее триады Уиппла, а также типичной для гипогликемии клинической картины. «Золотым стандартом» на первом этапе диагностики гипогликемического синдрома и подтверждения эндогенного гиперинсулинизма является проба с голоданием. Проба проводится в течение 72 часов и считается положительной при развитии триады Уиппла. Начало голодания отмечают как время последнего приема пищи. Уровень глюкозы в крови на пробе оценивают исходно через 3 часа после последнего приема пищи, затем через каждые 6 часов, а при снижении уровня глюкозы в крови ниже 3,4 ммоль/л интервал между ее исследованиями сокращают до 30–60 мин.

Скорость секреции инсулина при инсулиноме не угнетается снижением уровня глюкозы в крови. У находящихся в условиях голодания больных инсулиномой гипогликемия развивается в связи с тем, что количество глюкозы в крови натошак зависит от интенсивности гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, а избыточная инсулиносекреция блокирует продукцию глюкозы. Концентрация С-пептида резко повышена.

Вторым этапом в диагностике инсулиномы является топическая диагностика опухоли. Наиболее информативны в диагностике инсулиномы эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) и забор крови из печеночных вен после внутриартериальной стимуляции поджелудочной железы кальцием.

Определенные трудности в диагностике инсулиномы могут возникнуть у пациентов, применяющих препараты инсулина или сульфаниламочевины. Для доказательства экзогенного введения инсулина необходим анализ крови: при экзогенном введении инсулина в крови обнаружатся антитела к инсулину, низкий уровень С-пептида при высоком уровне общего иммунореактивного инсулина (ИРИ). С целью исключения гипогликемии, вызванной приемом препаратов сульфаниламочевины, целесообразным будет определение содержания сульфаниламочевины в моче.

Лечение хирургическое: энуклеация опухоли, дистальная резекция поджелудочной железы. Консервативная терапия проводится в случае нерезектабельной опухоли и ее метастазов, а также при отказе пациента от оперативного лечения и включает в себя: аналоги соматостатина, стрептозотоцин, 5-Фторурацил, Эпирубицин, интерферон альфа, диазоксид, глюкокортикоиды.

Гиперплазия бета-клеток у новорожденных и грудных детей

Инсулиному следует дифференцировать с гиперплазией или увеличением количества островков поджелудочной железы. В норме объем эндокринной части составляет 1–2% у взрослых и 10% у новорожденных. У детей раннего возраста гиперплазия островков встречается при незидиобластозе, фетальном эритробластозе, синдроме Беквита–Видемана, а также у детей, родившихся от матерей с СД.

Незидиобластоз

Врожденная дисплазия эндокринных клеток (микроаденоматоз). Из незидиобластов, которые внутриутробно формируются из эпителия панкреатических протоков, образуются островки Лангерганса. Этот процесс начинается с 10–19 недели внутриутробного развития и заканчивается на 1–2 году жизни ребенка. В некоторых случаях формирование эндокринных клеток может ускоряться или образуются дополнительные клетки в ацинарной ткани

поджелудочной железы. Подобные нарушения, которые имеют транзиторный характер, часто встречаются в нормально развивающейся ткани поджелудочной железы. Считается, что до двух лет незидиобластоз является вариантом нормы, у детей старше двух лет представляет патологию. Клетки, формирующие очаг незидиобластоза, дают положительную реакцию на инсулин, глюкагон, соматостатин и панкреатический полипептид. Однако пропорция бета-клеток значительно выше, чем в норме. Дисплазия эндокринной части поджелудочной железы сочетается с множественной эндокринной неоплазией типа 1.

Аутосомно-рецессивная гиперинсулинемическая гипогликемия

Семейное заболевание, которое является следствием мутации генов, ответственных за синтез белка SUR-1 и Kir 6.2, которые находятся на хромосоме 11 p151. Изоформа белка SUR-1, обозначаемая как SUR-2, участвует в функции калиевых каналов, локализованных внепанкреатически. Любое нарушение, приводящее к потере функции SUR-1 или Kir 6.2, способствует нерегулярному закрытию АТФ-чувствительных калиевых каналов, дполяризации мембран бета-клетки, увеличению выхода кальция и повышению высокого уровня базальной его концентрации в цитозоле и нерегулируемой секреции инсулина.

Аутоиммунный гипогликемический синдром

Аутоантитела, направленные против инсулина или его рецепторов, могут провоцировать гипогликемию. У здоровых людей в крови постоянно образуются антитела к инсулину, но выявляются лишь у 1–8%. Аутоантитела, которые связывают инсулин, могут подвергаться несвоевременной диссоциации, обычно в течение короткого периода сразу после приема пищи, и резко повышают концентрацию свободного инсулина в сыворотке, вызывая гипогликемию в поздний постпрандиальный период. Диагноз аутоиммунной гипогликемии ставится на основании наличия высокого титра антител к инсулину, высоких концентраций инсулина и отсутствия снижения уровня С-пептида на фоне гипогликемии. Эти антитела связывают рецепторы и имитируют действие инсулина путем повышения утилизации глюкозы из крови. Чаще антитела к рецепторам инсулина встречаются у женщин и сочетаются с аутоиммунными заболеваниями. Приступы гипогликемии, как правило, развиваются натошак.

Гипогликемия при нормальном уровне инсулина

Внепанкреатические опухоли

С гипогликемией могут быть связаны разные мезенхимальные опухоли (мезотелиома, фибросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома и гемангиоперицитомы) и органоспецифические карциномы (печеночная, адренокортикальная, мочеполовой системы и молочной железы). Гипогликемия может сопутствовать феохромоцитоме, карциноиду и злокачественным заболеваниям крови (лейкемии, лимфоме и миеломе). Механизм ее варьирует в соответствии с типом опухоли, но во многих случаях гипогликемия связана с нарушением питания, обусловленным опухолью, и потерей веса вследствие жирового, мышечного и тканевого истощения, которое нарушает глюконеогенез в печени. В некоторых случаях утилизация глюкозы исключительно большими опухолями может привести к гипогликемии. Опухоли могут также секретировать гипогликемические факторы, такие как инсулиноподобные факторы роста. Путем связывания с инсулиновыми рецепторами печени инсулиноподобный фактор-2 тормозит продукцию глюкозы печенью и способствует гипогликемии.

Диагностика и дифференциальная диагностика гипогликемии

При подозрении на гипогликемию следует срочно определить концентрацию глюкозы в крови или в плазме и начать лечение. При сборе анамнеза заболевания нужно выяснить, в каких условиях она возникает. Для установления диагноза необходимо найти связь между появлением симптомов и аномально низким уровнем глюкозы в плазме, а также показать, что при повышении этого уровня симптомы исчезают.

Если обнаруживается аномально низкий уровень глюкозы, сразу же начинают вводить глюкозу. Быстрое смягчение симптомов со стороны ЦНС при повышении уровня глюкозы в крови подтверждает диагноз гипогликемии натошак или лекарственной гипогликемии.

У больных с инсулиносекретирующими опухолями поджелудочной железы (инсулиномы, островковоклеточные карциномы) повышенному уровню инсулина обычно сопутствуют повышенные уровни проинсулина и С-пептида. У больных, получающих препараты сульфанилмочевины, тоже следует ожидать повышения уровня С-пептида, но в этом случае в крови должны присутствовать значительные количества препарата.

У пациентов с инсулиномой при обращении к врачу симптомы гипогликемии часто отсутствуют. Обращаться в медицинские учреждения их заставляют приступы внезапного помутнения или потери сознания, которыми они страдали на протяжении ряда лет и которые участились в последнее время. Характерной особенностью таких приступов является то, что они возникают между приемами пищи или после ночного голодания; иногда провоцируются физической нагрузкой. Приступы могут проходить самопроизвольно, чаще они быстро исчезают после приема сладких продуктов.

При обследовании таких больных можно обнаружить несоответственно высокий исходный уровень инсулина в плазме на фоне гипогликемии. Эта находка служит веским аргументом в пользу инсулиносекретирующей опухоли, если удастся исключить тайное использование инсулина или препаратов СМ. Обычно в тех случаях, когда гликемия падает до аномально низкого уровня, содержание инсулина в плазме снижается до нормального базального уровня, который все же оказывается слишком высоким для данных условий.

ГИПОГЛИКЕМИЯ И ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКАЯ КОМА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Классификация:

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от 3,0 до <3,9 ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы < 3,0 ммоль/л, с симптомами или без – клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия – гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

Основная причина: избыток инсулина в организме по отношению к поступлению углеводов извне (с пищей) или из эндогенных источников (продукция глюкозы печенью), а также при ускоренной утилизации углеводов (мышечная работа). Провоцирующие факторы:

• Непосредственно связанные с медикаментозной сахароснижающей терапией:

– передозировка инсулина, препаратов сульфанилмочевины или глинидов: ошибка больного, ошибка функции инсулиновой шприц-ручки, глюкометра, намеренная передозировка;

– изменение фармакокинетики инсулина или ПССП: смена препарата, почечная и печеночная недостаточность, высокий титр антител к инсулину, неправильная техника инъекций, лекарственные взаимодействия препаратов;

– повышение чувствительности к инсулину: длительная физическая нагрузка, ранний послеродовой период, надпочечниковая или гипофизарная недостаточность.

• Питание: пропуск или недостаточное количество ХЕ, алкоголь, ограничение питания для снижения массы тела (без уменьшения дозы сахароснижающих препаратов); замедление опорожнения желудка (при автономной нейропатии), рвота, синдром мальабсорбции.

• Беременность (первый триместр) и кормление грудью.

Клиническая картина

• Вегетативные симптомы: сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, сильный голод, беспокойство, тревога, агрессивность.

• Нейрогликопенические симптомы: слабость, нарушение концентрации, головная боль, головокружение, сонливость, парестезии, нарушения зрения, растерянность, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома; судороги.

Глюкоза плазмы < 3,0 ммоль/л (при коме – как правило, < 2,2 ммоль/л)

ЛЕЧЕНИЕ

Легкая гипогликемия (не требующая помощи другого лица)

Прием 1-2 ХЕ быстро усваиваемых углеводов: сахар (2-4 куска по 5г, лучше растворить), мед или варенье (1–1,5 столовых ложки), 100–200 мл фруктового сока, 100–200 мл лимонада на сахаре, или 4-5 больших таблеток глюкозы (по 3–4 г). Если через 15 минут гипогликемия не купируется, повторить лечение. Если гипогликемия вызвана пролонгированным инсулином, особенно в ночное время, то дополнительно съесть 1-2 ХЕ медленно усваиваемых углеводов (хлеб, каша).

Тяжелая гипогликемия (потребовавшая помощи другого лица, с потерей сознания или без нее)

- Пациента уложить на бок, освободить полость рта от остатков пищи. При потере сознания нельзя вливать в полость рта сладкие растворы (опасность асфиксии!).
- В/вструйно ввести 40–100 мл 40 % раствора глюкозы, до полного восстановления сознания
- Альтернатива – 1 мг (маленьким детям 0,5 мг) глюкагона п/к или в/м (вводится родственником больного)
- Если сознание не восстанавливается после в/в введения 100 мл 40 % раствора глюкозы – начать в/в капельное введение 5–10 % раствора глюкозы и госпитализировать.
- Если причиной является передозировка ПССП с большой продолжительностью действия, в/в капельное введение 5–10 % раствора глюкозы продолжать до нормализации гликемии и полного выведения препарата из организма.

Синдром хронической гипергликемии – сахарный диабет

Цель занятия: научить студентов методам диагностики, лечения и профилактики СД.

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

- классификацию, этиологию и патогенез заболевания;
- методы диагностики СД в поликлинических условиях;
- показания для госпитализации больных;
- дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
- принципы первичной и вторичной профилактики СД.

КЛАССИФИКАЦИЯ СД (ВОЗ, 1999, с дополнениями)

СД 1 типа • Иммуноопосредованный • Идиопатический	Деструкция β-клеток поджелудочной железы, обычно приводящая к абсолютной инсулиновой недостаточности
СД 2 типа	<ul style="list-style-type: none"> • с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	<ul style="list-style-type: none"> • Генетические дефекты функции β-клеток • Генетические дефекты действия инсулина • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы • Эндокринопатии • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами • Инфекции • Необычные формы иммунологически опосредованного СД • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД
Гестационный СД	Возникает во время беременности*

* Кроме манифестного СД

Блок информации по теме

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции, действия инсулина или обоих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

Другие специфические типы СД:

<ul style="list-style-type: none"> • Генетические дефекты функции β-клеток – MODY-1 – MODY-2 – MODY-3 – Очень редкие формы MODY 		<ul style="list-style-type: none"> – Транзиторный неонатальный СД* – Перманентный неонатальный СД* – Мутация митохондриальной ДНК – Другие 			
<ul style="list-style-type: none"> • Генетические дефекты действия инсулина – Инсулинорезистентность типа А – Лепречаунизм 		<ul style="list-style-type: none"> – Синдром Рабсона – Менденхолла – Липоатрофический СД – Другие 			
<ul style="list-style-type: none"> • Заболевания экзокринной части поджелудочной железы – Панкреатит – Травма/ панкреатэктомия – Опухоли – Муковисцидоз 		<ul style="list-style-type: none"> – Гемохроматоз – Фиброкалькулезная панкреатопатия – Другие 			
<ul style="list-style-type: none"> • Эндокринопатии – Акромегалия – Синдром Кушинга – Глюкагонома – Феохромоцитома 		<ul style="list-style-type: none"> – Гипертиреоз – Соматостатинома – Альдостерома – Другие 			
<ul style="list-style-type: none"> • СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами – Никотиновая кислота – Глюкокортикоиды – Тиреоидные гормоны – α-адреномиметики – β-адреномиметики – β-адреноблокаторы – Тиазиды 				<ul style="list-style-type: none"> – Диазоксид – Дилантин – Пентамидин – Вакор – α-интерферон – Другие (в т.ч. лечение ВИЧ, посттрансплантационный СД) 	
<ul style="list-style-type: none"> • Инфекции: – Врожденная краснуха – Цитомегаловирус – Другие 					
<ul style="list-style-type: none"> • Необычные формы иммунологически опосредованного СД – Антитела к инсулину – Антитела к рецепторам инсулина – «Stiff-man» –синдром (синдром «ригидного человека») 				<ul style="list-style-type: none"> – Аутоиммунный полигландулярный синдром I и II типа – ПРХ-синдром – Другие 	
<ul style="list-style-type: none"> • Другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с СД – Синдром Дауна – Атаксия Фридрейха – Хорея Гентингтона – Синдром Клайнфельтера – Синдром Лоренса-Муна-Бидля – Миотоническая дистрофия 				<ul style="list-style-type: none"> – Порфирия – Синдром Прадера-Вилли – Синдром Тернера – Синдром Вольфрама – Другие 	

* Диагноз неонатального СД обычно ставится в возрасте до 6 мес.

Пояснения к диагностической таблице:

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л ¹	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма ²
НОРМА		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ	< 5,6 < 7,8	< 6,1 < 7,8
Сахарный диабет³		
Натощак или Через 2 часа после ПГТТ или Случайное определение ⁴	≥ 6,1 ≥ 11,1 ≥ 11,1	≥ 7,0 ≥ 11,1 ≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и Через 2 часа после ПГТТ	< 6,1 ≥ 7,8 < 11,1	< 7,0 ≥ 7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	≥ 5,6 < 6,1 < 7,8	≥ 6,1 < 7,0 < 7,8
Норма у беременных		
Натощак и Через 1 час после ПГТТ и Через 2 часа после ПГТТ		< 5,1 < 10,0 < 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или Через 1 час после ПГТТ или Через 2 часа после ПГТТ		≥ 5,1 < 7,0 ≥ 10,0 ≥ 8,5 < 11,1

1. Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии.
2. Возможно использование сыворотки.
3. Диагноз СД всегда следует подтверждать повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией с очевидными симптомами. Диагноз гестационного СД может быть поставлен на основании однократного определения гликемии.
4. При наличии классических симптомов гипергликемии.

Натощак – означает уровень глюкозы крови утром после предварительного голодания в течение не менее 8 часов и не более 14 часов.

Случайное – означает уровень глюкозы крови в любое время суток вне зависимости от времени приема пищи.

ПГТТ–пероральный глюкозотолерантный тест. Проводится в случае сомнительных значений гликемии для уточнения диагноза. Правила проведения: ПГТТ следует проводить утром на фоне не менее чем 3-дневного неограниченного питания (более 150 г углеводов в сутки) и обычной физической активности. Тесту должно предшествовать ночное голодание в течение 8–14 часов (можно пить воду). Последний вечерний прием пищи должен содержать 30–50 г углеводов. После забора крови натощак испытуемый должен не более чем за 5 мин выпить 75 г безводной глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенных в 250–300 мл воды. Для детей нагрузка составляет 1,75 г безводной глюкозы (или 1,925 г моногидрата глюкозы) на кг массы тела, но не более 75 г (82,5 г). В процессе теста не разрешается курение. Через 2 часа осуществляется повторный забор крови. 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 (флуорид натрия).

ПГТТ не проводится:

- на фоне острого заболевания
- на фоне кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды, бета-адреноблокаторы).

В качестве диагностического критерия СД выбран уровень $HbA1c \geq 6,5$ % (гликированный гемоглобин).

Ограничения в использовании $HbA1c$:

-При стремительном развитии СД, например, в случаях СД 1 типа у детей, уровень $HbA1c$ может не быть значимо повышенным, несмотря на наличие классических симптомов СД.

-Лабораторная и индивидуальная вариабельность, в связи с чем решения об изменении терапии должны проводиться с учетом других данных оценки гликемического контроля.

-Ситуации, которые влияют на обмен эритроцитов (анемии различного генеза, гемоглобинопатии, недавнее переливание крови, использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, терминальная почечная недостаточность, беременность). В этом случае возможно определение уровня фруктозамина, который оценивает уровень глюкозы плазмы за 3 недели, но его диагностические и целевые значения не разработаны.

Для дифференциальной диагностики видов СД может быть проведено определение базального и стимулированного уровня С-пептида, аутоантител к инсулину (IAA), глютаматдекарбоксилазе (GAD), тирозинфосфатазе (IA-2 и IA-2 β), поверхностным антигенам (ICA), транспортеру цинка (ZnT-8), выполнено молекулярно-генетическое исследование.

СД 1 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное деструкцией β -клеток поджелудочной железы, обычно приводящей к абсолютной инсулиновой недостаточности.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) – это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной в беременность, но не соответствующей критериям манифестного СД.

Диагностика нарушения углеводного обмена во время беременности проводится в 2 этапа:

1. При первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке с 6-7 недели до 24 недель определение глюкозы венозной плазмы натощак.
2. При подозрении на манифестный СД определение гликемии в любое время дня независимо от приема пищи или $HbA1c$.
3. Всем женщинам, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24 и 28 неделями ПГТТ с 75 г глюкозы (тест может быть проведен вплоть до 32 недели беременности).

СД 2 типа – нарушение углеводного обмена, вызванное преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью или преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее.

Основные принципы лечения СД 2 типа:

- Питание
- Физическая активность
- Сахароснижающие препараты
- Самоконтроль гликемии
- Обучение принципам управления заболеванием
- Хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при морбидном ожирении

Острые осложнения сахарного диабета

Цель занятия: изучить этиологию, патогенез, клинические проявления, методы лечения коматозных состояний при сахарном диабете.

Задачи: изучить основные причины коматозных состояний при СД, патогенез коматозных состояний, клинические и лабораторно-функциональные признаки коматозных состояний, методы лечения.

Блок информации по теме

ДИАБЕТИЧЕСКИЙ КЕТОАЦИДОЗ (ДКА, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КЕТОАЦИДОТИЧЕСКАЯ КОМА)

ДКА – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД, с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы > 13 ммоль/л* у взрослых и > 11 ммоль/л у детей), гиперкетонемией (> 5 ммоль/л), кетонурией ($\geq ++$), метаболическим ацидозом ($\text{pH} < 7,3$, уровень бикарбоната < 15 ммоль/л) и различной степенью нарушения сознания или без нее.

В редких случаях возможно развитие эугликемического кетоацидоза (на фоне злоупотребления алкоголем, приема ИНГЛТ-2). Основная причина: абсолютная или выраженная относительная инсулиновая недостаточность.

Провоцирующие факторы:

- интеркуррентные заболевания, операции и травмы;
- пропуск или отмена инсулина больными, ошибки в технике инъекций, неисправность средств для введения инсулина;
- недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение больными правил самостоятельного повышения дозы инсулина;

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 25000 – инфекция
Общий анализ мочи	Глюкозурия, кетонурия, протеинурия (непостоянно)
Биохимический анализ крови	Гипергликемия, гиперкетонемия Повышение креатинина (непостоянно; чаще указывает на транзиторную «преренальную» почечную недостаточность, вызванную гиповолемией) Транзиторное повышение трансаминаз и креатинфосфокиназы (протеолиз) Na ⁺ чаще нормальный, реже снижен или повышен K ⁺ чаще нормальный, реже снижен, при ХБП С3-5 и «преренальной» (гиповолемической) почечной недостаточности может быть повышен
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз

Классификация ДКА по степени тяжести

Показатели	Степень тяжести ДКА		
	легкая	умеренная	тяжелая
Глюкоза плазмы, ммоль/л	> 13	> 13	> 13
Калий плазмы до начала лечения, ммоль/л	> 3.5	> 3.5	< 3.5
pH артериальной крови ¹	7.25 - 7.3	7.0 - 7.24	< 7.0
Бикарбонат плазмы, ммоль/л	15 – 18	10 – < 15	< 10
Кетоновые тела в моче	++	++	+++
Кетоновые тела сыворотки	↑↑	↑↑	↑↑↑
Эффективная осмолярность плазмы ²	Вариабельна	Вариабельна	Вариабельна
Анионная разница, ммоль/л ³	10 - 12	> 12	> 12
САД, мм рт. ст.	> 90	> 90	< 90
ЧСС	60 - 100	60 - 100	< 60 или > 100
Нарушение сознания	Нет	Нет или сонливость	Сопор или кома

¹Если pH определяется в капиллярной или венозной крови, следует учесть, что он на 0.05 – 0.1 ниже, чем в артериальной.

²Осмолярность плазмы = 2 (Na⁺, ммоль/л + K⁺, ммоль/л) + глюкоза, ммоль/л (норма 285-295 мосмоль/л).

³Анионная разница = (Na⁺) – (Cl⁻ + HCO₃⁻) (ммоль/л).

- манифестация СД, особенно 1 типа;
- хроническая терапия стероидами, атипичными нейролептиками, некоторыми таргетными противоопухолевыми препаратами;
- беременность.

Клиническая картина

Полиурия, жажда, признаки дегидратации и гиповолемии (снижение АД, возможна олиго- и анурия), слабость, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запах ацетона в выдыхаемом

воздухе, головная боль, одышка, в терминальном состоянии дыхание Куссмауля, нарушения сознания – от сонливости до комы. Часто – абдоминальный синдром (ложный «острый живот», диабетический псевдоперитонит) – боли в животе, рвота, напряжение и болезненность брюшной стенки, парез перистальтики или диарея.

Лечение

Основные компоненты:

- устранение инсулиновой недостаточности.
- борьба с дегидратацией и гиповолемией.
- восстановление электролитного баланса и КЩС
- выявление и лечение сопутствующих заболеваний и состояний (спровоцировавших ДКА).

На догоспитальном этапе или в приемном отделении:

1. Экспресс-анализ гликемии и анализ любой порции мочи на кетоновые тела;
2. 0,9 % раствор NaCl в/в капельно со скоростью 1 л/ч.

В реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии (лечение ДКА легкой степени проводится в эндокринологическом/терапевтическом отделении):

Лабораторный мониторинг:

- Экспресс-анализ гликемии – ежечасно до снижения уровня глюкозы плазмы (ГП) до 13 ммоль/л, затем, при условии стабильности, 1 раз в 3 часа.
- Анализ мочи или плазмы на кетоновые тела – 2 раза в сутки в первые 2 суток, затем 1 раз в сутки.
- Общий анализ крови и мочи: исходно, затем 1 раз в 2 суток.
- Na⁺, K⁺ плазмы: минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 часа до разрешения ДКА.
- Расчет эффективной осмолярности.
- Биохимический анализ крови: мочевины, креатинина, хлориды, бикарбонат, лактат –исходно, затем 1 раз в 3 суток.
- Газоанализ и рН (можно венозной крови): 1–2 раза в сутки до нормализации КЩС.

Инструментальные исследования и мероприятия:

–катетеризация центральной вены.

–почасовой контроль диуреза; контроль ЦВД (или другой метод оценки волемии), АД, пульса и t° тела каждые 2 часа; ЭКГ не реже 1 раза в сутки или ЭКГ-мониторинг; пульсоксиметрия.

–поиск возможного очага инфекции по общим стандартам.

Инсулиноterapia – режим малых доз (лучшее управление гликемией и меньший риск гипогликемии и гипокалиемии, чем в режиме больших доз)

Внутривенная инсулиноterapia:

1. Начальная доза ИКД (ИУКД): 0,1 -0,15 ЕД/кг реальной массы тела в/в болюсно. Необходимую дозу набирают в инсулиновый шприц, добирают 0,9 % раствором NaCl до 1 мл и вводят очень медленно (2–3 мин). Если болюсная доза инсулина не вводится, то начальная скорость непрерывной инфузии должна составлять 0,1 -0,15 ЕД/кг/ч.

2. В последующие часы: ИКД (ИУКД) по 0,1 ЕД/кг/ч в одном из вариантов:

- Вариант 1 (через инфузomat): непрерывная инфузия 0,1ЕД/кг/ч. Приготовление инфузионной смеси: 50 ЕД ИКД (ИУКД) + 2 мл 20 % раствора альбумина или 1 мл крови пациента (для предотвращения сорбции инсулина в системе, которая составляет 10–50 % дозы); объем доводят до 50 мл 0,9 % раствором NaCl.

- Вариант 2 (в отсутствие инфузomата): раствор с концентрацией ИКД (ИУКД) 1 ЕД/мл или 1 ЕД/10 мл 0,9 % раствора NaCl в/в капельно (+ 4 мл 20 % раствора альбумина/100 мл раствора для предотвращения сорбции инсулина).

Недостатки: коррекция доз ИКД (ИУКД) по числу капель или мл смеси требует постоянного присутствия персонала и тщательного подсчета; трудно титровать малые дозы.

• Вариант 3 (более удобен в отсутствие инфузома): ИКД (ИУКД) в/в болюсно (медленно) 1 раз/час шприцем в инъекционный порт инфузионной системы. Длительность фармакодинамического эффекта ИКД (ИУКД) при этом – до 60 мин. Преимущества: нет сорбции инсулина (добавлять альбумин или кровь в раствор не нужно), точный учет и коррекция введенной дозы, меньшая занятость персонала, чем в варианте 2.

В/м инсулинотерапия проводится при невозможности в/в доступа: нагрузочная доза ИКД (ИУКД) – 0,2 ЕД/кг, затем в/м по 5–10 ЕД/ч. Недостатки: при нарушении микроциркуляции (коллапс, кома) ИКД (ИУКД) хуже всасывается; малая длина иглы инсулинового шприца затрудняет в/м инъекцию; 24 в/м инъекции в сутки дискомфортны для больного. Если через 2 часа посленачала в/м терапии гликемия не снижается, переходят на в/в введение.

Динамика ГП	Коррекция дозы инсулина
Если в первые 2-3 часа ГП не снижается минимум на 3 ммоль от исходной	<ul style="list-style-type: none"> • Удвоить следующую дозу ИКД (ИУКД) • Проверить адекватность гидратации
Если ГП снижается на 3–4 ммоль/л/ч	<ul style="list-style-type: none"> • Продолжать в той же дозе
Если скорость снижения ГП >4, но ≤ 5 ммоль/л/ч	<ul style="list-style-type: none"> • Следующую дозу ИКД (ИУКД) уменьшить вдвое
При снижении ГП до 13-14 ммоль/л	
Если скорость снижения ГП >5 ммоль/л/ч	<ul style="list-style-type: none"> • Следующую дозу ИКД (ИУКД) пропустить • Продолжать ежечасное определение ГП

При легкой форме ДКА в отсутствие нарушений гемодинамики и сознания и при возможности оставления больного в обычном отделении в некоторых случаях допустимо п/к введение инсулина по принципу базально-болюсной терапии, с введением инсулина продленного действия 1 или 2 раза в сутки и ИКД (ИУКД) не реже 1 раза в 4 часа

Скорость снижения ГП – оптимально 3 ммоль/л/ч и не более 4 ммоль/л/ч (опасность обратного осмотического градиента между внутри- и внеклеточным пространством и отека мозга); в первые сутки следует не снижать уровень ГП менее 13–15 ммоль/л.

Перевод на п/к инсулинотерапию: при улучшении состояния, стабильной гемодинамике, уровне ГП ≤ 12 ммоль/л и рН > 7,3 переходят на п/к введение ИКД (ИУКД) каждые 4–6 ч в сочетании с инсулином продленного действия. Если ДКА развился на фоне приема ИНГЛТ-2, их дальнейшее применение противопоказано

Регидратация

Растворы:

- 0,9 % раствор NaCl (при уровне скорректированного Na^+ плазмы* < 145 ммоль/л)
- При уровне ГП ≤ 13 ммоль/л: 5–10 % раствор глюкозы (+ 3–4 ЕД ИКД (ИУКД) на каждые 20 г глюкозы).
- Коллоидные плазмозаменители (при гиповолемии – систолическое АД ниже 80 мм рт. ст.)
- Преимущества других кристаллоидных растворов (Рингера, Рингера-Локка, Хартманна) перед 0,9% раствором NaCl при лечении ДКА не доказаны

Скорость регидратации

Суммарный дефицит воды в организме при ДКА: 5–10% массы тела, или 50-100 мл/кг реальной массы тела. Этот объем жидкости следует возместить за 24-48 ч. В 1-е сутки следует восполнить не менее половины дефицита жидкости. Начальная скорость регидратации с помощью 0.9% раствора NaCl: в 1-й час -1-1.5 л, или 15 –20 мл/кг массы тела. Дальнейшая скорость регидратации корректируется в зависимости от клинических признаков дегидратации, АД, почасового диуреза и ЦВД: при ЦВД < 4 см водн. ст. вводится 1 л жидкости в час, при ЦВД 5-12 см водн. ст. –0.5 л/ч, выше 12 см водн. ст. –250–300 мл/ч. Возможно применение режима более медленной регидратации: 2 л в первые 4 часа, еще 2 л в следующие 8 часов, в дальнейшем – по 1 л за каждые 8 часов. Если регидратацию при ДКА начинают с 0,45% раствора NaCl (при гипернатриемии >145 ммоль/л), то скорость инфузии меньше, около 4–14 мл/кг в час.

В/в инфузию калия начинают одновременно с введением инсулина со следующей скоростью

Уровень K ⁺ в плазме, ммоль/л	Скорость введения KCl
Неизвестен	Начать не позднее, чем через 2 часа после начала инсулинотерапии, под контролем ЭКГ и диуреза, со скоростью 1,5 г в час
< 3	Уменьшить скорость или остановить введение инсулина и вводить 2,5 – 3 г в час
3 – 3,9	2 г в час
4 – 4,9	1,5 г в час
5 – 5,5	1 г в час
> 5,5	Препараты калия не вводить

Инфузию калия, требующую высокой скорости введения, следует осуществлять в центральную вену.

Коррекция метаболического ацидоза

Этиологическое лечение метаболического ацидоза при ДКА – инсулин.

Показания к введению бикарбоната натрия: pH крови $\leq 6,9$ или уровень стандартного бикарбоната < 5 ммоль/л. Вводится 4 г бикарбоната натрия (200 мл 2 % раствора в/в медленно за 1 ч), максимальная доза - не более 8 г бикарбоната (400 мл 2 % раствора за 2 ч).

Без определения pH/КЩС введение бикарбоната противопоказано!

Критерии разрешения ДКА: уровень ГП < 11 ммоль/л и как минимум два из трех показателей КЩС: бикарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозный pH $\geq 7,3$, анионная разница ≤ 12 ммоль/л.

Небольшая кетонурия может некоторое время сохраняться.

Питание

После полного восстановления сознания, способности глотать, в отсутствие тошноты и рвоты – дробное щадящее питание с достаточным количеством углеводов и умеренным количеством белка (каши, картофельное пюре, хлеб, бульон, омлет, фрикадельки из нежирного мяса, разведенные соки без добавления сахара), с дополнительным п/к введением ИКД (ИУКД) по 1-2 ЕД на 1 ХЕ. Через 1-2 суток от начала приема пищи, в отсутствие острой патологии ЖКТ, – переход на обычное питание.

Частая сопутствующая терапия

- Антибиотики широкого спектра действия (высокая вероятность инфекций как причины ДКА).
- Введение низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе при отсутствии противопоказаний (высокая вероятность тромбозов на фоне дегидратации)

ГИПЕРОСМОЛЯРНОЕ ГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ (ГГС)

ГГС – острая декомпенсация СД с резко выраженной гипергликемией (как правило, уровень глюкозы плазмы > 35 ммоль/л), высокой осмолярностью плазмы и резко выраженной дегидратацией при отсутствии кетоза и ацидоза.

Основная причина: выраженная относительная инсулиновая недостаточность + резкая дегидратация.

Провоцирующие факторы: рвота, диарея, лихорадка, другие острые заболевания (инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, массивные кровотечения, обширные ожоги, почечная недостаточность, диализ, операции, травмы, тепловой и солнечный удар, применение диуретиков,

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Общий клинический анализ крови	Лейкоцитоз: < 15000 – стрессовый, > 25000 – инфекция
Общий анализ мочи	Массивная глюкозурия, протеинурия (непостоянно); кетонурии нет
Биохимический анализ крови	Крайне высокая гипергликемия, гиперкетонемии нет Высокая осмолярность плазмы: > 320 мосмоль/л ¹ Повышение креатинина (непостоянно; чаще всего указывает на транзиторную почечную недостаточность, вызванную гиповолемией) Уровень скорректированного Na ⁺ повышен ² Уровень K ⁺ нормальный, реже снижен, при ХБП С3-5 и «преренальной» (гиповолемической) почечной недостаточности может быть повышен
КЩС	Ацидоза нет: pH > 7,3, бикарбонат > 15 ммоль/л, анионная разница < 12 ммоль/л

¹ Осмолярность плазмы = 2 (Na⁺, ммоль/л + K⁺, ммоль/л) + глюкоза, ммоль/л (норма 285-295 мосмоль/л).

² Скорректированный Na⁺ = измеренный Na⁺ + 1,6 (глюкоза ммоль/л – 5,5) / 5,5

сопутствующий несахарный диабет; запрещение достаточного потребления жидкости при жажде; пожилой возраст; прием глюкокортикоидов, половых гормонов, аналогов соматостатина, эндокринопатии (акромегалия, тиреотоксикоз, болезнь Кушинга).

Клиническая картина:

выраженная полиурия (впоследствии часто олиго- и анурия), выраженная жажда (у пожилых может отсутствовать), слабость, головные боли; выраженные симптомы дегидратации и гиповолемии: сниженный тургор кожи, мягкость глазных яблок при пальпации, тахикардия, позднее – артериальная гипотензия, затем нарастание недостаточности кровообращения, вплоть до коллапса и гиповолемического шока; сонливость, сопор и кома. Запаха ацетона и дыхания Куссмауля нет. Особенность клиники ГГС – полиморфная неврологическая симптоматика (судороги, дизартрия, двусторонний спонтанный нистагм, гипер-или гипотонус мышц, парезы и параличи; гемианопсия, вестибулярные нарушения), которая не укладывается в какой-либо четкий синдром, изменчива и исчезает при нормализации осмолярности.

Крайне важен дифференциальный диагноз с отеком мозга во избежание **ОШИБОЧНОГО** назначения мочегонных **ВМЕСТО РЕГИДРАТАЦИИ**.

ЛЕЧЕНИЕ

- восстановление электролитного баланса
- выявление и лечение заболеваний, спровоцировавших ГГС

На догоспитальном этапе или в приемном отделении:

1. Экспресс-анализ ГП и любой порции мочи на кетоновые тела;
2. 0,9 % раствор NaCl в/в капельно со скоростью 1 л/ч.

В реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии:

Лабораторный мониторинг

Как при ДКА, со следующими особенностями:

1. Расчет скорректированного Na⁺ (для выбора раствора для инфузии).
2. Определение уровня лактата (частое сочетанное наличие лактатацидоза).
3. Коагулограмма (минимум – протромбиновое время).

Инструментальные исследования

Как при ДКА. Если после явного снижения гиперосмолярности неврологические симптомы не уменьшаются, показана компьютерная томография головного мозга.

Регидратация

Как при ДКА, со следующими особенностями:

- в первый час – 1 л 0,9 % раствора NaCl, затем – в зависимости от уровня Na⁺:

♣-при скорректированном $\text{Na}^+ > 165$ ммоль/л: солевые растворы противопоказаны, регидратацию начинают с 2,5 % раствора глюкозы;

♣-при скорректированном $\text{Na}^+ 145-165$ ммоль/л: регидратацию проводят 0,45 % (гипотоническим) раствором NaCl ;

♣-при снижении скорректированного Na^+ до < 145 ммоль/л переходят на 0,9 % раствор NaCl .

• При гиповолемическом шоке ($\text{АД} < 80/50$ мм рт. ст.) в начале в/в очень быстро вводят 1 л 0,9 % раствора NaCl или коллоидные растворы. Скорость регидратации: 1-й час – 1–1,5 л жидкости, 2-й и 3-й час – по 0,5–1 л, затем по 0,25–0,5 л (под контролем ЦВД; объем вводимой за час жидкости не должен превышать часового диуреза более, чем на 0,5–1 л).

Особенности инсулинотерапии:

• С учетом высокой чувствительности к инсулину при ГГС, в начале инфузионной терапии инсулин не вводят или вводят в очень малых дозах – 0,5–2 ЕД/ч, максимум 4 ед/ч в/в.

• Если через 4–5 ч от начала инфузии, после частичной регидратации и снижения уровня Na^+ сохраняется выраженная гипергликемия, переходят на режим дозирования инсулина, рекомендованный для лечения ДКА

Если одновременно с началом регидратации 0,45 % (гипотоническим) раствором NaCl ошибочно вводятся более высокие дозы ИКД (ИУКД) (≥ 6 ЕД/ч), возможно быстрое снижение осмолярности плазмы с развитием отека легких и мозга. Уровень ГП не следует снижать быстрее, чем на 4 ммоль/л/ч, осмолярность плазмы – не более, чем на 3–5 мосмоль/л/ч, а уровень натрия – не более, чем на 10 ммоль/л в сутки. Восстановление дефицита калия проводится по тем же принципам, что при ДКА.

Частая сопутствующая терапия - как при ДКА.

МОЛОЧНОКИСЛЫЙ АЦИДОЗ (ЛАКТАТАЦИДОЗ)

Лактатацидоз – метаболический ацидоз с большой анионной разницей (≥ 10 ммоль/л) и уровнем молочной кислоты в крови > 4 ммоль/л (по некоторым определениям > 2 ммоль/л)

Основная причина – повышенное образование и снижение утилизации лактата и гипоксия

Провоцирующие факторы:

• Прием бигуанидов, выраженная декомпенсация СД, любой ацидоз, включая ДКА.

• Почечная или печеночная недостаточность.

• Злоупотребление алкоголем.

• В/в введение рентгеноконтрастных средств.

• Тканевая гипоксия (ХСН, кардиогенный шок, гиповолемический шок, облитерирующие заболевания периферических артерий, отравление СО; синдром сдавления, ожоги, травмы, обширные гнойно-некротические процессы в мягких тканях, тяжелые заболевания органов дыхания, анемии, острая мезентериальная ишемия, асфиксия).

• Острый стресс, выраженные поздние осложнения СД, старческий возраст, тяжелое общее состояние, запущенные стадии злокачественных новообразований.

• Передозировка нуклеозидных аналогов, β -адреномиметиков, кокаина, диэтилового эфира, пропофола, изониазида, стрихнина, сульфасалазина, вальпроевой кислоты, линезолида, парацетамола, салицилатов; отравление спиртами, гликолями; избыточное парентеральное введение фруктозы, ксилита или сорбита.

• Беременность.

Клиническая картина: миалгии, не купирующиеся анальгетиками, боли в сердце, не купирующиеся антиангинальными средствами, боли в животе, головные боли, тошнота, рвота, слабость, адинамия, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, впоследствии дыхание Куссмауля, нарушение сознания от сонливости до комы.

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Биохимический анализ крови	<p>Диагноз лактатацидоза подтвержден при концентрации лактата $>5,0$ ммоль/л и $pH <7,35$ и весьма вероятен при концентрации лактата $2,2-5$ ммоль/л в сочетании с pH артериальной крови $<7,25$. Кровь для определения лактата хранят на холоде не более 4 ч.</p> <p>Гликемия: любая, чаще гипергликемия</p> <p>Часто – повышение креатинина, гиперкалиемия</p>
КЩС	<p>Декомпенсированный метаболический ацидоз:</p> <p>$pH < 7,3$, уровень бикарбоната плазмы ≤ 18 ммоль/л, анионная разница $10-15$ ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию)</p>

ЛЕЧЕНИЕ

Основные компоненты (УУР В, УДД 2):

- Уменьшение образования лактата.
- Выведение из организма лактата и метформина.
- Борьба с шоком, гипоксией, ацидозом, электролитными нарушениями.
- Устранение провоцирующих факторов.

На догоспитальном этапе: в/в инфузия 0,9 % раствора NaCl.

В реанимационном отделении или отделении интенсивной терапии

Лабораторный и инструментальный мониторинг:

проводится, как при ДКА, с более частым мониторингом уровня лактата.

Терапевтические мероприятия

Уменьшение продукции лактата:

- ИКД (ИУКД) по 2–5 ЕД/ч в/в (техника в/в введения – см. раздел 8.1), 5 % раствор глюкозы по 100 – 125 мл в час (УДД 2, УУР С).
- Удаление избытка лактата и бигуанидов (если применялись) (единственное эффективное мероприятие для выведения метформина – гемодиализ с безлактатным буфером) (УУР В, УДД 2).
- При острой передозировке метформина – активированный уголь или другой сорбент внутрь.

Восстановление КЩС

- ИВЛ в режиме гипервентиляции для устранения избытка CO_2 (цель: pCO_2 25–30 мм рт. ст.).
- Введение бикарбоната натрия – только при $pH < 6,9$, крайне осторожно (опасность парадоксального усиления внутриклеточного ацидоза и продукции лактата), не более 100 мл 4 % раствора однократно, в/в медленно, с последующим увеличением вентиляции легких для выведения избытка CO_2 , образующегося при в/в введении бикарбоната (УДД 2, УУР С).

Борьба с шоком и гиповолемией

По общим принципам интенсивной терапии.

Поздние осложнения сахарного диабета. Формулировка диагноза при сахарном диабете. Определение степени тяжести заболевания; стадии компенсации и декомпенсации. Лечение сахарного диабета

Цели занятия: сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД.

Задачи занятия: 1) научиться выявлять ранние симптомы заболевания и определять критерии компенсации углеводного обмена

2) обучиться деонтологическим моментам в работе с пациентами, страдающими СД

3) освоить раннюю диагностику, скрининговые методики осложнений СД

Блок информации по теме**4.1 Поздние осложнения СД****ДИАБЕТИЧЕСКИЕ МИКРОАНГИОПАТИИ**

диабетическая ретинопатия

диабетическая нефропатия

ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Немодифицируемые	Модифицируемые
Длительность СД Генетические факторы	Гипергликемия (HbA1c) Артериальная гипертензия Дислипидемия

Обучение больных методам самоконтроля гликемии и артериального давления – обязательное условие профилактики и успешного лечения осложнений СД.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

ДР – 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.

Классификация ДР, принятая Общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов» в 2019 г. для применения в амбулаторной практике, выделяет три стадии заболевания. В специализированных диабетологических центрах и отделениях лазерной микрохирургии глаза, а также в научных и клинических исследованиях используется самая полная на сегодняшний день классификации **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991 (ETDRS)**.

Классификация диабетической ретинопатии

Стадии ДР	Характеристика изменений на глазном дне
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие интравитреальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги
Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интравитреальные микрососудистые аномалии (ИРМА), крупные ретинальные геморрагии
Пропролиферативная*	Неоваскуляризация диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, ретинальные, преретинальные и интравитреальные кровоизлияния (гемофтальм), образование фиброзной ткани в области кровоизлияний и по ходу неоваскуляризации

* Осложненные формы пролиферативной ДР: рубец радужки, вторичная неоваскулярная глаукома, гемофтальм, тракционный синдром и/или тракционная отслойка сетчатки.

При любой стадии ДР может развиваться **диабетический макулярный отек** - утолщение сетчатки, связанное с накоплением жидкости в межклеточном пространстве вследствие нарушения гематоретинального барьера и несоответствия между выходом жидкости и способности к ее реабсорбции клетками пигментного эпителия.

Требования к формулировке диагноза ДР: она должна строго соответствовать вышеуказанной классификации и отражать стадию ДР.

Например: «Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Диабетический макулярный отек». Иные формулировки диагноза («ангиопатия», «ангиоретинопатия», «фоновая ретинопатия», «ДР-0») недопустимы и затрудняют определение дальнейшей тактики лечения. Если признаки диабетической ретинопатии отсутствуют, следует так и указать: «диабетические изменения на глазном дне отсутствуют».

Скрининговое обследование должно включать исследование остроты зрения и обследование сетчатки, адекватное для классификации стадии ДР.

Тип СД	Осмотр офтальмолога
СД 1 типа, взрослые	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта, далее не реже 1 раза в год
СД 2 типа	При постановке диагноза, далее не реже 1 раза в год
Женщины с СД, планирующие беременность или беременные	При планировании беременности или в течение первого триместра, далее 1 раз в триместр и не позднее, чем через 1 год после родоразрешения

В случае выявления признаков ДР обследование следует проводить чаще, а при наличии препролиферативной и пролиферативной ДР и любой стадии ДМО необходимо срочно

направить пациента в специализированные центры к офтальмологу. Другие показания для направления пациентов в специализированные центры (к специалисту офтальмологу): жалобы на снижение остроты зрения, острота зрения ниже 0,5.

Пациенты, перенесшие ЛКС, должны быть направлены на повторное офтальмологическое обследование.

Офтальмологическое обследование пациентов с ДР и ДМО

Обязательные методы (всегда при скрининге)	Дополнительные методы (проводятся по показаниям специалистом офтальмологом)
1. Определение остроты зрения	1. Фотографирование глазного дна
2. Измерение внутриглазного давления (тонометрия)	2. Флюоресцентная ангиография глазного дна
3. Биомикроскопия переднего отрезка глаза при расширенном зрачке	3. УЗИ при помутнении стекловидного тела и хрусталика
4. Офтальмоскопия при расширенном зрачке	4. Электрофизиологические методы исследования функционального состояния зрительного нерва и сетчатки
	5. Осмотр угла передней камеры глаза (гониоскопия) при неоваскуляризации радужной оболочки
	6. Исследование полей зрения (периметрия)
	7. Оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки

Основные методы лечения ДР и ДМО:

Лазерная коагуляция сетчатки (ЛКС):

На стадии препролиферативной ДР возможно проведение панретинальной ЛКС.

На стадии пролиферативной ДР рекомендуется **незамедлительное проведение** панретинальной ЛКС, которая уменьшает риск потери зрения и слепоты.

При наличии клинически значимого ДМО возможно проведение ЛКС, в том числе в сочетании с интравитреальными инъекциями ингибиторов ангиогенеза или введением стероидов.

Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (анти-VEGF препаратов) рекомендуются и являются терапией первой линии при наличии клинически значимого ДМО. При лечении анти-VEGF препаратами изначально может потребоваться 3 и более загрузочных ежемесячных доз для достижения максимального эффекта применения препарата. После достижения стабилизации периодичность контрольных осмотров и временной интервал между инъекциями устанавливает специалист офтальмолог в зависимости от особенностей клинической картины.

Интравитреальное введение стероидов рекомендуется в качестве второй линии терапии при наличии клинически значимого ДМО.

Витрэктомия рекомендуется: при наличии ДМО тракционного генеза; при пролиферативной ДР, осложненной организовавшимся гемофтальмом, тракционной (или тракционно-гематогенной) отслойкой сетчатки с захватом области макулы

При наличии экстренных показаний ЛКС должна проводиться **ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ** от степени достижения целевых уровней гликемического контроля. Снижение гликемии при необходимости следует осуществлять постепенно и одновременно с выполнением ЛКС.

Применение ангиопротекторов, антиоксидантов, ферментов и витаминов при ДР малоэффективно и не рекомендуется!

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

ДН – специфическое поражение почек при СД, сопровождающееся формированием узелкового гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ, трансплантация).

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

ХБП – надпочечное понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м², персистирующее в течение более 3 мес, независимо от первичного диагноза.

Стадии ХБП по уровню СКФ

СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Определение	Стадия
≥ 90	Высокая и оптимальная	C1
60 – 89	Незначительно сниженная	C2
45 – 59	Умеренно сниженная	C3a
30 – 44	Существенно сниженная	C3b
15 – 29	Резко сниженная	C4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	C5

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	А/Кр мочи		А (мг/24 часа)	Описание
	мг/ммоль	мг/г		
A1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
A2	3 – 30	30 – 300	30 – 300	Умеренно повышена
A3	>30	>300	>300	Значительно повышена

СЭА – скорость экскреции альбумина, А/Кр – отношение альбумин/креатинин

В случае нормализации показателей альбуминурии на фоне нефропротективной терапии у пациентов с сохранной СКФ ≥ 60 мл/мин/1.73 м² - рекомендуется следующая формулировка диагноза: ДН, ХБП C1 (2) A1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

Скрининг ДН

Ежегодная оценка альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин в разовой порции мочи) и расчет СКФ:

- у пациентов с СД 1 типа с длительностью заболевания ≥ 5 лет;
- у всех пациентов с СД 2 типа;
- у детей, начиная с 11 лет при длительности СД более 2 лет;
- у всех пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

С учетом вариабельности повышенная альбуминурия подтверждается результатами двух положительных тестов из трех в период от 3 до 6 месяцев.

Преходящее повышение экскреции альбумина

Значительная гипергликемия

Интенсивная физическая нагрузка

Высокобелковое питание

Лихорадка

Высокая гипертензия

Менструация

Ортостатическая протеинурия у подростков в период интенсивного роста

Методы расчета СКФ

СКФ вычисляется с учетом уровня креатинина плазмы с использованием валидизированной формулы (предпочтительно формула СКД-ЕРІ, наилучшим образом соотносящаяся с референтными (клиренсовыми) методами определения)

Определение СКФ клиренсовыми методами:

Беременность

Морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м²), дефицит массы тела (ИМТ ≤ 15 кг/м²)

Вегетарианство

Миодистрофия, параплегия, квадриплегия

Нестандартные размеры тела (ампутированные конечности)

Острое почечное повреждение

Почечный трансплантат

Назначение нефротоксичных препаратов

Определение начала заместительной почечной терапии

ДИАГНОСТИКА

Основывается на наличии повышенной альбуминурии и/или снижении СКФ при отсутствии симптомов и признаков первичной почечной патологии. Типичная картина включает: длительный анамнез СД, альбуминурию без гематурии и быстрого снижения СКФ. У пациентов с СД2 ДН может диагностироваться при снижении СКФ на фоне нормоальбуминурии. При быстро нарастающей альбуминурии, внезапном развитии нефротического синдрома, быстром снижении СКФ, изменении осадка мочи (гематурия, лейкоцитурия, цилиндрурия) можно предположить альтернативную или дополнительную причину почечной патологии

При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² оценка осложнений ХБП

ОСЛОЖНЕНИЯ ХБП

Осложнения	Клиническая и лабораторная оценка
Артериальная гипертензия	АД, масса тела
Перегрузка объемом	Анамнез, физикальное обследование, масса тела
Электролитные нарушения	Электролиты плазмы
Метаболический ацидоз	Электролиты плазмы, КЩС
Анемия	Гемоглобин, показатели обмена железа (ферритин, насыщение трансферрина железом)
Минеральные и костные нарушения	Кальций, фосфор плазмы, паратгормон, витамин 25(ОН)D

Альбуминурия – определяется отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи

Низкий риск – как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ С1 или С2 не удовлетворяют критериям ХБП.

МОНИТОРИНГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ДН

Стадия ДН	Параметры контроля	Частота определений
ХБП С1-2А2-3	bA1c	1 раз в 3 мес.
	альбуминурия	1 раз в год
	Д	Ежедневно
	креатинин сыворотки, расчет СКФ	1 раз в год
	липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 нед. в случае инициации терапии статинами или изменения дозы, далее - 1 раз в год
	гемоглобин, железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в год при наличии анемии
	КГ + нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога
	глазное дно	Рекомендации офтальмолога
ХБП С3	смор стоп	При каждом посещении врача
	гемоглобин, железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в 6 мес. (чаще – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
	исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
ХБП С4 А1-3		
	альбуминурия/протеинурия	1 раз в год

креатинин сыворотки, расчет СКФ альбумин сыворотки мочевая кислота сыворотки липиды сыворотки	1 раз в 3 мес.
Кальций сыворотки (общий и ионизированный), фосфор сыворотки, ПТГ, витамин D диагностика кальцификации сосудов	1 раз в 6-12 мес.
липиды сыворотки	1 раз в 6 мес.
МПК для оценки риска переломов (особенно при наличии ФР остеопороза), если это повлияет на лечение	1 раз в год
гемоглобин Железо, ферритин плазмы, насыщение трансферрина железом	1 раз в 3 мес. (1 раз в мес. – в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
консультация нефролога	1 раз в 6 мес.
маркеры вирусных гепатитов	1 раз в 6 мес.

ЛЕЧЕНИЕ ДН

Стадия ДН	Принципы лечения
ХБП С1-3 А2	Контроль гликемии. Для пациентов с СД 2 типа и ХБП С1-3а рассмотреть возможность применения иНГЛТ-2 или арГПП-1, показавших снижение риска прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых событий. Ограничение поваренной соли до 5 г/сут. Оптимизация контроля АД для снижения риска прогрессирования ХБП. Целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. может рассматриваться на основании индивидуальных ожидаемых преимуществ и рисков. Для небеременных пациентов препараты выбора: иАПФ или БРА. коррекция дислипидемии. Коррекция анемии (средства, стимулирующие эритропоэз, препараты железа). Избегать применения нефротоксических средств (аминогликозиды, нестероидные противовоспалительные препараты). осторожность при проведении рентгеноконтрастных процедур.
ХБП С1-3 А3	коррекция минерально-костных нарушений (в случае дефицита витамина D компенсировать также, как в общей популяции).
ХБП С4	коррекция гиперкалиемии. коррекция минерально-костных нарушений (использовать активные метаболиты и аналоги витамина D)
ХБП С5	гемодиализ перитонеальный диализ Трансплантация почки или сочетанная трансплантация почки и поджелудочной железы

Ограничение животного белка (не более 0,8 г/кг идеальной массы тела в сутки) рекомендуется при ХБП С3-5 и/или А3.

иАПФ и БРА не рекомендуются для первичной профилактики ХБП у пациентов с СД при нормальном АД, нормоальбуминурии (соотношение альбумин/креатинин <3 мг/ммоль) и нормальном уровне СКФ. Для небеременных пациентов с СД рекомендуются иАПФ или БРА при умеренном повышении в моче соотношения альбумин/креатинин (3-30 мг/ммоль) и

в обязательном порядке при соотношении >30 мг/ммоль и/или при установленной СКФ <60 мл/мин/1,73 м².

Сахароснижающие препараты, допустимые к применению на различных стадиях ХБП

ПРЕПАРАТЫ	СТАДИЯ ХБП
Метформин	С 1 – 3*
Глибенкламид (в т. ч. микронизированный)	С 1 – 2
Гликлазид и гликлазид МВ	С 1 – 4*
Глимепирид	С 1 – 4*
Гликвидон	С 1 – 4
Глипизид и глипизид ретард	С 1 – 4*
Репаглинид	С 1 – 4
Натеглинид	С 1 – 3*
Пиоглитазон	С 1 – 4
Росиглитазон	С 1 – 4
Ситаглиптин	С 1 – 5*
Вилдаглиптин	С 1 – 5*
Саксаглиптин	С 1 – 5*
Линаглиптин	С 1 – 5
Алоглиптин	С 1 – 5*
Гозоглиптин	С 1 – 3а
Эвоглиптин	С 1 – 4*
Эксенатид	С 1 – 3
Лираглутид	С 1 – 4
Ликсисенатид	С 1 – 3
Дулаглутид	С 1 – 4
Семаглутид	С 1 – 4
Акарбоза	С 1 – 3
Дапаглифлозин	С 1 – 3а
Эмпаглифлозин	С 1 – 3а
Канаглифлозин	С 1 – 3а
Ипраглифлозин	С 1 – 3
Эртуглифлозин	С 1 – 3а
Инсулины, включая аналоги	С 1 – 5*

*При ХБП С3б-5 необходима коррекция дозы препарата.

Необходимо 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.

Заместительная почечная терапия у пациентов с СД

ЗПТ – замещение утраченных функций почек методом диализа - экстракорпоральным (гемодиализ) и интракорпоральным (перитонеальный диализ) или трансплантацией почки.

Показания к началу ЗПТ диализом у пациентов с СД и терминальной почечной недостаточностью

Принятие решения о начале ЗПТ основывается на снижении СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² и наличии симптомов:

Олигурия, анурия с нарастанием риска развития отека легких и мозга

Выраженный полисерозит с риском развития тампонады сердца

Нарушение кислотно-основного (тяжелый метаболический ацидоз) и электролитного (неконтролируемая гиперкалиемия) баланса

Выраженный кожный зуд, гемморрагический диатез

Трудно контролируемая артериальная гипертензия

Прогрессивное ухудшение нутритивного статуса, нарастание белково-энергетической недостаточности

Энцефалопатия и когнитивные нарушения, изменение ментального статуса на фоне уремической интоксикации

Контроль гликемии у пациентов с СД на диализе

Целевой уровень HbA1c 7,5%-8,5%

Контроль гликемии при проведении сеансов гемодиализа – ежедневно

Возможно проведение непрерывного мониторинга гликемии с целью оптимизации гликемического контроля

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ОРГАНОВ У ПАЦИЕНТОВ С СД

Наличие СД не является противопоказанием к трансплантации органов (почки или почки в сочетании с поджелудочной железой). Изолированная трансплантация поджелудочной железы нецелесообразна для лечения СД!

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ МАКРОАНГИОПАТИИ

СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза артерий.

Атеросклеротическое поражение крупных и средних артерий при СД принято называть макроангиопатиями.

К основным сердечно-сосудистым заболеваниям атеросклеротического генеза относятся:

ишемическая болезнь сердца (ИБС).

цереброваскулярные заболевания.

заболевания артерий нижних конечностей.

Перечисленные заболевания не являются непосредственно осложнениями СД, СД приводит к раннему развитию, увеличивает тяжесть, ухудшает течение, видоизменяет клинику этих заболеваний.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС)

Более половины пациентов на момент верификации диагноза СД 2 типа уже страдают ИБС.

Течение ИБС зависит от длительности СД. ИБС во многих случаях протекает бессимптомно.

Часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий. Имеется большая вероятность рестеноза в месте имплантации стента. Смертность при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) у больных СД выше в 2-3 раза.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИБС ПРИ СД

Высокая частота безболевых («немых») форм ИБС и инфаркта миокарда

Высокий риск «внезапной смерти»

Высокая частота развития постинфарктных осложнений:

кардиогенного шока,

застойной сердечной недостаточности,

нарушений сердечного ритма.

Проведение рутинного скрининга ИБС у пациентов СД 2 типа без клинических проявлений ИБС нецелесообразно.

Скрининг для выявления безболевой ишемии миокарда может быть проведен у части пациентов с СД и высоким риском

Алгоритм лечения пациентов со стабильной ИБС



Активация WinC

Рекомендации по контролю гликемии у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST/без подъема сегмента ST

Гипергликемия, выявляемая у пациентов с ОКС без предшествующего СД, называется транзиторной гипергликемией. В этой ситуации решить вопрос о наличии СД или транзиторной гипергликемии позволяет измерение HbA1c. Вопрос проведения в этих случаях сахароснижающей терапии решается в зависимости от клинической ситуации, однако при повышении глюкозы плазмы более 10,0 ммоль/л назначение сахароснижающей терапии является безусловно необходимым.

Контроль гликемии

Гипергликемия – один из основных предикторов неблагоприятных исходов у больных ОКС. Гипогликемия может усиливать ишемию миокарда и отрицательно влиять на течение ОКС у больных СД. Достижение целевых уровней гликемического контроля улучшает исходы ИМ у больных СД.

Показания для инсулинотерапии у больных СД и ОКС

Глюкоза плазмы при поступлении стойко выше 10 ммоль/л.

ДКА, гиперосмолярное гипергликемическое состояние.

Терапия высокими дозами стероидов.

Парентеральное питание.

Общее тяжелое/критическое состояние.

Кардиогенный шок, выраженная застойная сердечная недостаточность, тяжелая постинфарктная стенокардия, артериальная гипотензия, тяжелые нарушения сердечного ритма.

Любая степень нарушения сознания.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания и патологические состояния, приводящие к нарушениям кровообращения в головном мозге.

Острое нарушение мозгового кровообращения – наиболее тяжелая форма сосудистой патологии мозга, развивающаяся остро или подостро и сопровождающаяся очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматикой (с продолжительностью более 24 часов – инсульт, менее 24 часов – транзиторная ишемическая атака).

Хронические нарушения мозгового кровообращения в отечественной литературе

обозначаются собирательным термином «дисциркуляторнаяэнцефалопатия».

Для уточнения конкретной формы и степени тяжести хронических нарушений мозгового кровообращения необходимо углубленное обследование неврологом и/или психиатром.

Обусловлены диффузными или очаговыми органическими изменениями головного мозга сосудистого генеза.

Проявляются неврологическими симптомами и различной степенью когнитивных нарушений, вплоть до развития деменции. Первым этапом диагностического поиска при подозрении на когнитивные нарушения / деменцию является объективизация когнитивных расстройств с помощью нейропсихологических методов исследования. Объем и выбор конкретных тестов определяется неврологом / психиатром. Наиболее общепотребительной является шкала MMSE (Краткая шкала оценки психического статуса).

ДИАГНОСТИКА

Клиническая (характерная неврологическая симптоматика)

Компьютерная томография или МРТ головного мозга

Ультразвуковое исследование сосудов головы и шеи

Исследование реологических свойств крови

Нейропсихологическое обследование

Показания к инсулинотерапии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения

любая степень нарушения сознания.

дисфагия.

парентеральное питание, питание через зонд.

стойкое повышение уровня глюкозы плазмы более 10 ммоль/л.

ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Проводится в специализированном неврологическом стационаре.

ЗАБОЛЕВАНИЯ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Группы риска наличия ЗАНК:

Пациенты в возрасте > 50 лет;

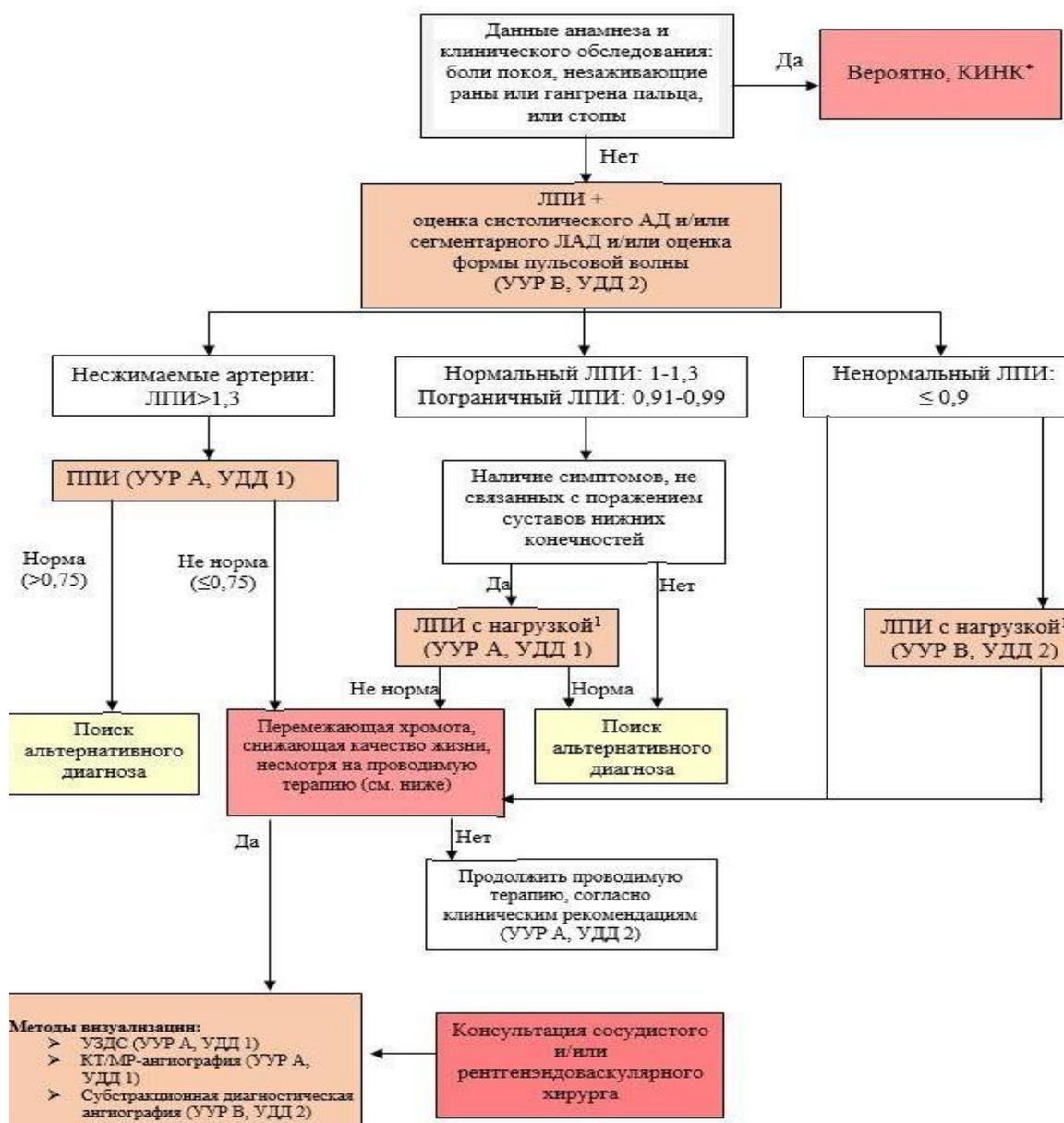
Пациенты в возрасте <50 лет и наличием 1 ФР (курение, дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, церебро-вакулярные заболевания, артериальная гипертензия, неудовлетворительный контроль гликемии, повышенный уровень гомоцистеина повышенная концентрация высокочувствительного С-реактивного белка, апополипротеина В, повышенная вязкость крови и гиперкоагуляция, ХБП (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²); семейный анамнез ССЗ, хронические воспалительные заболевания (ревматоидный артрит, псориаз, хроническая ВИЧ-инфекция).

Пациенты с СД и наличием трофических нарушений мягких тканей нижних конечностей независимо от возраста.

Клиническая картина ЗАНК при СД

Жалобы ишемического генеза: симптомы перемежающейся хромоты (недомогание, боль, дискомфорт в мышцах нижних конечностей (чаще в икроножных мышцах, реже в ягодичной области, бедре и стопе), возникающее при физической нагрузке (могут отсутствовать!); наличие боли или дискомфорт в нижних конечностях в покое, усиливающиеся в положении лежа (могут отсутствовать!).

Осмотр нижних конечностей:



Отсутствие/снижение пульсации на артериях стоп (факт отсутствия пульсации на стопе может привести к гипердиагностике, поэтому диагноз ЗАНК должен подтверждаться с помощью неинвазивных методик);

выпадение волос на нижних конечностях;

мышечная атрофия;

бледность кожных покровов, наличие петехиальных элементов, экхимоз, рубез (цвет и температура кожи менее специфичны и зависят от наличия инфекционного воспаления, сопутствующей автономной нейропатии);

наличие язвенных дефектов, акральных некрозов, гангрены пальцев и стопы.

Анамнез:

Оценка основных и дополнительных ФР атеросклероза, микро- и макрососудистых осложнений СД, сопутствующих заболеваний, раневых дефектов и травм нижних конечностей, хирургического лечения и ампутаций конечности, эндоваскулярного или открытого сосудистого вмешательства на артериях нижних конечностей.

Социальная изолированность; приверженность и возможность выполнения рекомендацией по правилам ухода за ногами при сахарном диабете, ношение обуви дома и вне дома (тип обуви).

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс; ППИ – пальце-плечевой индекс; ЛАД – лодыжечное артериальное давление; TcrO₂ - транскутанное напряжение кислорода. ¹ - ЛПИ с нагрузкой – тест 6-минутной ходьбы, тредмил тест (если нет противопоказаний). Интерпретация результатов не отличается от ЛПИ без нагрузки.

Клинические стадии течения ЗАНК:

Доклиническая стадия (бессимптомное течение);

Стадия клинических проявлений (симптомное течение) – перемежающаяся хромота, наличие трофических изменений, раневых дефектов;

Критическая ишемия нижней конечности (КИНК) с риском потери конечности, характеризуется одним из двух следующих критериев:

Постоянная боль в покое, требующая регулярного приема анальгетиков в течение двух недель и более (низкий риск) и/или трофическая язва или гангрена пальцев или стопы, возникшие на фоне хронической артериальной недостаточности (умеренный и высокий риск)

Неинвазивные методы исследования:

Ультразвуковая доплерография и доплерометрия с подсчетом ЛПИ (соотношение систолического АД в артериях стопы и систолического АД в плечевой артерии);

Измерение пальцевого систолического давления и пальце-плечевого индекса.

ЗАНК подтверждается при:

Наличии жалоб: перемежающаяся хромота, купирующаяся остановкой или боли покоя, купирующиеся приемом анальгетиков;

Наличии некротических раневых дефектов, ишемической гангрены пальцев и стопы;

Снижении или отсутствии пульсации на ТАС или ЗББА у медиальной лодыжки;

Монофазной или двухфазной форме доплеровской волны или ее отсутствию на одной из артерий стопы;

ЛПИ менее 0,9 как минимум на одной из артерий стопы.

Ни один из имеющихся рутинных неинвазивных тестов не является абсолютным критерием диагностики ЗАНК у пациентов с СД. Для подтверждения или опровержения диагноза ЗАНК рекомендуется использовать несколько методов.

Методы оценки перфузии мягких тканей:

Транскутанная оксиметрия (TcrO₂) – метод оценки тяжести ишемии конечности у пациентов клиническими симптомами ЗАНК, прогноза заживления язв, эффективности консервативного лечения и исходов реваскуляризации, определения уровня ампутации конечности.

25 мм рт.ст. - пороговое значение чрескожного напряжения кислорода (TcrO₂) для подтверждения ЗАНК на стадии КИНК

Измерение перфузионного давления кожи – метод оценки кровяного давления, необходимого для восстановления капиллярного кровотока после индуцированной окклюзии.

40 мм рт.ст. - пороговое значение перфузионного давления для подтверждения ЗАНК на стадии КИНК

Методы визуализации для анатомической оценки поражения

Ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) - метод диагностики первой линии, поскольку дает возможность оценить практически весь спектр артериальных поражений, включая оценку результатов хирургического и консервативного лечения.

Магнитно-резонансная ангиография - метод второй линии у пациентов с СД в связи с отсутствием лучевой нагрузки, более низкого риска нефротоксичности в сравнении с МСКТА и лучшей визуализацией артерий голеней в сравнении с УЗДС и МСКТА.

Мультиспиральная компьютерная ангиография (МСКТА) - оптимальный метод визуализации аорто-подвздошного сегмента и проксимальных отделов артерий нижних конечностей у пациентов с СД. Позволяет с высокой точностью исключить артериальные

аневризмы, оценить структуру сосудистой стенки, проходимость шунтов и протезов после реваскуляризации.

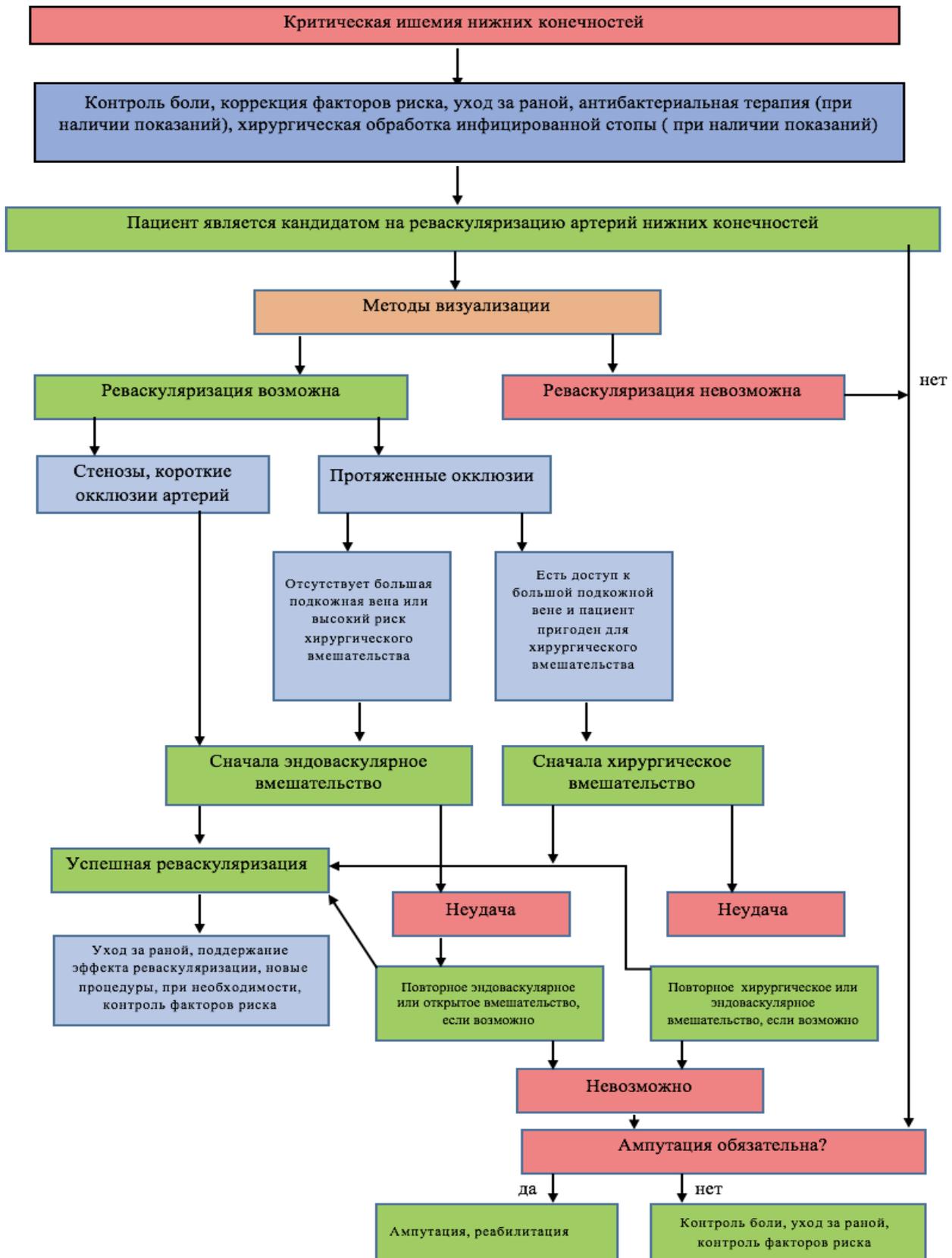
Рентгенконтрастная ангиография – «золотой стандарт» - инвазивный метод визуализации, рекомендуемый пациентам с ЗАНК при неинформативности других методов визуализации.

Тактика ведения пациентов с КИИНК с риском потери конечности.

Реваскуляризация артерий нижних конечностей:

У пациентов с низким риском потери конечности (наличие перемежающейся хромоты ишемического генеза, снижающей качество жизни), можно рассмотреть вопрос проведения реваскуляризации артерий нижней конечностей после курса лечения структурированной программой физической активности.

У пациентов с умеренным и высоким риском потери конечности проведение реваскуляризации обязательно.



У пациентов, прикованных к постели, страдающих деменцией и/или слабых пациентов должна рассматриваться первичная ампутация.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – клинический синдром, характеризующийся типичными жалобами (одышка, отеки лодыжек, усталость и другие), которые могут сопровождаться клиническими симптомами (повышенное

давление в яремной вене, хрипы в легких, периферические отеки), вызванный нарушением структуры и/или функции сердца, что приводит к уменьшению сердечного выброса и/или повышению внутрисердечного давления в покое или во время нагрузки. ИБС – наиболее частая причина ХСН, однако существует множество других заболеваний и состояний, приводящих к развитию ХСН

Основные причины ХСН

ИБС	
Токсическое повреждение	употребление вредными веществами (алкоголь, кокаин, амфетамин, анаболические стероиды) железные металлы (медь, железо, свинец, кобальт) жаростойкие вещества (НПВС, анестетики, цитостатики, иммуномодуляторы, антидепрессанты)
Иммунологическое воспалительное повреждение миокарда	инфекционное (бактерии, грибки, протозойные, вирус ВИЧ/СПИД) аутоиммунное (аутоиммунные заболевания (болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка)
Инфильтрация миокарда	злокачественная (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз, болезни накопления гликогена, лизосомные болезни накопления) доброкачественная (болезни накопления гликогена, болезни накопления) носящиеся к злокачественному процессу (прямая инфильтрация и метастазы)
Метаболические нарушения	гормональные (СД, заболевания щитовидной и паращитовидной желез, акромегалия, дефицит гормонов роста, гиперкортизолемиа, болезнь Кона, болезнь Аддисона, феохромоцитома) негормональные (ожирение, комплексное истощение)
Генетические аномалии	гипертрофическая, дилатационная кардиомиопатии, рестриктивная кардиомиопатия.
Артериальная гипертензия	
Пороки сердца	Врожденные и приобретенные пороки сердца
Перегрузка объемом	Почечная недостаточность

СД может вызывать развитие ХСН за счёт развития кардиопатии.

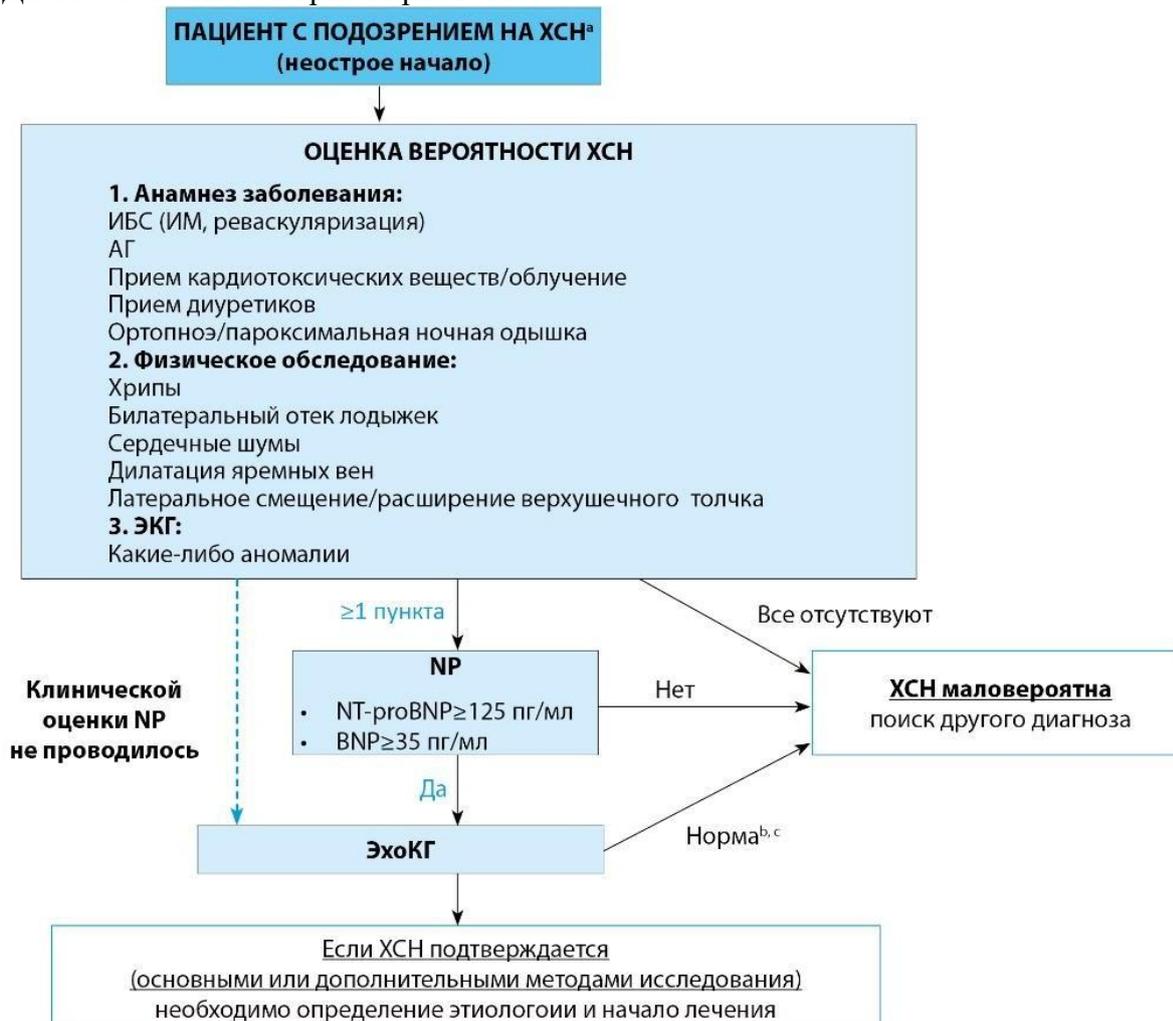
Принципы диагностики, постановки диагноза и лечения ХСН идентичны у пациентов с и без СД.

Симптомы и признаки типичной ХСН

Симптомы	Признаки
Типичные	Более специфичные
Одышка Ортопноэ Снижение толерантности к нагрузке Увеличение времени восстановления после нагрузок Отек лодыжек	Повышенное давление в яремных венах Гепато-югулярный рефлюкс Третий сердечный тон (ритм галопа) Латеральное смещение верхушечного толчка
Менее типичные	Менее специфичные
Ночной кашель Свистящее дыхание Ощущение раздутости Потеря аппетита Спутанность мышления (особенно в пожилом возрасте) Депрессия Усиленное сердцебиение Головокружение Бендопнеа (одышка при наклоне)	Прибавка массы тела (более 2 кг в неделю) Потеря веса, кахексия Периферические отеки Легочная крепитация Плевральный выпот Тахикардия, неритмичный пульс Тахипное, дыхание Чейн-Стокса Гепатомегалия, асцит Похолодание конечностей Олигурия Низкое пульсовое давление

Выделяют три формы ХСН: с нарушенной фракцией выброса (ФВ) (<40%), средней ФВ (40-49%) и сохраненной ФВ ($\geq 50\%$)

Диагностический алгоритм при ХСН



Примечания: а – пациенты с симптомами, типичными для СН, b – нормальный объем и функция желудочков и предсердий, с – учитываются другие причины повышения НР.

Сокращения: BNP – натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP – N-концевой про-В тип натрий-уретического пептида, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ – электрокардиограмма, ЭхоКГ – эхокардиография.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРОПАТИЯ

Диабетическая нейропатия – комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД.

КЛАССИФИКАЦИЯ

А. Диффузная нейропатия

Дистальная нейропатия

С преимущественным поражением тонких нервных волокон (сенсорная)

С преимущественным поражением толстых нервных волокон (моторная)

Смешанная (сенсо-моторная - наиболее распространенная)

Автономная нейропатия

Кардиоваскулярная

Снижение вариабельности сердечного ритма

Тахикардия покоя

Ортостатическая гипотензия

Внезапная смерть (злокачественная аритмия)

Гастроинтестинальная

Диабетический гастропарез (гастропатия)

Диабетическая энтеропатия (диарея)

Снижение моторики толстого кишечника (констипация)

Урогенитальная

Диабетическая цистопатия (нейрогенный мочевой пузырь)

Эректильная дисфункция

Женская сексуальная дисфункция

Судомоторная дисфункция

Дистальный гипогидроз, ангидроз

Нарушение распознавания гипогликемий

Б. Мононейропатия (мононевриты различной локализации) (атипичные формы)

Изолированные поражения черепномозговых или периферических нервов

Мононевриты различной локализации (в том случае, если полинейропатия исключена)

В. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы)

Радикулоплексопатия (поясничнокрестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиелотрофия)

Грудная радикулопатия

Недиабетические нейропатии, сопутствующие СД

Туннельные синдромы

Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия

Радикулоплексопатия

Острая болевая нейропатия с поражением тонких нервных волокон

СТАДИИ

Доклиническая.

Клинических проявлений.

Осложнений.

ГРУППЫ РИСКА

Больные СД1 с недостижением целевых уровней гликемии спустя 5 лет от дебюта заболевания.

Больные СД 2 типа с момента диагностики заболевания.

Скрининг диабетической периферической нейропатии проводится у всех пациентов с СД 1 типа спустя 5 лет от дебюта заболевания, а при СД 2 типа – с момента установления диагноза. Скрининговое обследование должно проводиться ежегодно.

ДИАГНОСТИКА

Для диагностики диабетической нейропатии применяются следующие методы:

Оценка клинических симптомов (жалоб). Характерными считают жалобы на боли в стопах различной интенсивности в покое, чаще в ночные и вечерние часы, онемение, парестезии, зябкость стоп, судороги в мышцах голеней и стоп.

Определение клинических признаков поражения периферических нервов (осмотр, оценка состояния периферической чувствительности). Осмотр позволяет выявить сухость кожи, атрофию мышц, характерную деформацию пальцев (молоткообразная деформация). Для оценки периферической чувствительности используют методики, указанные в таблице.

Оцениваемые показатели

Форма нейропатии	Клинические проявления	Методы	
		Обязательные	Дополнительные
Сенсорная	Нарушения чувствительности		
	вибрационной	Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости	Биотезиометр

	температурной	Касание теплым / холодным предметом (ТипТерм)	
	голевой	Покалывание неврологической иглой	
	тактильной	Касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги 1 пальца	
	проприоцептивной	Пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами	
Моторная	Мышечная слабость Мышечная атрофия	Определение сухожильных рефлексов с помощью неврологического молоточка	Электронейромиография*
Автономная (вегетативная)	Кардио-васкулярная форма		
	Гастро-интестинальная форма	Опрос и осмотр (дисфагия, боли в животе, чередование диареи и запоров; ночная диарея; ощущение переполнения желудка; боли и тяжесть в правом подреберье, тошнота)	Рентгенография желудочно-кишечного тракта Эзофагогастро-доденоскопия Сцинтиграфия желудка Электрогастро-графия
	Урогенитальная форма	Опрос и осмотр (отсутствие позывов к мочеиспусканию, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция)	рофлоу-метрия УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи) УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов полового члена

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Основой успешного лечения диабетической нейропатии является достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля.

Медикаментозная терапия

Класс препаратов	Механизм действия	Препараты (средняя терапевтическая доза)
Антиконвульсанты:	Модулирование электрического потенциала кальциевых каналов	егабалин (150–600мг/сутки) бапентин (300–3600мг/сутки)
Антидепрессанты: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	локсетин (60 -120мг/сутки)
Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	итриптилин (25–150 мг/сутки)
Опиаты	Блокада μ -опиоидных	амадол (100–400 мг/сутки)

	рецепторов	
Препараты местного действия	Местно-раздражающее	псаицин
	Местно-обезболивающее	докаин

ПРОФИЛАКТИКА

Достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля

КАРДИОВАСКУЛЯРНАЯ АВТОНОМНАЯ НЕЙРОПАТИЯ

КАН – одна из форм диабетической автономной нейропатии, при которой происходит нарушение регуляции сердечной деятельности и тонуса сосудов вследствие повреждения нервных волокон вегетативной нервной системы, иннервирующих сердце и кровеносные сосуды.

Стадии КАН

начальная (доклиническая) стадия

стадия клинических проявлений

Клинические проявления КАН

Тахикардия покоя

Ортостатическая гипотензия (ОГ) - снижение САД ≥ 20 мм рт.ст. или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.

Синдром постуральной тахикардии

Снижение переносимости физических нагрузок

«Немая» ишемия миокарда

Дифференциальная диагностика при КАН

Симптом	Признаки	Другие состояния
Тахикардия покоя	ЧСС более 100/минуту	анемия, тиреотоксикоз, лихорадка, нарушения ритма сердца (фибрилляция и трепетание предсердий), дегидратация, надпочечниковая недостаточность, действие лекарственных препаратов (например, препараты содержащие симпатомиметики – бронхолитики для лечения бронхиальной астмы и комбинированные препараты для лечения простуды, содержащие эфедрин и псевдоэфедрин, некоторые БАД, имеющие в составе, например, алкалоиды эфедры), кофеина, алкоголя, никотина, ряда наркотических веществ (кокаин, амфетамин, метамфетамин).
Ортостатическая гипотензия	снижение САД ≥ 20 или ДАД ≥ 10 мм рт.ст.	надпочечниковая недостаточность, уменьшение объема циркулирующей крови (острая кровопотеря, дегидратация), беременность и послеродовой период, сердечно-сосудистые заболевания (аритмии, сердечная недостаточность, миокардиты, перикардиты, клапанные пороки сердца), употребление алкоголя, лекарственные препараты (антиадренэргические, антиангинальные, антиаритмические, антихолинэргические препараты, диуретики, иАПФ и БРА, седативные препараты, нейролептики, антидепрессанты), наркотические средства.

Диагностика КАН

Название теста	Описание теста
ЧСС в покое	ЧСС более 100 уд./мин характерно для КАН

Вариация ЧСС	Мониторирование с помощью ЭКГ ЧСС в покое лежа при медленном глубоком дыхании (6 дыхательных движений в минуту). Нормальные значения – разница более 15 уд./мин. Патологическая разница – менее 10 уд./мин. Нормальное соотношение интервалов R–R на выдохе к R–R на вдохе – более 1,17 у лиц 20–24 лет. С возрастом этот показатель снижается: возраст 25–29 - 1,15; 30–34 - 1,13; 35–39 - 1,12; 40–44 - 1,10; 45–49 - 1,08; 50–54 - 1,07; 55–59 - 1,06; 60–64 - 1,04; 65–69 - 1,03; 70–75 - 1,02
Реакция ЧСС в ответ на ортостатическую пробу	Во время продолжительного мониторирования ЭКГ интервалы R–R измеряются через 15 и 30 ударов сердца после вставания. В норме рефлекторную тахикардию сменяет брадикардия, а отношение 30:15 составляет более 1,03. При отношении 30:15 менее 1,0 диагностируется КАН
Проба Вальсальвы	Во время мониторирования ЭКГ пациент в течение 15 с дует в мундштук, соединенный с манометром, поддерживая в нем давление 40 мм рт.ст. В норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. Наиболее длинный интервал R–R после нагрузки делится на самый короткий R–R во время нагрузки, при этом высчитывается коэффициент Вальсальвы. Норма более 1,20. Показатель менее 1,20 говорит о наличии КАН Следует избегать при наличии пролиферативной ретинопатии вследствие риска кровоизлияний
Реакция АД в ответ на ортостатическую пробу	АД измеряется в положении лежа, а затем спустя 3 мин после вставания. Снижение САД на 20 и более мм рт.ст. и/или ДАД на 10 и более мм рт.ст. свидетельствует о КАН. Для пациентов с исходно повышенным АД в положении лежа (САД 150 мм рт.ст. и выше и/или ДАД 90 мм рт.ст. и выше) снижение САД на 30 мм рт.ст. и/или ДАД на 15 мм рт.ст. может считаться более подходящим критерием диагностики.
Реакция диастолического АД в ответ на изометрическую нагрузку (проба с динамометром)	Пациент сжимает ручной динамометр до максимального значения. Затем рукоятка сжимается на 30% от максимума и удерживается в течение 5 мин. В норме ДАД на другой руке повышается более, чем на 16 мм рт.ст. Повышение ДАД менее, чем на 10 мм рт.ст. говорит о КАН

Два и более патологических результата тестов позволяют установить диагноз КАН.

Показатели вариабельности сердечного ритма (SDNN, rMSSD) являются высокочувствительными маркерами состояния звеньев автономной нервной системы и позволяют выявить КАН на ранней доклинической стадии, однако применение данного метода требует соответствующего технического оснащения.

Лечение КАН

Применение различных терапевтических подходов, направленных на патогенез КАН, при развитии симптомов заболевания не привело к желаемому результату. Имеются данные о потенциальной пользе применения различных групп препаратов, однако на сегодняшний день их влияние на предотвращение прогрессирования КАН при развитии клинических проявлений не доказано.

Главным образом, в лечении КАН следует воздействовать на выраженные клинические проявления. КАН в этой стадии практически необратима, таким образом, лечение в основном носит симптоматический характер.

Рекомендовано применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов с целью коррекции тахикардии покоя при КАН.

Комплексный подход в лечении ортостатической гипотензии

Основные подходы к лечению ОГ	Перечень мер	Комментарий
Тщательный контроль гликемии и сердечно-сосудистых ФР		
Немедикаментозные методы	Избегание провоцирующих ситуаций	резкая смена положения тела, резкое вставание
	физические упражнения	детренированность усиливает проявления ОГ и ухудшает течение КАН
	позиционные маневры перед вставанием	перекрещивание ног, сидение на корточках, сокращения мышц нижних конечностей и живота
	употребление достаточного количества жидкости и поваренной соли при отсутствии противопоказаний	В том числе рекомендуется «болтосное» питье перед вставанием с постели – подготовить заранее 480мл воды комнатной температуры, в течение 5 минут пациент выпивает, сколько может
	соблюдение режима питания	избегать приема горячей пищи, больших порций
	избегание приема ряда лекарственных средств, которые могут усиливать гипотензию	трициклические антидепрессанты, психотропные и противопаркинсонические препараты, миорелаксанты, средства для лечения эректильной дисфункции
ношение компрессионного трикотажа	эластичное белье второго класса компрессии на всю длину ног и/или плотно прилегающий к животу и тазу пациента эластичный пояс	
Медикаментозная терапия	мидодрин (периферический селективный агонист альфа1-адренорецепторов)	в начальной дозе 2,5 мг 2–3 р/день с постепенным увеличением до максимальной дозы 10 мг 3 р/день. Назначается с рекомендацией пациенту больше сохранять положение стоя или сидя с целью минимизировать повышение АД в положении лежа
	Флудрокортизон (минералокортикостероид)	начальная доза составляет 0,05 мг вечером с последующей титрацией до максимально допустимой суточной дозы 0,2 мг. Прием данного препарата также увеличивает риск развития АГ в положении лежа

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЯ

Диабетическая нейроостеоартропатия (артропатия Шарко, ДНОАП) – относительно безболезненная, прогрессирующая, деструктивная артропатия одного или нескольких суставов, сопровождающаяся неврологическим дефицитом.

Клинические стадии ДНОАП: острая, хроническая

Классификация ДНОАП на основании клинической картины, результатов МСКТ/МРТ

Стадии/Фазы	Клиника	МСКТ/МРТ признаки
-------------	---------	-------------------

Активная стадия Фаза 0	Умеренно выраженное воспаление (отек, локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), нет выраженных деформаций	Обязательные: отек костного мозга и мягких тканей, нет нарушения кортикального слоя. Возможные: субхондральные трабекулярные микротрещины, повреждение 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, повреждение хряща, остеохондроз, внутрисуставной выпот, скопление жидкости в суставах, костные эрозии/некрозы, лизис кости, деструкция и фрагментация кости, вывихи/подвывихи суставов, повреждение 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, субхондральные кисты, деструкция и дислокация суставов фиброз, образование остеофитов, remodelирование кости, нарушения хряща и связок, анкилоз, псевдоартроз

Группы риска

длительно болеющие СД
пациенты с периферической нейропатией любого генеза
перенесшие хирургическое вмешательство на стопе
получающие лечение глюкокортикоидами, иммуносупрессорами
больные на заместительной почечной терапии (гемодиализ)

Диагностика

Стадия нейроостео- артропатии	Клинические проявления	Методы	
		Обязательные	Дополнительные
Острая	Проявления диабетической нейропатии		
	При осмотре – отек и гиперемия пораженной стопы, локальная гипертермия	Инфракрасная термометрия пораженной и непораженной конечности (градиент температуры $>2^{\circ}\text{C}$ свидетельствует об острой стадии ДНОАП)	МРТ пораженного участка конечности (выявление отека костного мозга в зоне пораженного сустава)

Хроническая	При осмотре – характерная деформация стопы и/или голеностопного сустава	Рентгенография пораженного участка конечности в прямой и боковой проекциях (определяется остеопороз, параоссальные обызвествления, гиперостозы, вывихи и подвывихи суставов, фрагментация костных структур)	МСКТ пораженного участка конечности
-------------	---	---	-------------------------------------

Принципы лечения ДНОАП

Достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля.
 Разгрузка пораженной конечности (индивидуальная разгрузочная повязка) на острой стадии.
 Длительность использования повязки – 6 мес, частота замены – каждые 3–4 недели.
 Системная антибиотикотерапия (клиндамицин, фторхинолоны, цефалоспорины, даптомицин) при язвенных дефектах с признаками инфекции и ранах 2-й ст. и глубже (по Wagner). При наличии раневых дефектов – использование современных атравматических перевязочных средств, соответствующих стадии раневого процесса.

Лечение острой стадии ДНОАП

Единственным эффективным методом лечения острой стадии ДНОАП является разгрузка пораженного сустава с помощью индивидуальной разгрузочной повязки Total Contact Cast, которая должна быть наложена пациенту сразу после установления диагноза.

В качестве дополнительного по отношению к разгрузке пораженного сустава методом лечения острой стадии ДНОАП может стать назначение препаратов из группы бисфосфонатов (алендронат, памидронат)

Лечение хронической стадии ДНОАП:

Постоянное ношение сложной ортопедической обуви.

При поражении голеностопного сустава постоянное ношение индивидуально изготовленного ортеза.

Адекватный подиатрический уход с целью профилактики развития хронических раневых дефектов в зонах избыточного нагрузочного давления на стопе.

При формировании выраженных деформаций стопы и рецидивирующих раневых дефектах в зоне деформации – хирургическая ортопедическая коррекция.

СИНДРОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

СДС объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу или развитие язвенно-некротических процессов и гангрены стопы.

ГРУППЫ РИСКА СДС

Пациенты с дистальной полинейропатией на стадии клинических проявлений

Лица с заболеваниями периферических артерий любого генеза

Больные с деформациями стоп любого генеза

Слепые и слабовидящие

Больные с диабетической нефропатией и ХБП С3-5

Одинокие и пожилые пациенты

Злоупотребляющие алкоголем

Курильщики

КЛАССИФИКАЦИЯ (ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА)

Нейропатическая форма СДС

трофическая язва стопы

диабетическая нейроостеоартропатия (стопа Шарко)

Ишемическая форма СДС

Нейроишемическая форма СДС

Классификация раневых дефектов при СДС (по Wagner)

Степень	Проявления
0	Раневой дефект отсутствует, но есть сухость кожи, клювовидная деформация пальцев, выступание головок метатарзальных костей, другие костные и суставные аномалии
1	Поверхностный язвенный дефект без признаков инфицирования
2	Глубокая язва, обычно инфицированная, но без вовлечения костной ткани
3	Глубокая язва с вовлечением в процесс костной ткани, наличием остеомиелита
4	Ограниченная гангрена (пальца или стопы)
5	Гангрена всей стопы

ДИАГНОСТИКА

Сбор анамнеза

Осмотр нижних конечностей

Оценка неврологического статуса

Оценка состояния артериального кровотока нижних конечностей

Рентгенография стоп и голеностопных суставов в прямой и боковой проекциях

Бактериологическое исследование тканей раны

Анамнез

Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Длительное течение СД	Артериальная гипертензия и/или дислипидемия
Наличие в анамнезе трофических язв стоп, ампутаций пальцев или отделов стопы, деформаций стоп, ногтевых пластинок	Наличие в анамнезе ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний
Злоупотребление алкоголем	Курение

Осмотр нижних конечностей

Нейропатическая форма	Ишемическая форма
Сухая кожа, участки гиперкератоза в областях избыточного нагрузочного давления на стопах	Кожа бледная или цианотичная, атрофична, трещины
Специфичная для СД деформация стоп, пальцев, голеностопных суставов	Деформация пальцев стопы носит неспецифичный характер
Пульсация на артериях стоп сохранена с обеих сторон	Пульсация на артериях стоп снижена или отсутствует
Язвенные дефекты в зонах избыточного нагрузочного давления, безболезненные	Акральные некрозы, резко болезненные
Субъективная симптоматика отсутствует	Переменяющаяся хромота*

*У больных с диабетической нейропатией может отсутствовать.

При осмотре раны следует учитывать:

локализация раны

размер раны:

длина и ширина

площадь

глубина

объем

тип ткани, присутствующий в ране:

струп, некротические ткани, грануляционная ткань, подлежащие структуры (сухожилия, капсулы суставов, кости)

оценить цвет и консистенцию

процент от всей площади раны, покрытой каждым типом ткани

экссудат:

количество (+, ++, +++)

цвет

вязкость

наличие гнойного отделяемого

края раны:

приподнятый край

гиперкератоз

карманы (глубина, длина)

окружающая кожа:

мацерация

гиперемия

отёк

запах

боль (локальная болезненность, степень)

признаки инфекции (местные, системные)

Алгоритм местного лечения ран при СДС

Критический интервал после начала лечения составляет 4 недели, когда уменьшение площади раны менее, чем на 50% указывает на маловероятное заживление раневого дефекта.

ПРИНЦИПЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ:

Хирургическая обработка

Хирургическая обработка в условиях перевязочного кабинета направлена на устранение фибрина, некротически изменённых тканей и гиперкератозов по краям раны. В ряде случаев для ускорения очищения раны могут быть использованы повязки, стимулирующие аутолиз. Обработка раневых дефектов может быть допустима только после разрешения критической ишемии.

Очищение

При промывании раны рекомендуется использовать физиологический р-р для неинфицированных ран или р-р антисептика для инфицированных.

Контроль экссудации

Повязка должна создавать оптимальную среду для ускорения миграции клеток, облегчать аутолиз нежизнеспособных тканей, предотвращать при этом мацерацию краёв раны. Выбранная повязка должна поддерживать влажную среду в ране, контролировать уровень экссудата. Она должна быть хорошо зафиксирована на ране, чтобы не травмировать ее за счет своей подвижности.

Разгрузка конечности

Для разгрузки могут быть использованы:

кресло-каталка

индивидуальная разгрузочная повязка (Total Contact Cast) - золотой стандарт для нейропатической формы СДС

разгрузочный полубашмак

пневмоортез (AirCast), тугор

специализированные ячеистые стельки

волкеры

Несъемные устройства демонстрируют более высокие показатели заживления, чем съемные устройства.

Адьювантная терапия

Если раневой дефект за 4 недели стандартного лечения не уменьшился на 50% от исходного размера, несмотря на проводимые обработки, разгрузку, устранение ишемии и адекватную антибактериальную терапию, стоит рассмотреть адьювантную линию. Адьювантная терапия может включать в себя использование генноинженерных аналогов кожи, местное введение факторов роста, ацеллюлярный матрикс или терапию стволовыми плюрипотентными

клетками, использование коллагенсодержащих повязок или терапию отрицательным давлением. В отечественной клинической практике доступными являются препараты на основе эпидермального ростового фактора. Использование отрицательного давления (NPWT) возможно у пациентов с нейропатической и нейроишемической (после восстановления кровотока) формой. Абсолютно противопоказано использование NPWT у больных с критической ишемией конечности ($T_{sp}O_2 < 30$ мм рт. ст.), остеомиелитом, флегмоной и гангреной стопы.

Устранение инфекции

Наличие инфекции в ране устанавливается по двум или более из указанных клинических признаков:

местный отёк или уплотнение тканей
 локальная гиперемия
 повышенная чувствительность или боль
 локальная гипертермия
 гнойное отделяемое

Периферическая нейропатия или заболевание периферических артерий могут маскировать симптомы и признаки инфекции. Около 50% пациентов с СДС могут не иметь клинических признаков инфекции. В таких случаях распознать наличие инфицированной раны можно, опираясь на следующие косвенные признаки:

увеличение количества раневого экссудата
 рыхлая, бледная грануляционная ткань
 рыхлые «подрытые» края раны
 неприятный запах

Основным методом диагностики инфекционного процесса в ране является бактериологическое исследование. Для анализа необходимо брать образцы тканей из разных участков, так как микрофлора может различаться в разных областях дефекта. Необходимо выявлять не только аэробные, но и анаэробные микроорганизмы и определять их чувствительность к антибактериальным препаратам. Клинически значимым считается содержание бактериальных тел выше 1×10^6 на грамм ткани или обнаружение β -гемолитического стрептококка. Материал для исследования может быть получен при биопсии или кюретаже дна раны. Менее информативно исследование раневого экссудата или мазка с предварительно очищенного и промытого стерильным физиологическим раствором дна раны.

Выделяют следующие степени тяжести раневой инфекции при СДС:

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 лежащих глубже структур (абсцесс, остеомиелит, гнойный артрит, фасциит)

Тяжелая инфекция. Синдром системной воспалительной реакции (SIRS), соответствующий современному пониманию сепсиса. Для его констатации необходимо наличие двух нижеперечисленных признаков:

Температура тела более 38 или менее 36 градусов

ЧСС > 90 уд/мин

Одышка (ЧДД > 20 в мин)

$P_{a}CO_2$ (парциальное давление CO_2 в артериальной крови) < 32 мм рт.ст.

Уровень лейкоцитов более 12 или менее 4 тыс. в мкл

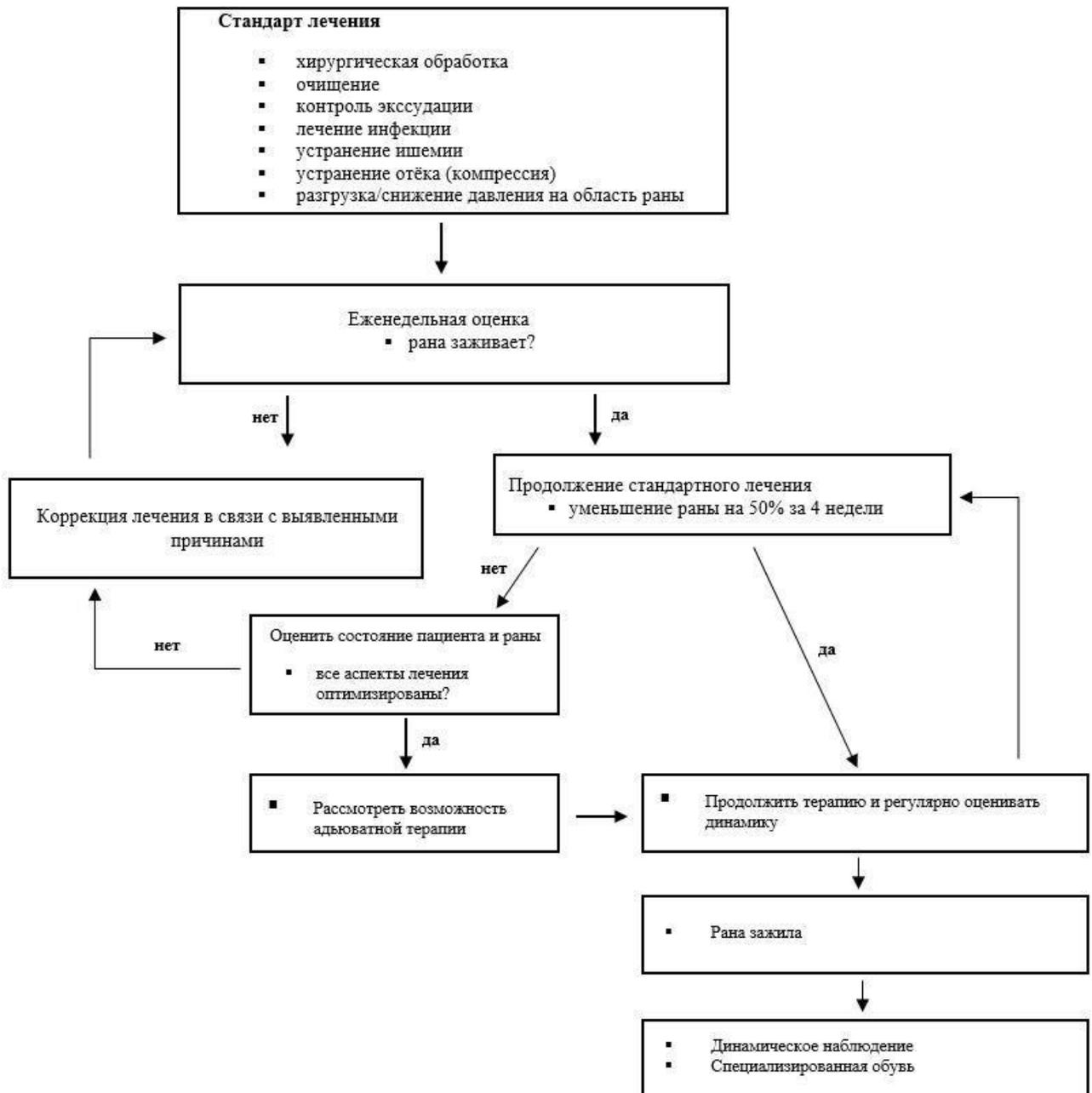
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево (10% и более незрелых (палочкоядерных) форм лейкоцитов)

Устранение ишемии

При наличии критической ишемии, угрожающей потерей конечности - проведение реваскуляризации (эндоваскулярная хирургия, шунтирующее вмешательство).

Устранение отёка

Отек нижних конечностей может увеличить риск повреждения кожи от повязок, пластырей или фиксаторов. Причина отеочного синдрома должна быть верифицирована и скорректирована. Уменьшение выраженности отека может быть достигнуто компрессионной терапией при отсутствии клинически значимой артериальной недостаточности. Это снизит риск давления на нижнюю конечность при ношении разгрузочных средств.



Современные средства закрытия ран

Категория	Характеристики
Влажные марлевые салфетки	Салфетки, смоченные физиологическим или гипертоническим раствором. При длительном использовании вызывают мацерацию окружающей рану

	здоровой кожи
Нетканые абсорбирующие композиционные повязки	Многослойные раневые покрытия, полностью исключают или значительно уменьшают прилипание, содержащие такие впитывающие волокна как целлюлоза, хлопок или вискозу.
Пленки	Поддерживают влажную среду, прозрачные, водостойкие, плотно фиксируются к ране.
Пены	Пенообразующие растворы полимеров, впитывающая способность зависит от толщины повязки.
Гидроколлоиды	В состав входят желатин и пектин. Абсорбирующая способность низкая и зависит от толщины повязки. Плотно фиксируются к коже, непроницаемы для воздуха и воды.
Гидрогели	Полимерные соединения, набухающие при взаимодействии с экссудатом раны, обладающие высокой впитывающей способностью
Аморфные гидрогели	Вода, полимеры и другие ингредиенты, соединенные таким образом, что способны поддерживать влажность раны.
Альгинаты	Нетканая повязка, созданная на основе морских водорослей. При контакте с экссудатом превращается в гель
Комбинация гидрогелей и гидрополимеров	Содержат волокна с высокой абсорбирующей способностью, посредством которых экссудат отводится от раны
Повязки, содержащие антибиотики и антисептики	Повязки, способные постепенно отдавать в рану содержащиеся противомикробные препараты
Комбинированные и импрегнированные повязки	Марлевые и нетканые повязки, импрегнированные солями цинка или антисептиками
Коллагенсодержащие повязки	Повязки на основе свиного, бычьего, человеческого коллагена с добавлением окисленной целлюлозы или альгината

4.2 Формулировка диагноза при сахарном диабете. Определение степени тяжести заболевания; стадии компенсации и декомпенсации.

- **Сахарный диабет 1 типа (2 типа) или Сахарный диабет вследствие (указать причину) или Гестационный сахарный диабет**
- **Диабетические микроангиопатии:**
 - ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);
 - состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года
 - нефропатия (указать стадию хронической болезни почек 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)
 - Артериальная гипертензия (указать степень, риск сердечно-сосудистых осложнений)
 - Дислипидемия
 - Хроническая сердечная недостаточность (указать функциональный класс)
 - Неалкогольная жировая болезнь печени (указать форму)

Важно! Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе.

Важно! В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у пациентов с СД нецелесообразны.

После полной формулировки диагноза следует указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля.

4.3 Лечение СД

Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ)	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин) (Мет)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α -глюкозидаз	<ul style="list-style-type: none"> • Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела

Ингибиторы дигептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4)	<ul style="list-style-type: none"> Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина Глюкозозависимое подавление секреции глюкагона Снижение продукции глюкозы печенью Не вызывают замедления опорожнения желудка Нейтральное действие на массу тела
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (глифлозины) (иНГЛТ-2)	<ul style="list-style-type: none"> Снижение реабсорбции глюкозы в почках Снижение массы тела Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	<ul style="list-style-type: none"> Все механизмы, свойственные эндогенному инсулину

Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов

Группа препаратов	Снижение HbA1c на моно-терапии	Преимущества	Недостатки	Примечания
Средства, влияющие на инсулинорезистентность				
Бигуаниды – метформин – метформин пролонгированного действия	1,0–2,0 %	<ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемии – не влияет на массу тела – улучшает липидный профиль – доступен в фиксированных комбинациях (с ПСМ, иДПП-4, иНГЛТ-2) – снижает риск инфаркта миокарда у пациентов с СД 2 типа и ожирением – снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ – потенциальный кардиопротективный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ) – низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> – желудочно-кишечный дискомфорт – риск развития лактацидоза (редко) – риск развития дефицита витамина В12 при длительном применении 	Противопоказан при СКФ < 30 мл/мин /1,73 м ² (при СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м ² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся тяжелой гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза; беременности и лактации. Разрешен у детей с 10 лет. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.

<p>Тиазолидин-дионы</p> <ul style="list-style-type: none"> – пиоглитазон – росиглитазон 	0,5–1,4 %	<ul style="list-style-type: none"> – снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – снижают риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ 	<ul style="list-style-type: none"> – прибавка массы тела – периферические отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин – медленное начало действия – высокая цена 	<p>Противопоказаны при заболеваниях печени; отеках любого генеза; хронической сердечной недостаточности любого функционального класса; остром коронарном синдроме; ИБС в сочетании с приемом нитратов; кетоацидозе; в комбинации с инсулином (за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулино-резистентности); при беременности и лактации.</p>
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретогоги)				
<p>Препараты сульфонил-мочевины</p> <ul style="list-style-type: none"> – гликлазид – гликлазид МВ – глимепирид – гликвидон – глипизид – глипизид ретард – глибенкламид 	1,0–2,0 %	<ul style="list-style-type: none"> – быстрое достижение сахароснижающего эффекта – опосредованно снижают риск макрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) – низкая цена 	<ul style="list-style-type: none"> – риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p>
<p>Меглитиниды</p> <ul style="list-style-type: none"> – репаглинид – натеглинид 	0,5–1,5 %	<ul style="list-style-type: none"> – контроль постпрандиальной гипергликемии – быстрое начало действия – могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания 	<ul style="list-style-type: none"> – риск гипогликемии (сравним с СМ) – прибавка массы тела – применениекратно количеству приемов пищи – высокая цена 	<p>Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p>

Средства с инкретиновой активностью				
<p>Ингибиторы ДПП-4</p> <ul style="list-style-type: none"> – ситаглиптин – вилдаглиптин – саксаглиптин – линаглиптин – алоглиптин – гозоглиптин – эвоглиптин 	0,5–1,0 %	<ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных комбинациях с метформином – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток 	<ul style="list-style-type: none"> – потенциальный риск панкреатитов (не подтвержден) – высокая цена 	<p>Возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглиптин, эвоглиптин без снижения дозы). С осторожностью при тяжелой печеночной недостаточности (кроме саксаглиптина, линаглиптина), хронической сердечной недостаточности; противопоказаны при кетоацидозе; беременности и лактации.</p>
<p>Агонисты рецепторов ГПП-1</p> <ul style="list-style-type: none"> – эксенатид – эксенатид пролонгированного действия – лираглутид – ликсисенатид – дулаглутид – семаглутид 	0,8–1,8 %	<ul style="list-style-type: none"> – низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – снижение АД – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток – доступны в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами – вторичная профилактика у пациентов с АССЗ (лираглутид, семаглутид, дулаглутид) – возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми ФР – нефропротекция (лираглутид, семаглутид) 	<ul style="list-style-type: none"> – желудочно-кишечный дискомфорт – формирование антител (преимущественно на эксенатиде) – потенциальный риск панкреатита (не подтвержден) – инъекционная форма введения – высокая цена 	<p>Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.</p>

Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике				
Ингибиторы альфа-глюкозидаз – акарбоза	0,5–0,8 %	– не влияют на массу тела – низкий риск гипогликемии – снижают риск развития СД 2 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, ингибирующие реабсорбцию глюкозы в почках				
Ингибиторы НГЛТ-2 – дапаглифлозин – эмпаглифлозин – канаглифлозин – ипраглифлозин – эртуглифлозин [#]	0,8-0,9%	– низкий риск гипогликемии – снижение массы тела – эффект не зависит от наличия инсулина в крови – умеренное снижение АД – значительное снижение риска госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности – нефропротекция – доступны в фиксированных комбинациях с метформином – вторичная профилактика у пациентов с АССЗ – возможно эффективны в качестве первичной профилактики у лиц с сердечно-сосудистыми ФР	– риск урогенитальных инфекций – риск гиповолемии – риск кетоацидоза – риск ампутированных конечностей (канаглифлозин), у остальных препаратов с осторожностью – риск переломов (канаглифлозин) – высокая цена	Противопоказаны при кетоацидозе, беременности, лактации, снижении СКФ < 45 мл/мин /1,73 м ² (ипраглифлозин < 30 мл/мин /1,73 м ²). Требуется осторожность при назначении: – в пожилом возрасте (см. инструкцию к применению) – при хронических урогенитальных инфекциях – при приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 суток до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.
Инсулины				
Инсулины – человеческие – аналоги	1,5–3,5 %	– выраженный сахароснижающий эффект – снижают риск микро- и макрососудистых осложнений	– высокий риск гипогликемии – прибавка массы тела – требуют частого контроля гликемии – инъекционная форма – относительно высокая цена	Нет противопоказаний и ограничений в дозе.

6.1.5. РАЦИОНАЛЬНЫЕ КОМБИНАЦИИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

	Мет-формин	иДПП-4	ПСМ/глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	арГПП-1	Базальный инсулин ³	Инсулин короткого действия ³
Мет-формин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
ПСМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР ¹	НР ¹
иНГЛТ-2	+	+	+	+		+ ²	+	+
арГПП-1	+	НР	+	+	+ ²		+	НР
Базальный инсулин ³	+	+	+	НР ¹	+	+		+
Инсулин короткого действия ³	+	НР	НР	НР ¹	+	НР	+	

Примечания:

+ рациональная комбинация; НР нерациональная комбинация;

¹ за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности;

² у отдельных препаратов не внесена в инструкцию;

³ включая аналоги инсулина

ЛЕЧЕНИЕ СД 1 ТИПА

- Инсулинотерапия
- Самоконтроль гликемии
- Обучение принципам управления заболеванием
- Заместительная инсулинотерапия является единственным методом лечения СД 1 типа
- Питание и физическая активность лишь учитываются для коррекции дозы инсулина

ИНСУЛИНОТЕРАПИЯ СД1 ТИПА

Рекомендуемые режимы инсулинотерапии

В большинстве случаев рекомендуется интенсифицированная (базис-болюсная) инсулинотерапия в режиме многократных инъекций или постоянной подкожной инфузии (помпа) с разделением инсулина на:

- фоновый, или базальный (используются препараты средней продолжительности, длительного и сверхдлительного действия, при помповой инсулинотерапии – препараты ультракороткого действия (ИУКД)). В среднем составляет 50% от суточной дозы инсулина;
- пищевой, или прандиальный (используются препараты ИКД и ИУКД). Следует вычислить углеводной коэффициент - количество единиц инсулина на 1 ХЕ. В среднем составляет 50% от суточной дозы инсулина;
- коррекционный – для снижения повышенного уровня гликемии (используются препараты ИКД и ИУКД). Следует вычислить фактор чувствительности к инсулину - на сколько ммоль/л снижает повышенный уровень глюкозы крови 1 ЕД инсулина.

Коррекция дозы инсулина должна осуществляться ежедневно с учетом данных самоконтроля гликемии в течение суток и количества углеводов в пище, до достижения индивидуальных целевых показателей гликемического контроля.

Рекомендуемыми местами п/к инъекций и инфузии являются:

- Живот: примерно 1 см выше лонного сочленения, примерно 1 см ниже нижнего ребра, примерно 1 см в сторону от пупка и латерально до средне-боковой линии. Смещаться латерально по поверхности передней брюшной стенки не рекомендуется у худых пациентов, так как толщина подкожно-жировой клетчатки уменьшается, что повышает риск в/м введения. Также не следует делать инъекции/инфузию в область пупка и средней линии живота, где подкожно-жировая клетчатка тонкая.
- Передне-наружная часть верхней трети бедер.

в) Верхне-наружная часть ягодиц и наружная часть поясничной области.

г) Средняя наружная треть плеч. Обычно область плеча не рекомендуется для самостоятельных инъекций из-за высокого риска в/м введения препарата (невозможно сформировать складку кожи).

Во втором триместре беременности инсулин можно вводить по всей площади живота, необходимо правильное формирование кожной складки. Боковые области живота могут использоваться для инъекций инсулина без формирования кожной складки. В третьем триместре инъекции можно осуществлять только в боковые области живота при условии правильного формирования кожной складки.

Показания к инсулинотерапии при СД 2 типа:

у лиц с впервые выявленным СД 2 типа – при уровне HbA_{1c}, превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 2.5%, и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации (возможно временное назначение инсулинотерапии)

• у лиц с анамнезом СД 2 типа – при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других сахароснижающих препаратов

• при наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов;

• при кетоацидозе;

• при оперативных вмешательствах, острых интеркуррентных и обострении хронических заболеваний, сопровождающихся нецелевыми уровнями гликемического контроля (возможен временный перевод на инсулинотерапию)

Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

Режим	Схема
Базис-болюсный режим	<ul style="list-style-type: none"> • Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП* • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2 -3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим многократных инъекций 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 средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим многократных инъекций перед едой	<ul style="list-style-type: none"> • Аналог ИУКД или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим базал плюс	<ul style="list-style-type: none"> • Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов ± ПССП*
Режим комбинированного применения базального инсулина и арГПП-1	<ul style="list-style-type: none"> • Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день, вводимые отдельно с арГПП-1 ± ПССП* • Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП*

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро 100 ЕД/мл	<ul style="list-style-type: none"> Хумалог Инсулин лизпро Ринлиз 	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
	Инсулин лизпро 200 ЕД/мл	<ul style="list-style-type: none"> Хумалог 200 			
	Инсулин аспарт	<ul style="list-style-type: none"> НовоРапид 			
	Инсулин глулизин	<ul style="list-style-type: none"> Апидра 			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно-инженерный	<ul style="list-style-type: none"> Актрапид НМ Хумулин Регуляр Инсуман Рапид ГТ Биосулин Р Инсуран Р Генсулин Р Ринсулин Р Росинсулин Р Хумодар Р 100 Рек Возулим-Р Моноинсулин ЧР 	через 20–30 мин	через 2–4 ч	5–6 ч
Средней продолжительности действия*	Инсулин-изофан человеческий генно-инженерный	<ul style="list-style-type: none"> Протафан НМ Хумулин НПХ Инсуман Базал ГТ Биосулин Н Инсуран НПХ Генсулин Н Ринсулин НПХ Росинсулин С Хумодар Б 100 Рек Возулим-Н Протамин-инсулин ЧС 	через 2 ч	через 6–10 ч	12–16 ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин 100 ЕД/мл	<ul style="list-style-type: none"> Лантус Инсулин гларгин Ринглар Базалгар 	через 1–2 ч	не выражен	до 29 ч
	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	<ul style="list-style-type: none"> Туджео 			до 36 ч
	Инсулин детемир	<ul style="list-style-type: none"> Левемир 			до 24 ч
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	<ul style="list-style-type: none"> Тресиба 	через 30–90 мин	отсутствует	более 42 ч
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов*	Инсулин двухфазный человеческий генно-инженерный	<ul style="list-style-type: none"> Хумулин М3 Инсуман Комб 25 ГТ Биосулин 30/70 Генсулин М30 Росинсулин М микс 30/70 Хумодар К25 100 Рек Возулим-30/70 	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют отдельно		

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия*	Инсулин лизпро двухфазный	<ul style="list-style-type: none"> Хумалог Микс 25 Хумалог Микс 50 Ринлиз Микс 25 	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
	Инсулин аспарт двухфазный	<ul style="list-style-type: none"> НовоМикс 30 	Такие же, как у аналогов инсулина ультракороткого действия и НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно		
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	<ul style="list-style-type: none"> Райзодег 	Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в комбинации они действуют раздельно		

* Перед введением следует тщательно перемешать.

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ) и риска тяжелой гипогликемии. Для большинства взрослых пациентов с СД адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7.0%.

Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c^{1, 2}

Категории пациентов Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний ³ и/или риска тяжелой гипогликемии ⁴	< 6,5%	< 7,0%	7,5%	< 8,0%	< 8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	< 7,0%	< 7,5%	< 8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

1. Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.
2. Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

3. ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

4. Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция. Примечание: Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни» (ОПЖ), которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Даже в пожилом возрасте ОПЖ может быть достаточно высокой и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Лечение гестационного сахарного диабета:

1. Модификация образа жизни:

- Питание с полным исключением легко усваиваемых углеводов и ограничением жиров. Рекомендованное количество углеводов - не менее 40% от расчетной суточной калорийности питания под контролем гликемии и кетоновых тел в моче. При появлении кетонурии увеличить количество разрешенных углеводов. Углеводы распределяются на 3 основных приема пищи и 2-3 перекуса в день. Каждый прием пищи должен содержать медленно усваиваемые углеводы, белки, моно- и полиненасыщенные жиры, пищевые волокна. Суточное количество пищевых волокон должно быть не менее 28 грамм суммарно из клетчатки, разрешенных овощей, фруктов, листовых салатов, злаковых и отрубей.

- Дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 минут в неделю, плавание в бассейне, акваэробика и йога для беременных, скандинавская ходьба.

2. Ежедневный самоконтроль гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров), калиброванных по плазме: натощак, через 1 час от начала основных приемов пищи, если пациентка находится только на диетотерапии. При назначении инсулинотерапии – ежедневный самоконтроль гликемии: не менее 7 раз в сутки (перед и через 1 час после приемов пищи, на ночь), при плохом самочувствии, при необходимости (риск гипогликемии, титрация дозы пролонгированного инсулина) – в 3 и 6 ч.

3. Цели гликемического контроля:

- глюкоза плазмы натощак/перед едой/на ночь/ночью < 5,1 ммоль/л;
- глюкоза плазмы через 1 час после еды < 7,0 ммоль/л;

4. Самоконтроль кетонурии 1 раз в 2 недели.

5. Показания к инсулинотерапии: невозможность достижения целевых показателей гликемии (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1–2 недель самоконтроля. Схема инсулинотерапии подбирается индивидуально.

Заболевания щитовидной железы

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научиться распознавать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику в рамках синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

- 1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить синдром тиреотоксикоза (гипотиреоза)
- 2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения диагноза синдрома тиреотоксикоза (гипотиреоза)
- 3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках вышеназванных синдромов
- 4 Уметь сформулировать клинический диагноз
- 5 Уметь назначить адекватную терапию
- 6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Тиреотоксикоз

Синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием.

"Тиреотоксикоз с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова)" (код МКБ – E05.0) представляет собой аутоиммунное заболевание, развивающееся вследствие выработки антител к рТТГ, клинически проявляющееся поражением ЩЖ с развитием синдрома тиреотоксикоза в сочетании с экстратиреоидной патологией (ЭОП). Одновременное сочетание всех компонентов системного аутоиммунного процесса встречается относительно редко и не является обязательным для постановки диагноза.

Тиреотоксикоз у пациентов с узловым/многоузловым зобом (код МКБ – E05.1, E05.2) возникает вследствие развития функциональной автономии узла ЩЖ. Автономию можно определить как функционирование фолликулярных клеток ЩЖ в отсутствие главного физиологического стимулятора – ТТГ гипофиза. При функциональной автономии клетки ЩЖ выходят из-под контроля гипофиза и синтезируют гормоны в избыточном количестве.

Диагностика:

Диагноз тиреотоксикоза основывается на клинической картине, лабораторных показателях (высокий уровень свТ4 и свТ3 и низкое содержание ТТГ в крови). Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ.

Клиническая картина. Пациенты с тиреотоксикозом предъявляют жалобы на повышенную возбудимость, эмоциональную лабильность, плаксивость, беспокойство, нарушение сна, суетливость, нарушение концентрации внимания, слабость, потливость, сердцебиение, дрожь в теле, потерю веса. Нередко больные отмечают увеличение ЩЖ, частый стул, нарушение менструального цикла, снижение потенции, мышечную слабость. При длительном нелеченном тиреотоксикозе может развиваться снижение костной массы - остеопения.

Серьезную опасность для лиц пожилого возраста представляют сердечные эффекты тиреотоксикоза. Фибрилляции предсердий – грозное осложнение тиреотоксикоза. В начале появления фибрилляция предсердий обычно носит пароксизмальный характер, но при сохраняющемся тиреотоксикозе переходит в постоянную форму. При длительно существующем тиреотоксикозе может развиваться дилатационная кардиомиопатия, которая вызывает снижение функционального резерва сердца и появление симптомов сердечной недостаточности.

Развитие функциональной автономии, преимущественно, у лиц пожилого возраста определяет клинические особенности данного заболевания. В клинической картине доминируют сердечно-сосудистые и психические расстройства: апатия, депрессия, отсутствие аппетита, слабость, сердцебиения, нарушения сердечного ритма, симптомы недостаточности кровообращения. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, патология пищеварительного тракта, неврологические расстройства маскируют основную причину заболевания.

ЭОП характеризуется поражением мягких тканей орбиты: ретробульбарной клетчатки, глазодвигательных

мышц; с вовлечением зрительного нерва и вспомогательного аппарата глаза (век, роговицы, конъюнктивы, слезной железы). У больных развивается спонтанная ретробульбарная боль, боль при движениях глазами, эритема век, отек век, гиперемия конъюнктивы, хемоз, проптоз, ограничение подвижности глазодвигательных мышц. Наиболее тяжелыми осложнениями ЭОП являются: нейропатия зрительного нерва, кератопатия с формированием бельма, перфорация роговицы, офтальмоплегия, диплопия.

Классификация размеров зоба

0 Зоба нет. Пальпаторно размеры каждой доли не превышают размеров дистальной фаланги большого пальца исследуемого.

I Размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца исследуемого, зоб пальпируется, но не виден.

II Зоб пальпируется и виден на глаз.

Исследование функциональной активности ЩЖ проводится на основании определения содержания тиреоидных гормонов в крови: свТ4 и свТ3, базального уровня ТТГ.

У некоторых больных отмечается снижение уровня ТТГ без одновременного повышения концентрации тиреоидных гормонов в крови. Такое состояние расценивается как —субклинический тиреотоксикоз, если только оно не обусловлено иными причинами (приемом лекарственных препаратов, тяжелыми нетиреоидными заболеваниями). Нормальный или повышенный уровень ТТГ на фоне высоких показателей свТ4 может указывать на ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза, либо избирательную резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам.

Исследование иммунологических маркеров. Антитела к рТТГ выявляются у 99-100% больных аутоиммунным тиреотоксикозом. В процессе лечения или спонтанной ремиссии заболевания антитела могут снижаться, исчезать или менять свою функциональную активность, приобретая блокирующие свойства.

Классические антитела – антитела к ТГ и ТПО выявляются у 40-60% больных аутоиммунным токсическим зобом. При воспалительных и деструктивных процессах в ЩЖ не аутоиммунной природы антитела могут присутствовать, но в невысоких значениях. Рутинное определение уровня антител к ТПО и ТГ для диагностики ДТЗ не рекомендуется. Определение антител к ТПО и ТГ проводится только для дифференциального диагноза аутоиммунного и неаутоиммунного тиреотоксикоза

Методы визуализации

С помощью **УЗИ** определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхогенность железы при аутоиммунном тиреотоксикозе равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено. При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. УЗИ проводится всем пациентам с тиреотоксикозом.

Сцинтиграфия ЩЖ чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция - ^{99m}Tc , ^{123}I . ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 часов), что значительно уменьшает дозу облучения. При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. При функциональной автономии изотоп накапливает активно функционирующий узел, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. В ряде случаев автономия может носить диффузный характер, за счет диссеминации автономно функционирующих участков по всей ЩЖ. По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, о характере ее поражения (диффузном или узловом), об объеме ткани после резекции или струмэктомии, о наличии эктопированной ткани. Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе, если уровень ТТГ ниже нормы или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загрудинного зоба.

Проведение **КТ** и **МРТ**, рентгенологического исследования с контрастированием барием пищевода помогают диагностировать загрудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода.

Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узлов в ЩЖ. Пункционная биопсия показана при всех пальпируемых узловых образованиях; риск наличия рака одинаков при солитарном узловом образовании и многоузловом зобе

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с:

тиреотоксикозом, обусловленным деструкцией тиреоидной ткани:

- тиреотоксической фазой АИТ,

- подострым тиреоидитом,
- послеродовым тиреоидитом,
- лучевым тиреоидитом,
- амиодарон-индуцированным тиреотоксикозом;

тиреотоксикозом, вызванным избыточной продукцией ТТГ, вследствие ТТГ-продуцирующей аденомы гипофиза или гипофизарной резистентности к тиреоидным гормонам.

Лечение тиреотоксикоза.

Немедикаментозное лечение. До достижения эутиреоза следует ограничить физическую нагрузку и поступление йодсодержащих препаратов, отказаться от курения.

Медикаментозное лечение. Зависит от причины, вызвавшей развитие тиреотоксикоза.

Лечение тиреотоксикоза, обусловленного гиперпродукцией тиреоидных гормонов, начинается с приема тиреостатиков.

Методы лечения тиреотоксикоза:

- консервативное (прием антитиреоидных препаратов)
- оперативное (тиреоидэктомия)
- лечение радиоактивным йодом.

Консервативное лечение диффузного токсического зоба

Консервативное лечение назначается для достижения эутиреоза перед оперативным лечением или радиойотерапией, а также, в отдельных группах пациентов, в качестве базового длительного курса лечения, который, в некоторых случаях, приводит к стойкой ремиссии. В первую очередь, речь идет о пациентах с умеренным увеличением объема ЩЖ (до 40 мл). Длительную консервативную терапию целесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, остеопороз). Важным условием планирования длительной тиреостатической терапии является готовность пациента следовать рекомендациям врача.

Тиамазол является препаратом выбора для всех пациентов, которым планируется проведение консервативного лечения ДТЗ, за исключением лечения ДТЗ в первом триместре беременности, тиреотоксического криза и развития побочных эффектов на тиамазол, когда предпочтение следует отдать пропилтиоурацилу (ПТУ, пропицилу).

Тиамазол в начале назначаются в относительно больших дозах: 30 — 40 мг (на 2 приема) или ПТУ — 300 – 400 мг (на 3 — 4 приема). На фоне такой терапии спустя 4 — 6 недель у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эутиреоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного Т4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным. На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с явным тиреотоксикозом целесообразно назначение бета-адреноблокаторов (анаприлин — 120 мг/сут на 3 — 4 приема или длительно действующие препараты, например, конкор 5 мг/сут., атенолол — 100 мг/сут однократно). При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение глюкокортикоидов: преднизолона –10-15 мг в сутки перорально или гидрокортизона 50-75 мг в сутки внутримышечно.

После нормализации уровня свТ4 пациенту начинают снижать дозу тиреостатика и, примерно через 2-3 недели, переходят на прием поддерживающей дозы (10 мг в день).

Параллельно, начиная от момента нормализации уровня свТ4 или несколько позже пациенту назначается левотироксин в дозе 25 — 50 мкг в день. Такая схема получила название "блокируй и замещай". Критерием адекватности терапии является стойкое поддержание нормального уровня свТ4 и ТТГ.

Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. У всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях и при фарингите,

ангине следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется. При наличии лихорадки срочно исследуется клинический анализ крови. При выявлении нейтропении, или агранулоцитоза, тиреостатик отменяется пожизненно, пациент госпитализируется, назначается антибактериальная терапия препаратами широкого спектра внутривенно. Контроль клинического анализа проводится ежедневно. Консультация гематолога по клиническим показаниям. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния – оперативное лечение или РЙТ.

Если тиамазол выбран в качестве начальной терапии ДТЗ, то лекарственная терапия должна продолжаться около 12-18 месяцев, после чего она постепенно отменяется, если у пациента нормальный уровень ТТГ. Перед отменой тиреостатической терапии желательно определить уровень антител к рТТГ, так как это помогает в прогнозировании исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем антител к рТТГ. При правильно проведенном лечении частота рецидивов после отмены тиреостатических препаратов составляет 70% и более. Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радиоiodтерапии или тиреоидэктомии.

Терапия радиоактивным йодом диффузного токсического зоба

РЙТ при ДТЗ проводится в случае рецидива тиреотоксикоза после правильно проведенного консервативного лечения (непрерывная терапия тиреостатическими препаратами с подтвержденным эутиреозом в течение 12-18 месяцев), невозможности приема тиреостатических препаратов (лейкопения, аллергические реакции), отсутствия условий для консервативного лечения и наблюдения за больным.

РЙТ осуществляется путем проведения целого комплекса технологических процессов, взаимно связанных между собой. РЙТ включает следующие технологии: предварительное обследование, радионуклидную диагностику с внутривенным введением РФП, подготовку РФП, РЙТ с пероральным введением РФП, технологию дозиметрического сопровождения (дозиметрическое планирование РЙТ, контроль реальных доз облучения пациентов при РЙТ, радиационный контроль больных, радиационный контроль персонала и помещений отделения РЙТ). РЙТ может проводиться только в специализированных центрах, способных обеспечить радиационную и экологическую безопасность для больных, сотрудников и окружающей среды. Во всем мире большая часть пациентов с болезнью Грейвса, равно как и с другими формами токсического зоба в качестве лечения получает именно РЙТ. Это связано с тем, что метод эффективен, неинвазивен, относительно дешев, лишен тех осложнений, которые могут развиваться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению ^{131}I являются беременность и грудное вскармливание. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения ^{131}I .

Лечение тиамазолом перед проведением РЙТ при БГ следует считать оправданным у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за обострения тиреотоксикоза (то есть у тех, у кого симптоматика выражена, или у которых уровень свТ4 превышает нормальный в 2-3 раза, у пациентов с сердечно-сосудистыми нарушениями, ЭОП). Пациенты в этой группе риска должны получать лечение β -адреноблокаторами перед терапией радиоактивным йодом. В ряде ситуаций (агранулоцитоз, лейкопения, аллергические реакции) терапия ^{131}I может быть назначена и без какой-либо подготовки.

Последующее наблюдение в течение первых 1-2 месяцев после терапии ^{131}I должно включать в себя определение уровня свТ4 и свТ3. Если у пациента сохраняется тиреотоксикоз, наблюдение должно быть продолжено с интервалом 4-6 недель. Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 месяцев после терапии ^{131}I рекомендуется повторное лечение ^{131}I . Если гипотиреоз развивается в ранние сроки после терапии ^{131}I , то есть уже примерно через 4-6 недель, он может носить транзиторный характер и после него может вновь возобновиться тиреотоксикоз.

Оперативное лечение показано при загрудинном расположения зоба, диффузных и узловых формах зоба с компрессионным синдромом, отказе пациента от РЙТ. Тотальная тиреоидэктомия являются методом выбора хирургического лечения ДТЗ. Если операция выбрана в качестве лечения ДТЗ, пациент должен быть

направлен к специализированному хирургу, владеющему техникой тиреоидэктомии.

Если у пациента с ДТЗ выявлено узловое образование в ЩЖ, проводится пункционная биопсия и цитологическое исследование. При подтверждении коллоидного характера узлового зоба тактика лечения не отличается от изложенной выше.

Перед проведением тиреоидэктомии необходимо достижение эутиреоидного состояния (нормальный уровень свТ3, свТ4) на фоне терапии тиреостатиками. При исключительных обстоятельствах, когда достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на анти тиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует

необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или плазмамерунга (назначение пациенту йодида калия непосредственно в предоперационном периоде в сочетании с β -блокаторами).

После тиреоидэктомии по поводу ДТЗ рекомендуется определение уровня кальция, и, при необходимости, назначение дополнительно препаратов кальция и витамина Д. Приём анти тиреоидных препаратов необходимо прекратить. Препараты левотироксина назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета,

ориентировочно, 1.7 мкг/кг веса пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6-8 недель после операции.

Лечение узлового/многоузлового токсического зоба

Пациентам с узловым/многоузловым токсическим зобом показана терапия радиоактивным йодом или тиреоидэктомия. Длительное лечение тиамазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (престарелый возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

Лечение субклинического тиреотоксикоза

Лечение субклинического тиреотоксикоза рекомендуется при стойком снижении уровня ТТГ- менее 0,1 мЕд/л у всех пациентов 65 лет и старше, у женщин в постменопаузе, которые не принимают ни эстрогены или бисфосфонаты, а также у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска, заболеваниями сердца, остеопорозом. Если уровень ТТГ стойко снижен ниже границы референсного диапазона, но $\geq 0,1$ мЕд/л, лечение субклинического тиреотоксикоза должно быть рассмотрено у пациентов ≥ 65 лет и у пациентов с заболеваниями сердца или симптомами тиреотоксикоза.

Лечение тиреотоксикоза во время беременности

При выявлении подавленного уровня ТТГ в первом триместре (менее 0,1 мЕд/л) у всех пациенток необходимо определить уровень св Т4 и св Т3. Дифференциальная диагностика ДТЗ и гестационного тиреотоксикоза основывается на выявлении зоба, антител к рТТГ, эндокринной офтальмопатии и другой аутоиммунной патологии; выявление антител к ТПО этого сделать не позволяет. Проведение скинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются анти тиреоидные препараты. И ПТУ и тиамазол свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождения ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому анти тиреоидные препараты назначают в минимально возможных дозах. Доза тирозола не должна превышать 15 мг в сутки. Доза пропицила – 200 мг сутки.

Контроль свТ4 осуществляется через 2-4 недели. После достижения целевого уровня свТ4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тирозолола до 5-7,5 мг, пропицила до 50-75 мг). Уровень свТ4 необходимо контролировать ежемесячно или по ситуации. К концу второго и в третьем триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия ДТЗ и у большинства беременных тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора в первом триместре является ПТУ, во втором и третьем – тиамазол. Это связано с тем, что приём тиамазола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в первом триместре. При недоступности и непереносимости ПТУ может быть назначен тиамазол. У пациенток, получающих тиамазол при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность и, при ее наступлении, переводить их на прием ПТУ, а в начале второго триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. В литературе отмечены редкие случаи тяжелых гепатотоксических реакций на прием ПТУ. Если пациентка исходно получала ПТУ, её аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз анти тиреоидных препаратов, а также непереносимости тиреостатика (аллергические реакции или выраженная лейкопения) или отказа беременной принимать тиреостатики, показано оперативное лечение, которое можно проводить во втором триместре. В первом триместре высока вероятность спонтанного аборта, а в третьем - преждевременных родов.

При транзиторном ХГЧ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.

Узловой зоб

Узловой зоб — собирательное клиническое понятие, объединяющее различные по морфологии объемные образования ЩЖ, выявляемые с помощью пальпации и УЗИ, равные и превышающие 1 см. Термин «многоузловой зоб» целесообразно использовать при обнаружении в ЩЖ двух и более узловых образований.

Патологическое значение узлового зоба сводится к следующему:

1. Относительно небольшому риску того, что узловое образование является злокачественной опухолью ЩЖ (около 4%); среди злокачественных опухолей ЩЖ чаще всего (более 90%) встречается высокодифференцированный рак (папиллярный, фолликулярный), имеющий относительно «доброкачественное» течение и хороший прогноз для жизни.
2. Относительно небольшому риску значительного увеличения ЩЖ со сдавлением окружающих органов и/или формированием косметического дефекта;
3. Определенному риску развития функциональной автономии ЩЖ и тиреотоксикоза чаще в пожилом возрасте.

Основными направлениями обследования пациентов с узловым зобом являются: исключение злокачественной природы образования, оценка принадлежности пациента к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, диагностика состояний, снижающих качество жизни пациентов при доброкачественных образованиях ЩЖ (функциональная автономия, синдром компрессии трахеи, косметический дефект).

ДИАГНОСТИКА УЗЛОВОГО ЗОБА

Методом первичной диагностики узлового зоба является пальпация ЩЖ и регионарных лимфоузлов, сбор анамнеза для оценки принадлежности больного к группе риска развития РЩЖ.

Образования ЩЖ **менее 1 см**, случайно выявленные при УЗИ, обычно не имеют клинического значения. **Исключением является наличие признаков, характерных для агрессивных форм рака:**

- уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
- наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез МРЩЖ;
- паралич голосовой складки;
- узловые образования ЩЖ, случайно выявленные при ПЭТ;
- пациенты моложе 20 лет.

Первично-множественные поражения ЩЖ при раке и семейный анамнез высокодифференцированного РЩЖ не являются факторами агрессивности заболевания.

Лабораторная диагностика

При выявлении у пациента узлового образования ЩЖ показано определение базального уровня ТТГ и кальцитонина крови. Оценка базального уровня кальцитонина крови значительно превосходит ТАБ в диагностике МРЩЖ.

При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно проводится определение уровня свободного Т4 и свободного Т3, при обнаружении повышенного ТТГ — уровня свободного Т4.

Если уровень базального кальцитонина выше 100 пг/мл, это крайне подозрительно в отношении МРЩЖ. При повышенном базальном уровне кальцитонина, но менее 100 пг/мл, показано проведение стимуляционного теста.

Методика проведения:

После забора крови из вены для определения уровня базального кальцитонина пациенту внутривенно болюсно в течение 30 секунд вводят глюконат кальция из расчета 2,5 мг (0,27 мл 10% раствора) на 1 кг массы тела. При весе пациента более 70 кг вводят 20 мл раствора. Стимулированный уровень кальцитонина определяется через 2 и 5 минут после введения раствора.

Уровень стимулированного кальцитонина менее 60 пг/мл считается нормальным, от 60 до 100 пг/мл требует повторного теста через 6 месяцев. Уровень стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл также крайне подозрителен в отношении МРЩЖ.

Определение уровня тиреоглобулина, а также антител к ЩЖ при узловом зобе на первичном этапе диагностики не показано.

УЗИ щитовидной железы

Несмотря на высокую чувствительность в выявлении узловых образований ЩЖ, УЗИ не является скрининговым методом, т.к. приводит к выявлению огромного количества непальпируемых инциденталом. Такой подход не оправдан ни с медицинской, ни с экономической точки зрения. Основной задачей УЗИ при узловом зобе является определение показаний к ТАБ и навигационный контроль за ее проведением.

Показаниями к УЗИ являются:

- пальпируемое образование на шее (в т.ч. в проекции ЩЖ);
- увеличенные шейные лимфоузлы;
- семейный анамнез МРЩЖ (семейные формы ПРЩЖ не протекают более 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 т.ч. и при РЩЖ);
- изменение уровня ТТГ.

Важнейшим диагностическим этапом УЗИ является исследование регионарных лимфоузлов, при котором оценивают следующие признаки:

- размер (необходимо оценивать диаметр или переднезадний размер, а не длину. Для всех шейных лимфоузлов, кроме II уровня, диаметр не более 6 мм, для II уровня не более 7 – 8 мм);
- соотношение длинной и короткой оси;
- наличие/отсутствие ворот;
- кистозные изменения;
- точечные гиперэхогенные включения (микрокальцинаты);
- характер васкуляризации (ворота или весь лимфоузел);
- повышение эхогенности лимфоузла (сходство с нормальной тканью ЩЖ).

Наиболее специфичными признаками, позволяющими заподозрить метастатическое поражение лимфоузла, являются микрокальцинаты, кистозный компонент, периферическая васкуляризация, сходство ткани лимфоузла с тканью ЩЖ; менее специфичными – увеличение размеров, закругленность контуров, отсутствие ворот.

Радиоизотопное сканирование

Проводится при узловом зобе при субклиническом или манифестном тиреотоксикозе для дифференциальной диагностики функциональной автономии и других причин тиреотоксикоза.

Компьютерная томография

КТ применяется для оценки синдрома компрессии трахеи при наличии соответствующих жалоб.

Рентгенография органов шеи с контрастированием пищевода и МРТ являются малоинформативными методами.

ТАБ щитовидной железы

Тонкоигольная аспирационная биопсия является основным методом дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений ЩЖ. **Обязательно проводится под ультразвуковым контролем** квалифицированным врачом любой специальности (эндокринолог, эндокринный хирург, онколог, врач лучевой диагностики).

Показания для проведения ТАБ:

- уровень базального или стимулированного кальцитонина более 100 пг/мл;
- наличие увеличенных регионарных лимфоузлов;
- облучение головы и шеи в анамнезе;
- семейный анамнез МРЩЖ;
- паралич голосовой складки;
- пациенты моложе 20 лет;

- при изменении ультразвуковой структуры доброкачественных узлов ЩЖ (в процессе динамического наблюдения) или при появлении увеличенных или измененных шейных лимфоузлов.

При образованиях менее 1 см, если пациент не относится к группе риска наличия агрессивных форм РЩЖ, проведение ТАБ нецелесообразно независимо от ультразвуковых характеристик узла ЩЖ, кроме пациентов моложе 20 лет.

При обнаружении при УЗИ измененных регионарных лимфоузлов показана их прицельная ТАБ, диагностическая точность которой повышается при исследовании смыва из иглы на тиреоглобулин или кальцитонин в зависимости от предполагаемой морфологической формы РЩЖ. После пункции измененного лимфоузла игла промывается физиологическим раствором, пробирка с которым отправляется в лабораторию для определения тиреоглобулина или кальцитонина. Для метастатического поражения лимфоузлов характерна очень высокая концентрация этих веществ в смыве из иглы (обычно более 1000 нг/мл или пг/мл)

Классификация EU-TIRADS используется для того, чтобы определить дальнейшую тактику ведения пациентов, у которых выявили узловые изменения в щитовидной железе.

Классификация EU-TIRADS:

- EU TIRADS 1 – узел нет (риск малигнизации отсутствует);
- EU TIRADS 2 – риск малигнизации \approx 0%, ТАБ не показана (кроме проведения ТАБ с лечебной целью);
- EU TIRADS 3 – риск малигнизации 2-4%, ТАБ показана при узлах более 20 мм;
- EU TIRADS 4 – риск малигнизации 6-17%, ТАБ показана при узлах более 15 мм;
- EU TIRADS 5 - риск малигнизации 26-87%, ТАБ показана при узлах более 10 мм; при узлах менее 10 мм возможно проведение ТАБ или активное наблюдение.

Цитологическое исследование

Наиболее эффективно использование шести стандартных категорий заключений современной международной цитологической классификации (Bethesda Thyroid Classification, 2009):

- I категория – **неинформативная пункция** (периферическая кровь, густой коллоид, кистозная жидкость);
- II категория – **доброкачественное образование** (коллоидные и аденоматозные узлы, хронический аутоиммунный тиреоидит, подострый тиреоидит);
- III категория – **атипия неопределенного значения** (сложная для интерпретации пункция с подозрением на опухолевое поражение);
- IV категория – **фолликулярная неоплазия**;
- V категория – **подозрение на злокачественную опухоль** (подозрение на папиллярный рак, подозрение на медулярный рак, подозрение на метастатическую карциному, подозрение на лимфому);
- VI категория – **злокачественная опухоль** (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медулярный рак, анапластический рак).

Заключения, содержащие только описательную часть, а также заключения без конкретного цитологического диагноза («атипичных клеток не обнаружено», «данных за рак нет») расцениваются как неинформативные. В этих ситуациях необходимо проконсультировать готовые цитологические препараты у опытного морфолога или повторить ТАБ в специализированном лечебном учреждении.

ЛЕЧЕНИЕ

Хирургическое лечение

На основании заключения цитологического исследования определяется вероятность злокачественности образования ЩЖ и лечебная тактика в отношении каждого больного:

- **неинформативная пункция** – вероятность злокачественности – 1 – 4%, рекомендуется повторная ТАБ;
- **доброкачественное образование** – вероятность злокачественности – 0 – 4%, рекомендуется динамическое наблюдение. Показания к оперативному лечению при доброкачественном заключении ТАБ:
 - 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 гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;
- **фолликулярная неоплазия** – вероятность злокачественности – 15 – 30%, рекомендуется гемитиреоидэктомия с интраоперационным гистологическим исследованием;
- **фолликулярная неоплазия более 5 см** – вероятность злокачественности более 50%, в связи с низкой чувствительностью интраоперационного гистологического исследования и высокой вероятностью повторной операции, возможно обсуждение с пациентом целесообразности выполнения тиреоидэктомии;
- **подозрение на злокачественную опухоль** – вероятность злокачественности – 60 – 75%, рекомендуется тиреоидэктомия;
- **злокачественная опухоль** – вероятность злокачественности – 97 – 99%, рекомендуется тиреоидэктомия.

Терапия радиоактивным йодом

При функциональной автономии ЩЖ терапия радиоактивным йодом является методом выбора.

Супрессивная терапия препаратами тиреоидных гормонов

При узловом зобе не показана, т.к. неэффективна и сопряжена с высоким риском побочных эффектов.

Альтернативные методы лечения

Различные виды малоинвазивной деструкции (чрескожная склеротерапия этанолом, лазерная деструкция) являются предметом дальнейшего изучения. В отдельных случаях могут рассматриваться как альтернатива хирургическому лечению исключительно при доброкачественных образованиях ЩЖ по данным ТАБ.

НАБЛЮДЕНИЕ

ТАБ не является методом динамического наблюдения доброкачественных образований ЩЖ.

Динамическое наблюдение заключается в периодическом 1 раз в 1 – 2 года УЗИ ЩЖ и определении уровня ТТГ и кальцитонина. При увеличении образования более или появлении симптомов агрессивности РЩЖ, показана ТАБ.

Тиреоидиты

Группа заболеваний ЩЖ, различных по этиологии, патогенезу, клиническим проявлениям.

Острый тиреоидит (ОТ, острый гнойный тиреоидит, бактериальный тиреоидит, острый струмит) – острое воспаление ЩЖ, вызванное бактериальной инфекцией.

Острый негнойный тиреоидит – воспалительное заболевание ЩЖ в результате лучевого воздействия (радиойодтерапии), травмы или кровоизлияния в ЩЖ.

Подострый тиреоидит (ПТ; гранулематозный тиреоидит, тиреоидит Де Кервена, вирусный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит) – это заболевание ЩЖ воспалительного характера, предположительно вирусной этиологии, длящееся от одной недели до нескольких месяцев, в разгар заболевания чаще всего проявляющееся выраженной болезненностью в области ЩЖ и лихорадкой, иногда с присоединением симптомов тиреотоксикоза; имеющее склонность к рецидивированию.

Амиодарон-индуцированные тиреоидиты – группа заболеваний, сопровождающаяся дисфункцией ЩЖ, возникших в результате применения амиодарона.

Цитокининдуцированные тиреоидиты – заболевания ЩЖ, чаще всего, деструктивного характера, возникающие в результате использования препаратов на основе цитокинов.

Тиреоидиты в результате применения средств, содержащих литий - группа заболеваний, сопровождающихся дисфункцией ЩЖ, возникших в результате применения препаратов лития.

Тиреоидит Риделя (ТР) — редкое заболевание, характеризующееся обширным фиброзом, часто поражающим, помимо ЩЖ, окружающие структуры.

Этиология и патогенез

Острый тиреоидит. У взрослых заболевание преимущественно вызвано *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus hemolytica*, *Streptococcus pneumoniae* или анаэробными стрептококками, которые встречаются более чем у 80% случаев.

У детей α - и β -гемолитический стрептококки и разнообразные анаэробы обнаруживаются приблизительно в 70% случаев, тогда как смешанные болезнетворные микроорганизмы выявляются у 50% больных и более.

Также в литературе описаны случаи грибкового, туберкулёзного, паразитарного и сифилитического поражения ЩЖ.

Прослеживается отчетливая связь появления ОТ с перенесенным острым инфекционным заболеванием ЛОР-органов (тонзиллиты, синуситы, отиты) и пневмониями, преимущественно у пациентов с ослабленной иммунной системой (пациенты с ВИЧ, лимфомой Ходжкина, после аутотрансплантации органов, после химиотерапии, злоупотребляющие алкоголем). Инфицирование происходит гематогенным или лимфогенным путём, либо в результате прямого попадания инфекции в ЩЖ при травме и ранении, в результате инвазивных медицинских манипуляций (пункционная биопсия, склеротерапия этанолом, лазерная фотокоагуляция, радиочастотная термоабляция). Преимущественно поражается одна доля

ЩЖ. Воспалительный процесс в ЩЖ проходит все стадии: альтерации, экссудации, пролиферации.

Частой причиной рецидивирующих тиреоидитов (чаще встречается в детском возрасте) является наличие сообщения (фистулы) доли ЩЖ с грушевидным синусом. Отличительной особенностью этой детской патологии является поражение только левой доли ЩЖ.

Подострый тиреоидит. Обычно ПТ развивается после перенесенной вирусной инфекции, чаще всего, вирусной инфекции верхних дыхательных путей. В пользу вирусной этиологии свидетельствуют длительный продромальный период, эпидемический характер заболеваемости, сезонное (зимой и осенью) увеличение случаев заболеваемости. Предполагаемые возбудители: вирус эпидемического паротита, вирус Коксаки, аденовирусы, ЕСНО-вирусы, вирусы гриппа, в том числе H1N1, вирус Эпштейна–Барр. Вирус эпидемического паротита культивируется непосредственно из ткани ЩЖ, вызванной подострым тиреоидитом, по-видимому, являясь особым этиологическим фактором. Кроме того, ПТ был ассоциирован с другими вирусными состояниями, такими как инфекционный мононуклеоз, ВИЧ.

Существует генетическая предрасположенность к ПТ, так как заболеваемость выше у лиц с *HLA-BW35*.

Проникая внутрь клетки, вирус вызывает образование атипичных белков, на которые организм реагирует воспалительной реакцией. Воспалительный процесс в ЩЖ приводит к деструкции фолликулярных клеток и фолликулов, потере фолликулами коллоида. Отмечается инвазия ЩЖ полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами, образуются гранулемы, которые содержат гигантские многоядерные клетки. Наряду с деструктивными изменениями наблюдается пролиферация тиреоидных клеток и образование новых фолликулов. Все содержимое поврежденного фолликула железы попадает в кровеносное русло (тиреотоксикоз без гиперфункции ЩЖ).

Амиодарон-индуцированные тиреоидиты. Амиодарон — антиаритмический препарат III класса, применяемый для купирования угрожающих жизни суправентрикулярных и желудочковых аритмий, с высоким содержанием йода: 1 таблетка (200 мг) препарата содержит 74 мг йода, при метаболизме которого высвобождается около 7 мг йода в сутки, что во много раз превышает суточную потребность в элементе. Амиодарон и его метаболит дизэтиламиодарон обладают способностью активно накапливаться некоторыми тканями организма (жировой тканью, печенью, лёгкими, в меньшей степени скелетной мускулатурой, почками, сердцем, мозгом), а период его полужизни составляет 22–100 дней. Таким образом, амиодарон и йодированные продукты его метаболизма могут сохраняться в организме долгое время после отмены препарата.

У большинства пациентов, принимающих амиодарон, отмечаются незначительные изменения уровня гормонов щитовидной железы, объясняемые его влиянием на их синтез, транспортировку и высвобождение. Среди основных механизмов влияния амиодарона на ЩЖ и тиреоидный статус можно отметить следующие:

□ Большие дозы йода, высвобождаемые в ходе метаболизма амиодарона, угнетают синтез тиреоидных гормонов (эффект Вольфа–Чайкова) и их высвобождение. Острый эффект Вольфа–Чайкова длится несколько дней, после чего наступает т.н. ускользание – синтез и высвобождение тиреоидных гормонов возвращается к прежнему уровню.

□ Подавляя активность 5' дейодиназы I типа в периферических тканях, особенно в печени, амиодарон уменьшает конверсию T4 в T3, вызывает уменьшение сывороточного уровня T3 и повышение реверсивного T3, что часто сочетается с повышением уровня общего T4 и свободного T4 в связи с уменьшением клиренса последних. Подавляя активность 5' дейодиназы II типа, амиодарон приводит к уменьшению образования T3 в гипофизе, и, таким образом, к небольшому повышению уровня ТТГ в сыворотке.

□ Амиодарон снижает проникновение тиреоидных гормонов в клетки периферических тканей, а на клеточном уровне связываясь с их рецепторами может проявлять свойства как агониста, так и антагониста за счет структурного сходства.

□ Амидарон оказывает самостоятельный токсический эффект, усиливаемый содержанием йода в молекуле, при этом его активный метаболит дизэтиламидарон обладает большей цитотоксичностью и его интратиреоидная концентрация выше самого препарата.

Тем не менее, все вышеописанные процессы как правило протекают умеренно с изменяющейся интенсивностью на различных сроках приема амидарона и в результате «адаптации» к ним организма в норме не приводят к значимому отклонению тиреоидных гормонов. Однако у отдельных пациентов эти механизмы становятся частью патогенеза более глубоких нарушений – индуцированных амидароном тиреопатий.

Амидарон-индуцированный гипотиреоз

□ Амидарон-индуцированный гипотиреоз вероятно является следствием исходно имеющегося дефекта, обуславливающего повышенную восприимчивость к ингибирующему воздействию йода на синтез гормонов и/или невозможность преодолеть эффект Вольфа–Чайкова. Гипотиреоз может разрешиться после прекращения терапии амидароном (как правило в течение 2-4 мес), или же персистировать. При этом длительно сохраняющийся после отмены амидарона гипотиреоз, почти всегда обусловлен формированием хронического аутоиммунного тиреоидита. Обращает внимание, что четкая связь между суточной или кумулятивной дозой амидарона и риском развития амидарон-индуцированного гипотиреоза отсутствует. Тот факт, что повышенный риск развития имеют женщины (у которых тиреоидит Хашимото встречается в 7 раз чаще) и пациенты, у которых до начала терапии определялись АТ-ТПО, также свидетельствует о существенном вкладе аутоиммунного компонента в патогенез состояния. Данные большинства исследований говорят о том, что появление не выявлявшихся ранее антител к ЩЖ после назначения амидарона** маловероятно, и в совокупности с отмечаемым на фоне терапии увеличением определенных субпопуляций лимфоцитов, свидетельствуют скорее о его способности обострять уже существовавший аутоиммунный процесс у восприимчивых пациентов.

Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз

В основе патогенеза тиреотоксикоза на фоне приема амидарона лежат два основных механизма, согласно которым выделяют два типа амидарон-индуцированного тиреотоксикоза:

□ Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз I типа – форма заболевания, развивающаяся из-за избыточного неконтролируемого синтеза тиреоидных гормонов автономно функционирующей тканью ЩЖ у лиц с ее исходной патологией - узловым зобом или «латентной» болезнью Грейвса–Базедова. Дополнительная йодная нагрузка активизирует процессы биосинтеза и секреции тиреоидных гормонов, приводя к функциональной автономии узла или активации ДТЗ. Развивается, в среднем, через 2-6 месяцев после назначения амидарона**.

□ Амидарон-индуцированный тиреотоксикоз II типа возникает у лиц без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ и связан с развитием деструктивных процессов вследствие действия самого амидарона, а не только йода (то есть форма лекарственного тиреоидита) и выходом ранее синтезированных гормонов в кровоток. Развивается, в среднем, через 27-32 месяца после назначения амидарона.

□ Тиреотоксикоз смешанного типа, сочетающий черты амидарон-индуцированного тиреотоксикоза I и 2-го типов, как правило, диагностируется ретроспективно, в ходе исследования послеоперационного материала ткани ЩЖ или исходя из клиники заболевания (тяжесть тиреотоксикоза, отсутствие эффекта от приема антитиреоидных препаратов или преднизолона). Обычно развивается в йододефицитных районах.

Определение типа амидарон-индуцированного тиреотоксикоза лежит в основе лечебной тактики. **Цитокининдуцированные тиреоидиты.** Нередко для лечения онкологических (карциноидные опухоли), вирусных (гепатит В и С) и аутоиммунных заболеваний (рассеянный склероз) используются препараты из группы цитокинов, которые модулируют иммунный ответ.

Цитокины представляют собой небольшие растворимые белки, секретируемые клетками иммунной системы и другими клетками, являются частью межклеточной системы связи, отвечающей за иммунный ответ. Эти белки, связывая специфические клеточные рецепторы, либо индуцируют, либо ингибируют регулируемые ими гены. Во время вирусной инфекции различные цитокины играют роль как в вирусном клиренсе, так и в повреждении тканей.

При наличии вируса гепатита С в организме вирион может инфицировать фолликулярные клетки у иммунокомпетентных пациентов, что, вероятно, является потенциальным механизмом развития дисфункции.

Однако, если вирион не инфицирует клетки ЩЖ, вирусные белки, выделяемые из вирионов, также могут приводить к значимым физиологическим последствиям. Например, было показано, что белки E2 могут индуцировать апоптоз и активировать провоспалительный цитокин интерлейкин 8.

Тиреоидиты, возникшие в результате применения средств, содержащих литий.

Пациенты, принимающие препараты лития для лечения биполярного расстройства также имеют повышенный риск развития дисфункции ЩЖ: диффузного и узлового зоба, а по некоторым данным и дисфункции ЩЖ: гипотиреоза и реже тиреотоксикоза.

Развитие гипотиреоза объясняют несколькими механизмами: прямым ингибированием фермента, ответственного за регуляцию пролиферации тиреоцитов, нарушением захвата йода и высвобождения тиреоидных гормонов, а также снижением чувствительности рецепторов к ТТГ. Из-за выявленной способности лития угнетать функциональную активность тиреоцитов ранее его применение рассматривалось в качестве одной из возможных терапевтических мер при тиреотоксикозе. Таким образом, снижение функции ЩЖ на фоне его приёма можно считать закономерным. Развитие зоба объясняется скорее не влиянием повышения уровня ТТГ по обратной связи, а непосредственным влиянием на внутриклеточные механизмы пролиферации. Данный вывод следует из результатов исследования, подтвердившего большую частоту развития зоба на фоне терапии литием, а также отсутствие связи между структурными изменениями ЩЖ и уровнем тиреоидных гормонов.

Одна из форм тиреоидита, связанного с приёмом лития, характеризуется преходящим трехфазным течением с возможным исходом в гипотиреоз, аналогичное таковому при безболевым тиреоидите. Однако результаты гистологических исследований пациентов с литий-индуцированным «молчащим» тиреоидитом представляют картину отличную от безболевого, выявляя разрушения клеток в отсутствие лимфоцитарной инфильтрации.

Отсутствие подтверждений связи между приёмом лития и уровнем АТ-рТТГ вместе с результатами гистологических исследований свидетельствуют скорее в пользу непосредственного цитотоксического воздействия лития, нежели об аутоиммунном механизме повреждений. Разрушение клеток с высвобождением тиреоидных гормонов рассматривается, как наиболее вероятная причина транзиторного тиреотоксикоза при приёме лития. Тем не менее, клинически они неотличимы.

Тиреоидит Риделя. Этиология ТР неизвестна. Данное заболевание может быть очень редким вариантом хронического аутоиммунного тиреоидита Хашимото или как проявление системного фиброза, связанного с продукцией IgG4. Наличие антител к ткани ЩЖ, эозинофильная инфильтрация и положительный эффект лечения глюкокортикостероидами позволяют предположить аутоиммунный характер поражения. Антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) выявляются примерно у 90% пациентов с АИТ.

ТР может сочетаться с фиброзом орбит, первичным склерозирующим холангитом, фиброзом средостения и забрюшинного пространства, являться частью мультифокального идиопатического фиброзирующего расстройства.

Характерной особенностью ТР является замена ткани ЩЖ плотной фиброзной соединительной тканью. Фиброз может распространяться на соседние ткани: околощитовидные железы, мышцы шеи, гортанные нервы, кровеносные сосуды. Фиброзная ткань проникает в скелетные мышцы шеи, плотно спаивается с пищеводом и трахеей,

вызывая их сужение. Заболевание имеет злокачественное течение. Агрессивный рост фиброзной ткани, продолжается и после удаления зоба, прогрессирует и после повторных операций, направленных на освобождение трахеи от стенозирующих разрастаний грубой фиброзной соединительной ткани.

Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Существует несколько вариантов классификации тиреоидитов.

I. По гистологической картине:

1. Острые:

- Бактериальный тиреоидит (гнойный);
- Грибковый (candida, aspergillus, pneumocystis, histoplasma);
- Паразитарный (Echinococcosis, Cysticercosis);
- Радиационно-индуцированный (после применения I131);
- Посттравматический тиреоидит (после грубой пальпации, травмы шеи).

2. Подострые:

- Тиреоидит Де Кервена (гранулематозный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит);
- Подострый лимфоцитарный тиреоидит (спорадический, синонимы: безболевого, «немой» тиреоидит, послеродовой тиреоидит).

3. Хронические:

а) Аутоиммунные:

- Тиреоидит Хашимото;
- Болезнь Грейвса;
- Эутиреоз при наличии антител (АТ);
- Атрофический тиреоидит (первичная микседема);
- Фокальный лимфоцитарный тиреоидит при папиллярной карциноме;
- Ювенильный.

б) Медикаментозные:

- Вследствие применения средств с высоким содержанием йода:

1) Амiodарон- индуцированные тиреоидиты:

- амiodарон-индуцированный гипотиреоз: субклинический/манифестный, транзиторный/постоянный;
- амiodарон-индуцированный тиреотоксикоз:
- тип I (йодиндуцированный);
- тип II (деструктивный);
- смешанного типа;

2) Вследствие применения рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ;

- Вследствие цитотоксического действия препаратов:

1) Вследствие применения препаратов лития;

2) Тиреоидиты, вызванные применением некоторых антибактериальных препаратов (Миноциклин, Рифампицин)

- Цитокининдуцированные тиреоидиты:

1) Интерфероны, интерлейкин-2;

2) Ингибиторы фактора некроза альфа (Инфликсимаб);

3) Моноклональные антитела, ингибирующие контрольные точки иммунного ответа, также известные как чекпойнт ингибиторы (checkpoint inhibitor):

блокирующие цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген 4 (CTLA-4)

– Ипилимумаб; блокирующие белок запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1) - Пембролизумаб, Ниволумаб; блокирующие лиганд рецептора запрограммированной клеточной гибели (PD-L1) Атезолизумаб, Дурвалумаб, Авелумаб.

- Вследствие ишемического действия препаратов:

1) Ингибиторы протеинкиназы (Сорафениб).

г) Фиброзный тиреоидит (Зоб Риделя)

- с отсутствием компрессионного синдрома;

- с наличием компрессионного синдрома.

II. По функциональному состоянию щитовидной железы:

1. Деструктивные тиреоидиты

- подострый, гранулематозный тиреоидит (тиреоидит де Кервена);
- подострый спорадический лимфоцитарный тиреоидит (безболевого, «немой»);
- послеродовой тиреоидит;
- амиодарон-индуцированный тиреоидит 2-го типа; - цитокининдуцированный тиреоидит;
- литий – ассоциированный тиреоидит;
- тиреоидит вследствие применения рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ;
- тиреотоксическая фаза хронического аутоиммунного тиреоидита;
- радиационно-индуцированный тиреоидит;
- посттравматический тиреоидит;
- тиреоидит, вызванный воздействием *Pneumocystis jiroveci*.

2. Недеструктивные тиреоидиты — другие тиреоидиты, в течении которых нет фазы тиреотоксикоза.

3. Специфические и неспецифические тиреоидиты.

К специфическим относятся тиреоидиты, возникающие при туберкулезе, амилоидозе, саркоидозе, однако данные состояния с нашей точки зрения целесообразно осветить в клинических рекомендациях, посвященных соответствующим заболеваниям.

Тиреоидит Риделя:

- с компрессионным синдромом;
- без компрессионного синдрома.

Клиническая картина

Симптоматика **острого гнойного тиреоидита** проявляется клинической триадой:

- Гипертермия (39 – 40 С), с гектическим характером температурной кривой;
- Болевой синдром в области шеи, с иррадиацией в челюсть, ухо, плечо со стороны поражения;
- Локальные проявления воспаления в области шеи (гиперемия, отек, боль при пальпации, повороте головы, глотании).

При **остром негнойном тиреоидите** основными клиническим жалобами выступают: болевой синдром различной интенсивности, дискомфортные ощущения в области шеи, симптомы тиреотоксикоза.

Подострого тиреоидита клинически протекает как типичное воспалительное заболевание. В начале развития ПТ пациенты могут иметь продромальные признаки: недомогание, повышение температуры тела до субфебрильных значений, симптомы фарингита, утомляемость. В разгар заболевания ПТ проявляется умеренной или сильной болью в ЩЖ, часто иррадиирующей в уши, челюсть или горло. Боль может начаться очагово и распространяться от одной стороны железы к другой в течение нескольких недель. В редких случаях болезнь может достигать своего пика в течение 3-4 дней и исчезать в течение недели, но, как правило, ПТ характеризуется постепенным развитием.

В развитии собственно ПТ выделяют 4 стадии (фазы):

- 1 — тиреотоксическая (3–10 недели по разным данным); Тиреотоксическая фаза заканчивается, когда запасы сформированного гормона в ЩЖ истощаются.
- 2 — эутиреоидная (1–3 недели);
- 3 — гипотиреоидная (от 2 до 6 мес.);
- 4 — выздоровление. Вместо выздоровления возможно развитие постоянного первичного гипотиреоза. Этот феномен наблюдается приблизительно у 5-25% пациентов. В 1-4% случаев наблюдается рецидив заболевания.

Продромальный период, который обычно предшествует развитию заболевания, может проявляться распространенной миалгией, субфебрильной лихорадкой, общей слабостью, болью в горле (фарингитом). Затем в области ЩЖ появляются боли достаточной интенсивности, иррадиирующие в околоушную область, шею, затылок, иногда отмечается

боль при глотании и поворотах головы. ЩЖ обычно несколько увеличена, болезненна при пальпации, часто имеет повышенную плотность. ПТ является распространенной причиной боли в ЩЖ. Отмечается повышение температуры тела до 38–39 °С, а иногда и до 40°С, слабость, потливость, раздражительность. В крови выявляется ускоренная СОЭ (до 40–60 мм/ч, а иногда и до 100 мм/час) при чаще неизменном уровне лейкоцитов и небольшом лимфоцитозе.

При ПТ в стадии интенсивных болей на УЗИ выявляется увеличение объёма железы, появление в одной или в обеих долях зон пониженной эхогенности неправильной формы, без чётких контуров. При динамическом наблюдении возможны миграция этих зон, появление их в других участках ЩЖ. Изменения эхограммы сохраняются длительное время и после устранения болевого синдрома и нормализации СОЭ. При исследовании функционального состояния ЩЖ в острой стадии ПТ за счёт повышения проницаемости сосудов на фоне воспаления отмечается повышенный выброс ранее синтезированных тиреоидных гормонов и тиреоглобулина. Клинически в этот период заболевания у больных выявляются симптомы тиреотоксикоза, и дифференциальный диагноз проводится с диффузным токсическим зобом, токсической аденомой и болевой формой АИТ. Больных беспокоят слабость, потливость, раздражительность, беспокойство, нарушение сна, учащенное сердцебиение, тремор рук.

В этот период отмечается выраженное снижение (вплоть до полного отсутствия) захвата радиоактивного йода или ^{99m}Tc -пертехнетата ЩЖ — основной дифференциально-диагностический критерий ПТ и диффузного токсического зоба, при котором захват радиофармпрепарата будет повышен. В дальнейшем, вследствие нарушения синтеза тиреоидных гормонов и истощения их запасов в ЩЖ, уровни Т3 и Т4 снижаются и происходит повышение выброса ТТГ. В этот период на скинтиграммах ЩЖ визуализируется, но захват РФП ниже нормальных значений. В этой стадии ПТ необходимо дифференцировать с АИТ и гипотиреозом. ПТ проходит спонтанно, обычно через несколько месяцев (4–6), иногда он рецидивирует, но стойкий гипотиреоз развивается у меньшей части пациентов (5-25% случаев по разным данным).

Следует отметить, что сразу несколько разновидностей тиреоидита: острый (гнойный), ПТ, некоторые виды лекарственного тиреоидита (наряду с безболевым (молчащим) тиреоидитом, травматическим тиреоидитом, послеродовым тиреоидитом) могут приводить к деструкции ткани ЩЖ, в связи с чем классическим их проявлением служит тиреотоксикоз, чаще всего, временный, протекающий как часть классического трёхфазного течения (тиреотоксикоз, гипотиреоз, выздоровление). В целом дисфункция ЩЖ, вызванная деструкцией, возникающей вследствие тиреоидита, менее выражена, чем при других формах эндогенного тиреотоксикоза.

В клинической картине амиодарон-индуцированного гипотиреоза отмечают классические признаки: утомляемость, сухость кожи, зябкость, запоры, сонливость, ухудшение внимания, отёчный синдром.

Особенностью клинической картины амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза является то, что классические симптомы тиреотоксикоза – зоб, потливость, тремор рук, потеря веса – могут быть выражены незначительно или вовсе отсутствовать. В клинической картине, как правило, доминируют сердечно-сосудистые расстройства: учащенное сердцебиение, перебои, одышка при физической нагрузке, утомляемость, рецидивирование нарушений ритма сердца.

Клиническая картина **цитокениндуцированных тиреоидитов** весьма вариабельна и зависит от функционального статуса ЩЖ. В 50-70% случаев встречается цитокениндуцированный тиреоидит, как деструктивный вариант. Как правило, он характеризуется двухфазным течением: короткая фаза транзиторного тиреотоксикоза сменяется более длительной фазой гипотиреоза, далее возможно восстановление эутиреоидного состояния. Особенно важным с клинической точки зрения является то, что манифестация цитокениндуцированных тиреоидитов возможна на любом этапе лечения (от первых 3-х месяцев – наиболее часто, и до отдаленного периода – реже). У подавляющего большинства пациентов, с исходно

существовавшим аутоиммунным тиреоидитом, его проявления усугубляются на фоне лечения основного заболевания.

Тиреоидит Риделя характеризуется увеличением ЩЖ выраженной плотности. Заболевание обычно проявляется обструктивными симптомами, такими как одышка, дисфагия, хрипота из-за поражения структур вокруг ЩЖ. Одышка возникает из-за поражения трахеи, дисфагия связана с вовлечением пищевода, стридорозное дыхание развивается при поражении возвратного гортанного нерва, тромбоз венозного синуса из-за вовлечения сосудистой сети. При поражении мышц глазного яблока и ретробульбарных тканей возникает вторичный экзофтальм.

При осмотре в передней части шеи пальпируется твердая ЩЖ, которая может не смещаться при глотании из-за спаянности с окружающими тканями. Положительные симптомы Хвостека и Труссо указывают на развитие вторичного гипопаратиреоза.

Диагноз ОТ, ПТ и ТР основывается на жалобах, данных анамнеза, физикального, лабораторного и инструментального обследования.

Критерии установления **диагноза амиодарониндуцированного тиреоидита** на основании патогномоничных данных:

- 1) анамнестических данных о приеме амиодарона;
- 2) лабораторных исследований, подтверждающих дисфункцию щитовидной железы (в рамках дифференциальной диагностики);
- 3) инструментального обследования в рамках дифференциальной диагностики.

Критерии установления **диагноза цитокининдуцированных тиреоидитов** на основании патогномоничных данных:

- 1) анамнестических данных о проведении терапии препаратами из группы цитокинового ряда (интерферонов или ингибиторов интерлейкина);
- 2) лабораторных исследований, подтверждающих дисфункцию щитовидной железы (в рамках дифференциальной диагностики);
- 3) инструментального обследования в рамках дифференциальной диагностики.

Дифференциальный диагноз острого тиреоидита проводится со следующими заболеваниями:

- Подострый тиреоидит;
- Флегмона шеи;
- Анапластическая карцинома, осложненная параканкротическим абсцессом и/или наружным свищем;

Наиболее часто проводится дифференциальный диагноз между подострым и острым тиреоидитом, особенно на стадии до образования абсцесса. При подостром тиреоидите, как правило, отсутствует гипертермия с гектическим характером температуры, болевой синдром присутствует, но интенсивность его значительно меньше, чем при остром тиреоидите. Выраженность симптомов локального воспаления варьирует от незначительных до умеренных.

Может возникнуть необходимость дифференцировать подострый тиреоидит с IgG4-ассоциированным тиреоидитом, так как изредка при втором заболевании можно обнаружить болезненность в области шеи. К сожалению, клинические диагностические критерии тиреоидита, связанного с IgG4, до конца не сформулированы, условным ориентиром является сохранение болевого синдрома на фоне длительной терапии глюкокортикостероидами, «золотым стандартом» для диагностики тиреоидита, связанного с IgG4 является иммуноокрашивание IgG4 послеоперационного материала.

Тиреоидит Риделя

□ Рекомендуется обратить внимание на следующие жалобы: дисфагия, кашель, огрубение голоса, нарушение дыхания. Данные симптомы возникают из-за сдавления фиброзной тканью близлежащих органов и тканей; при вовлечении в патологический процесс околощитовидных желез возможно развитие судорог.

Лечение

Острый тиреоидит

Лечение острого гнойного тиреоидита включает в себя обязательное антибактериальное лечение, симптоматическую терапию, пункционное дренирование под контролем УЗИ и хирургическое лечение.

Консервативное лечение

□ Рекомендуется проводить лечение пациентов с острым тиреоидитом в условиях круглосуточного стационара.

начальная стадия заболевания успешно лечится без применения хирургического лечения. Однако следует отметить редкость обращения пациентов на начальном периоде развития ОТ. Основным методом консервативного лечения является антибиотикотерапия препаратами широкого спектра (цефалоспорины; бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины; макролиды). Также на этом этапе применяется противовоспалительное лечение нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). В качестве симптоматического лечения применяются препараты группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а при развитии деструктивного тиреотоксикоза — бета-адреноблокаторы. При кровоизлияниях, с целью декомпрессии иногда применяется пункционное дренирование под контролем УЗИ в асептических условиях.

Хирургическое лечение

□ **Рекомендуется** пункционное дренирование под контролем УЗИ только при малых очагах поражения и только совместно с антибактериальной терапией пациентам с острым гнойным тиреоидитом

при начале лизиса участков ткани ЩЖ, параллельно с антибактериальной терапией эффективно использовать пункционное дренирование. Метод используется только при малых очагах поражения, не более 1,0-1.5 см в диаметре. Под контролем УЗИ, методом «free-hand» проводится пункция, дренирование гнойного очага иглой 21G. Любые сомнения в эффективности пункционного дренирования (персистирование абсцесса после 2 пункционных дренирований) должны быть решены в пользу хирургического вмешательства (гемитиреоидэктомии). Параллельно с пункционным дренированием используется оговоренная выше антибактериальная терапия и симптоматическое лечение.

□ Рекомендуется применение хирургического лечения пациентам с острым тиреоидитом при абсцедировании и/или наличии осложнений (свищи, медиастинит). Объём хирургического лечения определяется распространённостью поражения.

Подострый тиреоидит

Лечение ПТ в подавляющем большинстве случаев консервативное.

Консервативное лечение

Классическими препаратами для лечения ПТ являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикостероиды (ГКС). В качестве симптоматических средств при необходимости используют бета-адреноблокаторы в тиреотоксическую фазу.

□ **Рекомендуется** на первом этапе пациентам с лёгким симптоматическим течением ПТ назначать бета-адреноблокаторы и НПВП с целью купирования основных проявлений (тахикардия, боль, лихорадка).

□ **Рекомендуется** назначать терапию глюкокортикостероидами (преднизолон** 20-30 мг/сутки в 2-3 приёма) пациентам с ПТ при отсутствии эффекта от приёма НПВП в течение нескольких дней (в среднем, 5-7 дней) или пациентам с ПТ тяжелого или средней степени тяжести течением (предъявляющим жалобы на умеренную или сильную боль в области шеи, а также имеющим тяжёлые или средней степени тяжести симптомы тиреотоксикоза). На фоне лечения ГКС отмечается уменьшение объёма ЩЖ, положительная эхографическая динамика. Нормализация эхографической картины ЩЖ у больных запаздывает по сравнению с нормализацией клинико-лабораторных данных.

□ **Не рекомендуется** назначение антитиреоидных препаратов (тиреостатиков) пациентам с ПТ с целью коррекции тиреотоксикоза.

- **Не рекомендуется** назначение антибиотикотерапии пациентам с ПТ с лечебной целью.
- **Рекомендуется** назначение левотироксина натрия** пациентам с ПТ на этапе гипотиреодной стадии на срок 3-6 мес. с последующей его отменой и оценкой функции

Тиреоидит Риделя

При ТР не существует единого мнения в выборе как консервативной терапии, так и оптимального объёма операции, ввиду отсутствия результатов исследований, что связано с редкостью заболевания.

Лечение ТР включает в себя:

- ГКС;
- антиэстрогены;
- хирургическое лечение;

Кроме того, при развитии гипопаратиреоза применяются препараты кальция и колекальциферол.

Консервативное лечение»

- **Рекомендуется** назначение ГКС пациентам с ТР.

ГКС рассматривают как основу консервативной терапии, противовоспалительное действие которых наиболее эффективно при использовании на ранних стадиях заболевания. Эффективной дозы в настоящее время не существует.

- **Рекомендуется** назначение тамоксифена пациентам с ТР.

тамоксифен представляет собой селективный модулятор рецептора эстрогена (SERM), используемый для лечения ТР и других проявлений системного фиброза. Он индуцирует фактор роста опухоли бета (TGF-β), который является мощным ингибитором роста фиброзной ткани.

- Оперативное вмешательство в минимальном объёме рекомендовано только при признаках компрессионного синдрома.

Организация оказания медицинской помощи

Острый тиреоидит

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар) при остром тиреоидите – во всех случаях.

Показания к выписке:

- после оперативного лечения с радикальным устранением очага поражения;
- при консервативном лечении после проведенной антибактериальной терапии с положительным результатом лечения и устранением угрозы рецидива и персистенции заболевания.

Подострый тиреоидит

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар) при ПТ имеются при наличии у пациента:

- 1) Выраженного болевого синдрома;
- 2) Выраженных симптомов тиреотоксикоза.

Показания к выписке пациента из медицинской организации при ПТ:

- 1) Купирование болевого синдрома;
- 2) Устранение выраженных симптомов тиреотоксикоза.

Амиодарон-индуцированный тиреоидит

Показания для госпитализации пациентов с амиодарон-индуцированным тиреоидитом в медицинскую организацию:

- 1) Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз, тяжёлого течения (плановая или экстренная).

Показания к выписке пациента с амиодарон-индуцированным тиреоидитом из медицинской организации:

- 1) Улучшение самочувствия;
- 2) Достижения целевых показателей АД и ЧСС;
- 3) Снижение уровня свободных фракций тиреоидных гормонов на фоне лечения.

Цитокининдуцированный тиреоидит

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар):

- выраженность симптомов тиреотоксикоза (тяжелое течение);

Показания для госпитализации (плановой) в медицинскую организацию (стационар):

- нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе;

Показания к выписке из медицинской организации (стационара):

- улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

Тиреопатии, возникшие в результате применения средств, содержащих литий

Показания для госпитализации (экстренной) в медицинскую организацию (стационар):

Выраженность симптомов тиреотоксикоза и развитие его осложнений.

Выраженная декомпенсация гипотиреоза и его осложнений.

Тиреоидит Риделя

Показания для плановой госпитализации:

1) Нарушение функции ЩЖ, не поддающееся коррекции на амбулаторном этапе

Показания для экстренной госпитализации:

развитие синдрома компрессии трахеи и пищевода

Показания к выписке пациента из стационара:

улучшение состояния, когда пациент может без ущерба для здоровья продолжить лечение в амбулаторно-поликлиническом учреждении или домашних условиях.

Общие для всех заболеваний:

- При необходимости перевода пациента в другую организацию здравоохранения.

- Грубое нарушение госпитального режима.

- По письменному требованию пациента либо его законного представителя, если выписка не угрожает жизни пациента и не опасна для окружающих. В этом случае выписка может быть произведена только с разрешения главного врача больницы или его заместителя по лечебной работе.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это хроническое органоспецифическое аутоиммунное заболевание ЩЖ, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани и образованием антител к ткани ЩЖ (к тиреоглобулину микросомальной фракции - тиреопероксидазе – ТПО) фолликулярного эпителия. Аутоиммунный тиреоидит впервые описан в 1912 г японским хирургом Хашимото как лимфоматозный зоб, поскольку для него характерна морфологически лимфоидная инфильтрация ткани щитовидной железы. Выделяют две основные формы аутоиммунного тиреоидита (гипертрофическую – зоб Хашимото и атрофическую – первичная микседема).

Заболевание развивается постепенно, иногда больные обращают внимание на увеличение щитовидной железы, ощущение давления в области шеи, при больших размерах зоба могут возникать симптомы сдавления окружающих органов и тканей.

ДИАГНОСТИКА АИТ

1. Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также обнаружения увеличения или уменьшения её объема.

2. "Большими" диагностическими признаками, сочетание которых позволяет установить диагноз АИТ, являются:

о первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический);

о наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии;

3. При отсутствии хотя бы одного из "больших" диагностических признаков диагноз АИТ носит лишь вероятностный характер;

4. При выявлении гипотиреоза (субклинического или манифестного), диагностика АИТ позволяет установить природу снижения функции щитовидной железы, но практически не отражается на тактике лечения, которое подразумевает заместительную терапию препаратами тиреоидных гормонов.

5. Пункционная биопсия щитовидной железы для подтверждения диагноза АИТ не показана. Она преимущественно проводится в рамках диагностического поиска при узловом зобе.
6. Исследование динамики уровня циркулирующих антител к щитовидной железе с целью оценки развития и прогрессирования АИТ не имеет диагностического и прогностического значения

ЛЕЧЕНИЕ

1. В настоящее время отсутствуют какие-либо методы воздействия на **собственно аутоиммунный процесс** в щитовидной железе (препараты гормонов щитовидной железы, иммунодерпессанты, иммуномодуляторы, глюкокортикоиды, плазмаферез), доказавшие свою эффективность.
2. При манифестном гипотиреозе (повышение уровня ТТГ и снижение уровня Т4), показана заместительная терапия левотироксином в средней дозе 1,6 – 1,8 мкг/кг массы тела пациента. Критерием адекватности указанной терапии является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.
3. При субклиническом гипотиреозе (повышение уровня ТТГ в сочетании с нормальным уровнем Т4 в крови), рекомендуется:
 - о повторное гормональное исследование через 3 – 6 месяцев с целью подтверждения стойкого характера нарушения функции щитовидной железы; если субклинический гипотиреоз выявлен во время беременности терапия левотироксином в полной заместительной дозе назначается **немедленно**;
 - о заместительная терапия левотироксином показана при стойком субклиническом гипотиреозе (повышении уровня ТТГ в крови более 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ между 5 – 10 мЕд/л); у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительная терапия левотироксином проводится при хорошей переносимости препарата и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне приема препарата;
 - о критерием адекватности заместительной терапии субклинического гипотиреоза является стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови.
4. При выявлении у женщин, планирующих беременность, антител к щитовидной железе и/или ультразвуковых признаков АИТ, необходимо исследовать функцию щитовидной железы (уровень ТТГ и свободного Т4 в крови) перед наступлением зачатия, а также контролировать ее в каждом триместре беременности.
5. Назначение препаратов левотироксина при АИТ (наличие антител к ткани щитовидной железы и/или ультразвуковых признаков аутоиммунной патологии) **без нарушения функции** щитовидной железы (нормальный уровень ТТГ в крови) нецелесообразно. Оно может обсуждаться лишь в относительно редких случаях значительного увеличения щитовидной железы, вызванного АИТ.
6. Физиологические дозы йода (около 200 мкг/сутки) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию щитовидной железы при уже существующем гипотиреозе, вызванном АИТ.
7. При назначении больным АИТ препаратов, содержащих йод в фармакологических дозах (более 1 мг в день), следует помнить о возможном риске манифестации гипотиреоза (или повышении потребности в тиреоидных гормонах при субклиническом и манифестном гипотиреозе) и контролировать функцию щитовидной железы.

Йододефицитные заболевания – патологические состояния, обусловленные дефицитом йода, которые могут быть предотвращены посредством обеспечения населения необходимым количеством йода.

Нетоксический зоб — заболевание, характеризующееся диффузным или узловым увеличением щитовидной железы без нарушения ее функции.

Диффузный нетоксический (эутиреоидный) зоб — увеличение щитовидной железы без нарушения ее функции, определяемое пальпаторно, или методом УЗИ.

Спорадический зоб – диффузное увеличение щитовидной железы, обусловленное, как правило, врожденными (генетическими) или приобретенными дефектами синтеза гормонов щитовидной железы.

Эндемический зоб — увеличение щитовидной железы, обусловленное дефицитом йода, у части населения, проживающего в определенном регионе.

Дефицит йода – потребление йода ниже рекомендованной суточной потребности организма в мкг для каждой возрастной группы (90 мкг у детей и 150 мкг у взрослых).

Йододефицитные заболевания – термин, объединяющий состояния и нарушения, вызванные йодным дефицитом (ВОЗ, 2007г.). ИДЗ объединяют не только патологию ЩЖ, развившуюся вследствие дефицита йода, но и патологические состояния, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов.

Спектр йододефицитной патологии (ВОЗ, 2001 г.)

Аборты

Мертворождение

Врожденные аномалии

Повышение перинатальной смертности

Повышение детской смертности

Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонмота, косоглазие)

Микседематозный кретинизм (умственная отсталость, гипотиреоз, карликовость)

Психомоторные нарушения

Неонатальный гипотиреоз

Нарушения умственного и физического развития

Зоб и его осложнения

Йодиндуцированный тиреотоксикоз

Гипотиреоз

Повышение поглощения радиоактивного йода при ядерных катастрофах

I является обязательным структурным компонентом гормонов щитовидной железы, которые в свою очередь обеспечивают полноценное развитие и функционирование человеческого организма. Основными природными источниками I для человека являются продукты растительного и животного происхождения, питьевая вода, воздух. Суточная потребность в данном элементе составляет:

- 90 мкг — для детей до 5 лет;
- 120 мкг — для детей с 5 до 12 лет;
- 150 мкг — для детей с 12 лет и взрослых;
- 250 мкг — для беременных и кормящих женщин.

Недостаток I в почве приводит к снижению содержания этого микроэлемента в продуктах питания, производимых в этой местности, а потребляющие их люди страдают от йододефицита. Дефицит I обладает многочисленными негативными последствиями в отношении развития и формирования организма человека. Известно, что наибольшую опасность представляет недостаточное поступление I в организм на этапе внутриутробного развития и в раннем детском возрасте. Изменения, вызванные ИД в эти периоды жизни, проявляются необратимыми дефектами в интеллектуальном и физическом развитии детей.

На ранних стадиях развития зоба (у детей, подростков и молодых людей) происходит компенсаторная гипертрофия тиреоцитов. Несомненно, что все реакции адаптации стимулируются и контролируются ТТГ. Однако, как было показано во многих работах, уровень ТТГ при ДНЗ не повышается. В ходе ряда исследований *in vivo* и *in vitro* были получены новые данные об ауторегуляции щитовидной железы I и аутокринными ростовыми факторами. По современным представлениям, повышение продукции ТТГ или повышение чувствительности к нему тиреоцитов имеет лишь второстепенное значение в патогенезе йододефицитного зоба. Основная роль при этом отводится аутокринным ростовым факторам, таким как инсулиноподобный ростовой фактор Iго типа, эпидермальный ростовой фактор и фактор роста фибробластов, которые в условиях

снижения содержания I в щитовидной железе оказывают мощное стимулирующее воздействие на тиреоциты. Экспериментально было показано, что при добавлении в культуру тиреоцитов калия йодида наблюдалось снижение ТТГ-индуцируемого цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), опосредованное экспрессией мРНК инсулиноподобным ростовым фактором 1-го типа, с полным ее прекращением при значительном увеличении дозы калия йодида. Хорошо известно, что I сам по себе не только является субстратом для синтеза тиреоидных гормонов, но и регулирует рост и функцию щитовидной железы. Пролиферация тиреоцитов находится в обратной зависимости от интратиреоидного содержания I. Высокие дозы I ингибируют его поглощение, его органификацию, синтез и секрецию тиреоидных гормонов, поглощение глюкозы и аминокислот. I поступая в тиреоцит, вступает во взаимодействие не только с тирозильными остатками в тиреоглобулине, но и с липидами. Образованные в результате этого соединения (йодолактоны и йодальдегиды) служат основными физиологическими блокаторами продукции аутокринных ростовых факторов. В щитовидной железе человека идентифицировано много различных йодолактонов, которые образуются за счет взаимодействия мембранных полиненасыщенных жирных кислот (арахионозой, докозагексаеновой) с I в присутствии лактопероксидазы и перекиси водорода. В условиях хронической йодной недостаточности возникает снижение образования йодлипидов — веществ, сдерживающих пролиферативные эффекты аутокринных ростовых факторов (инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа, фактора роста фибробластов, эпидермального ростового фактора). Кроме того, при недостаточном содержании I происходит повышение чувствительности этих аутокринных ростовых факторов к ростовым эффектам ТТГ, снижается продукция трансформирующего фактора роста- β , который в норме служит ингибитором пролиферации, активируется ангиогенез. Все это приводит к увеличению ЩЖ, образованию йододефицитного зоба. В целом, развитие ДНЗ может зависеть и от многих других факторов, которые до конца не изучены. Помимо йодного дефицита, к другим причинам, имеющим отношение к развитию зоба, относят курение, прием некоторых лекарственных средств, экологические факторы. Имеют значение также пол, возраст, наследственная предрасположенность. При эндемическом зобе генетическая предрасположенность может реализоваться только при наличии соответствующего внешнего фактора — дефицита I в окружающей среде. Ультразвуковое исследование щитовидной железы **не рекомендуется** как скрининговый тест.

Заболевания щитовидной железы. Гормонально-активные аденомы гипофиза

Цель: сформировать навыки раннего выявления патологии ЩЖ, в частности МРЩЖ; сформировать навыки раннего выявления патологии гипоталамо-гипофизарной системы, в частности ОГГО.

Задачи: сформировать диагностический алгоритм действий при подозрении на патологию ЩЖ и гипоталамо-гипофизарной системы; ознакомиться с основными принципами лечения МРЩЖ и ОГГО.

Блок информации по теме

6.1 Медулярный рак щитовидной железы

МРЩЖ — опухоль из секретирующих кальцитонин парафолликулярных С-клеток ЩЖ, которые происходят из

нейроэктодермы, т. е. эмбриональной закладки, отличающейся от мезодермального происхождения А- и В-клеток ЩЖ.

Этиология МРЩЖ в рамках синдрома множественных эндокринных неоплазий (МЭН) 2-го типа связана с мутацией гена *RET* 10-й хромосомы, кодирующего трансмембранно

расположенный рецептор тирозинкиназы. Активация данного рецептора приводит к бесконтрольной пролиферации С-клеток. Мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу. Ген *RET* состоит из 12 экзонов (исследованы мутации экзонов 5, 7–11, 13–16, мутации экзонов 6 и 12 пока не описаны как причина МРЦЖ), до 2012 г. описаны 160 вариантов мутаций в экзонах 5, 7–11, 13–16 (чаще всего 10, 11, 13–16), их перечень постоянно пополняется. Различные точки и варианты мутаций обуславливают развитие разнообразных проявлений синдрома МЭН 2-го типа, а также определяют время манифестации и агрессивность каждого типа опухоли.

Выделяют синдром Сиппла (МЭН типа 2А) и синдром Горлина (МЭН типа 2В). Наиболее распространенным из наследственных вариантов является синдром МЭН 2А. Наиболее редкими проявлениями являются болезнь Гиршпрунга (аганглиоз толстой кишки) и кожный лихеноидный амилоидоз. Ранее выделялась изолированная семейная форма МРЦЖ (сейчас – вариант МЭН типа 2А), которая отличается изолированным поражением ЩЖ (как правило, в нескольких поколениях без других проявлений классического синдрома МЭН типа 2А).

Однако описаны случаи поздней манифестации феохромоцитомы у одного из пробандов в семьях с семейным

изолированным МРЦЖ. В связи с этим большинство исследователей предлагает считать семейную форму МРЦЖ вариантом синдрома МЭН типа 2А с низкой пенетрантностью феохромоцитомы. МРЦЖ при этой форме, как правило, развивается позже, фенотипическая пенетрантность МРЦЖ при семейной изолированной форме может быть не абсолютной (часть пациентов с мутацией не имеют МРЦЖ).

Наиболее агрессивное течение МРЦЖ наблюдается при синдроме МЭН типа 2В. Другие проявления МЭН типа 2В: ранняя манифестация феохромоцитомы (начиная с 12-летнего возраста) и яркие физикальные фенотипические признаки, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов; множественные ганглионевриномы конъюнктивы, слизистой оболочки языка, рта, пищевода и кишечника, роговичного нерва; деформация стоп, грудной клетки.

При спорадическом МРЦЖ соматические мутации гена *RET* описаны в 25–40 % случаев, также описаны соматические мутации генов *H-RAS* и *K-RAS*. Имеются данные о том, что, в отличие от герминальных, соматические мутации не всегда являются иницирующими, они в большей степени ответственны за прогрессирование опухолей.

Диффузную закладку С-клеток в ЩЖ по происхождению и функции можно считать самостоятельным органом – например, таким же, как околощитовидные железы. Это объясняет иные свойства С-клеточных опухолей. МРЦЖ и опухоли ЩЖ из А- и В-клеток объединяет лишь локализация, и на этом их сходство заканчивается. Нейроэндокринная природа МРЦЖ – причина принципиально иных подходов к его диагностике и лечению.

Этиологическая классификация

1. Спорадический МРЦЖ.

2. Генетически детерминированный МРЦЖ:

синдром Сиппла (МЭН типа 2А), в том числе семейный МРЦЖ;

синдром Горлина (МЭН типа 2В).

Стадирование по TNM дифференцированного рака ЩЖ, в рамках которого рассматривается МРЦЖ (American Joint Committee on Cancer, 2017)

T – первичная опухоль

T_x – недостаточно данных для оценки первичной опухоли.

T₀ – первичная опухоль не определяется.

T₁ – опухоль до 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T_{1a} – опухоль <1 см, ограниченная тканью ЩЖ.

T_{1b} – опухоль >1 см, но <2 см в диаметре, ограниченная тканью ЩЖ.

T₂ – опухоль размером >2, но <4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ.

T3 – опухоль >4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью ЩЖ, или любая опухоль с минимальным распространением за пределы капсулы (в *m. sternothyroideus* или мягкие ткани около щитовидной железы).

T3a – опухоль размером >4 см, ограниченная тканью ЩЖ.

T3b – любого размера опухоль с макроскопическим распространением за пределы капсулы ЩЖ с инвазией только в подподъязычные мышцы (грудино-подъязычную, грудинощитовидную, щитоподъязычную или лопаточно-подъязычную).

T4 – массивное распространение опухоли за пределы капсулы ЩЖ.

T4a – опухоль прорастает в капсулу ЩЖ и распространяется на любую из следующих структур: подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв.

T4b – опухоль распространяется на предпозвоночную фасцию, сосуды средостения или оболочку сонной артерии.

N – наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах

Nx – недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов.

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N0a – один или несколько лимфатических узлов с цитологическим или патологоанатомическим подтверждением отсутствия опухоли.

N0b – отсутствие радиологических или клинических признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов.

N1 – имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами.

N1a – метастазы в лимфатических узлах VI или VII уровней (претрахеальных и паратрахеальных, преларингеальных или верхних средостенных). Как одностороннее, так и двустороннее поражение.

N1b – Метастазы в шейных лимфатических узлах на одной стороне, или с обеих сторон, или на противоположной стороне (на I, II, III, IV или V уровне), или в заглоточных лимфатических узлах.

M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов

M0 – нет признаков отдаленных метастазов.

M1 – имеются отдаленные метастазы.

Чаще всего МРЩЖ не имеет специфической клинической картины, наиболее типично сочетание узлового зоба и, в запущенных случаях, дисфагии и нарушений фонации. Исключением является МРЩЖ с наличием синдромальных проявлений МЭН, не связанных с патологией ЩЖ: гормональных проявлений гиперкатехоламинемии при феохромоцитоме – кризовой артериальной гипертензии,

ортостатического головокружения, симптоматического диабета; при синдроме МЭН типа 2А – амилоидной лихенификации кожи, при болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости; при синдроме МЭН типа 2В – ярких физикальных фенотипических признаков, среди которых марфаноподобная внешность, гипермобильность суставов, множественных ганглионеврином конъюнктивы, слизистых оболочек языка, рта, деформации стоп, грудной клетки.

Критерии установления диагноза: на дооперационном этапе – комплексная оценка уровня базального кальцитонина, результатов УЗИ и ТАБ (в том числе со смывом на кальцитонин из узла или здоровой ткани доли), при необходимости – результатов генетического исследования на наличие мутаций RET.

Результаты цитологического исследования и УЗИ могут быть ложноотрицательными.

на послеоперационном этапе – оценка результатов планового патологоанатомического исследования, по показаниям – иммуногистохимического исследовани.

Жалобы и анамнез

Большинство случаев МРЩЖ выявляют при определении уровня кальцитонина у пациентов с узловым зобом, семейным анамнезом МРЩЖ, при обследовании по поводу феохромоцитомы. Меньшая часть случаев диагностируется в связи с отягощенным личным

или семейным анамнезом, наличием жалоб на изменение голоса, обнаружением увеличенных шейных лимфатических узлов или отдаленных метастазов, выявлением характерных физикальных признаков синдрома МЭН типов 2А и 2В.

На сегодняшний день выделяют физикальные синдромальные проявления генетических синдромов, в состав которых входит МРЦЖ:

при синдроме МЭН типа 2А: амилоидная лихенификация кожи; симптомов болезни Гиршпрунга – обстипации, кишечной непроходимости;

при синдроме МЭН типа 2В: марфаноподобной внешности, гипермобильности суставов; множественных ганглионеврином конъюнктивы, слизистых оболочек языка, полости рта; деформации стоп, грудной клетки.

Также могут отмечаться симптомы гиперкортицизма, связанные с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона, и симптомы эндокринозависимой диареи.

С целью исключения МРЦЖ пациентам с узловым образованием в ЩЖ, феохромоцитомой или другими синдромальными или физикальными признаками синдрома МЭН 2-го типа **рекомендовано** определение базальной концентрации кальцитонина в крови.

Определение кальцитонина является экономически оправданным, однако очень важна информированность о других состояниях, при которых выявляется **гиперкальцитонинемия** (кроме МРЦЖ). Наиболее

часто выявляется незначительное превышение референсных значений базального уровня кальцитонина при вторичной (неопухоловой) С-клеточной гиперплазии в перифокальной зоне опухоли ЩЖ (при папиллярном раке, В-клеточных опухолях), на фоне аутоиммунного поражения ЩЖ, почечной недостаточности, гиперкальциемии различного генеза (гиперпаратиреоидного, лекарственного, метастатического).

Всем пациентам, имеющим диагноз МРЦЖ или семейный анамнез МРЦЖ или синдрома МЭН 2-го типа, **рекомендовано** генетическое исследование для определения герминальной мутации RET с целью определения прогноза заболевания.

Предоперационное УЗИ шеи с целью оценки характера поражения ЩЖ **рекомендовано** всем пациентам, у которых результаты ТАБ или уровень кальцитонина позволяют поставить или заподозрить диагноз МРЦЖ.

Предоперационная компьютерная томография (КТ) шеи и органов грудной клетки и трехфазная КТ печени с контрастным усилением или МРТ с контрастным усилением **рекомендованы** всем пациентам с МРЦЖ при наличии регионарных метастазов в лимфатических узлах (N1) или при сывороточном уровне кальцитонина >400 пг/мл с целью исключения отдаленных метастазов.

Пациентам с МРЦЖ **рекомендовано** обязательное **предоперационное** обследование с целью обнаружения **феохромоцитомы**.

При МРЦЖ в рамках синдрома МЭН 2-го типа описаны феохромоцитомы исключительно надпочечниковой локализации, в связи с чем обследование для выявления внеабдоминальной локализации этой опухоли не рекомендовано. Для исключения феохромоцитомы может использоваться любой из следующих критериев:

отрицательный тест на наличие мутации RET;

нормальный уровень свободных метанефринов в плазме крови или фракционированных метанефринов в суточной моче;

отсутствие патологических изменений надпочечников по данным КТ или МРТ.

Хирургическое лечение

При отсутствии данных о регионарном или отдаленном метастазировании у пациентов с МРЦЖ **рекомендована** тиреоидэктомия с удалением паратрахеальной клетчатки VI уровня с целью снижения риска рецидива и адекватного стадирования заболевания.

В случае постановки диагноза МРЦЖ после гемитиреоидэктомии повторная операция – тотальная тиреоидэктомия с удалением центральной клетчатки шеи (VI уровня) – **рекомендована** при мультицентрическом росте опухоли, наличии опухолевой ткани в крае резекции, наличии опухоли в контралатеральной доле ЩЖ по данным ТАБ или смыва на

кальцитонин, клинических данных о метастазировании в регионарные лимфатические узлы, наличии мутации RET, семейном анамнезе синдрома МЭН 2-го типа или увеличении уровня кальцитонина при послеоперационном наблюдении.

При наличии отдаленных метастазов агрессивное хирургическое вмешательство не рекомендовано, но может проводиться в некоторых случаях с целью предотвращения или ликвидации компрессионного и болевого синдрома с условием максимального сохранения жизненно важных функций – речи, глотания, функции околощитовидных желез.

В качестве препарата выбора для системной терапии распространенных форм МРЦЖ с целью повышения выживаемости **рекомендован** вандетаниб 300 мг 1 раз в сутки перорально с учетом переносимости.

При непереносимости или отсутствии эффективности вандетаниб может быть заменен на кабозантиниб 140 мг 1 раз в сутки перорально до прогрессирования или неприемлемой токсичности.

Таргетная терапия ингибиторами протеинкиназ назначается пациентам при доказанном прогрессировании опухоли (RECIST 1.1) в случаях:

неоперабельного МРЦЖ;

метастазов МРЦЖ;

угрожающих жизни симптомов;

развития паранеопластических эндокринных синдромов (диареи, АКТГ-зависимого гиперкортицизма).

Изолированное повышение уровня кальцитонина и РЭА без наличия документированных метастазов не является основанием для назначения системной терапии. От назначения системной терапии целесообразно воздержаться также при небольших, медленно прогрессирующих метастазах и времени удвоения уровня кальцитонина и РЭА >2 лет

При метастатическом поражении костей скелета при выраженном болевом синдроме, угрозе переломов с паллиативной целью рекомендована дистанционная лучевая терапия.

При МРЦЖ с костными метастазами с целью снижения риска патологических переломов и симптомов болезни рекомендована терапия бисфосфонатами.

При наличии солитарных метастазов в головном мозге **рекомендовано** хирургическое лечение, а также проведение стереотаксической лучевой терапии.

После хирургического лечения для определения исходов и планирования долгосрочного ведения пациентов с МРЦЖ при отсутствии биохимической ремиссии рекомендована оценка времени удвоения уровня базального кальцитонина и ракового эмбрионального антигена. После операции с целью исключения прогрессирования болезни уровень опухолевых маркеров – кальцитонина и РЭА – рекомендовано впервые исследовать через 2–3 мес, затем один раз в 6–12 месяцев.

Основным критерием биохимической ремиссии считается базальный уровень кальцитонина <10 пг/мл, риск персистенции МРЦЖ расценивается как минимальный. В случае достижения биохимической ремиссии целесообразно пожизненное наблюдение пациентов с ежегодной оценкой уровня кальцитонина без выполнения каких-либо других топических исследований

Пациентам с отсутствием послеоперационной биохимической ремиссии и уровнем кальцитонина <150 пг/мл рекомендовано выполнение УЗИ шеи с целью выявления структурного рецидива.

При послеоперационном уровне кальцитонина >150 пг/мл рекомендовано выполнение УЗИ шеи, КТ органов грудной клетки с контрастированием, МРТ печени с контрастным усилением или ПЭТ всего тела с целью выявления структурного прогрессирования заболевания.

Выполнение ПЭТ с 18F-DOPA и соматостатин-рецепторной скintiграфии позволяет более точно стадировать заболевание.

6.2 Гормонально-активные аденомы гипофиза

Гиперпролактинемия – стойкое избыточное содержание пролактина в сыворотке крови. Синдром гиперпролактинемии – это симптомокомплекс, возникающий на фоне гиперпролактинемии, наиболее характерным проявлением которого является нарушение функции репродуктивной системы. Секреция пролактина находится под сложным нейроэндокринным контролем, в котором участвуют различные по своей природе факторы: нейромедиаторы, гормоны периферических эндокринных желез. В большей мере пролактин синтезируется и секретируется клетками гипофиза – лактотрофами. Дофамин, вырабатываемый в гипоталамусе и поступающий в гипофиз по портальному кровеносному гипоталамо-гипофизарному тракту, тормозит секрецию пролактина путем связывания с D2 рецепторами лактотрофов.

На основании размера опухоли пролактиномы классифицируются на микропролактиномы (до 10 мм) и макропролактиномы (более 10 мм). В редких случаях пролактиномы могут быть одним из проявлений наследственно-обусловленного заболевания синдрома множественных эндокринных неоплазий 1 типа. Гиперпролактинемия также может развиваться вследствие нарушений гипоталамо-гипофизарных дофаминергических взаимоотношений под влиянием фармакологических препаратов или других патологических состояний. В некоторых случаях наблюдается идиопатическая гиперпролактинемия.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается при: половом акте, физической нагрузке, лактации, беременности, сне, стрессе.

В независимости от причины гиперпролактинемии, избыточная секреция пролактина приводит к нарушениям пульсаторного выброса ЛГ, ФСГ, и, как следствие, к гипогонадизму и бесплодию. Со стороны репродуктивной системы у женщин наблюдаются галакторея, нарушения менструального цикла (аменорея, олиго-опсоменорея, ановуляторные циклы, недостаточность лютеиновой фазы), бесплодие, снижение полового влечения, фригидность. У мужчин проявлениями гиперпролактинемии могут быть снижение или отсутствие либидо и потенции, уменьшение вторичных половых признаков, бесплодие вследствие олигоспермии, гинекомастия. Пациентов с макропролактиномами могут беспокоить жалобы, связанные с наличием объемного образования – головная боль, повышение внутричерепного давления, сужение полей зрения.

Основным диагностическим критерием гиперпролактинемии служит определение уровня пролактина в сыворотке крови. Сложность интерпретации показателей базального уровня пролактина обусловлены не только транзиторным повышением гормона при стрессах или чрезмерных физических нагрузках, но и существенной вариабельностью показателей у одного и того же больного при соблюдении всех рекомендаций по сбору крови.

Большинство российских экспертов придерживаются мнения о необходимости как минимум двукратного проведения лабораторного анализа.

Противоречие между значительными размерами опухоли и умеренным повышением уровня пролактина может быть обусловлено сдавлением гипофизарной ножки объемным образованием селлярной области или несовершенством лабораторной диагностики – «НООК»-эффектом. «НООК»-эффект – это артефакт в методике определения уровня пролактина и некоторых других пептидных гормонов, при котором определяемый уровень гормона может быть незначительно повышенным или даже нормальным при очень высоких истинных значениях.

Повышение уровня пролактина при отсутствии каких-либо клинических проявлений нередко объясняется феноменом макропролактинемии. При макропролактинемии в крови преобладают не мономерные фракции пролактина, а полимерные димеры или комплексы молекулы пролактина с иммуноглобулином класса G, обладающие большим молекулярным весом и характеризующиеся отсутствием биологических эффектов. В

настоящее время эффективным способом выявления макропролактина является реакция преципитации с этиленгликолем.

МРТ головного мозга является наиболее информативным методом в диагностике опухолей гипоталамо-гипофизарной области. Прибегнуть к данному исследованию следует после исключения вторичных причин гиперпролактинемии или при первичном подозрении на имеющуюся опухоль (сопутствующая головная боль, нарушения полей зрения).

В случае выявления макропролактиномы или гормонально-неактивной аденомы гипофиза с супраселлярным ростом, необходима консультация офтальмолога с оценкой остроты зрения, состояния зрительного нерва и компьютерной периметрией. При длительном анамнезе гиперпролактинемического гипогонадизма целесообразно выполнение рентгеновской остеоденситометрии для диагностики остеопороза.

Некоторые из пролактином включены в ряд определенных наследственных синдромов, таких как MEN1 (мутация гена MEN1), Carney комплекс (мутация гена PRKAR1A), а также семейные изолированные аденомы гипофиза, развитие которых ассоциировано с мутациями гена-супрессора AIP.

У одной трети пациентов с заболеваниями почек гиперпролактинемия развивается вследствие снижения выведения и повышения продукции гормона. При первичном гипотиреозе нередко отмечается умеренная гиперпролактинемия, обусловленная гиперплазией гипофиза при длительном неадекватном лечении. Гиперпролактинемия наблюдается при приеме лекарственных препаратов: нейролептиков, антидепрессантов, антиконвульсантов, опиатов, анестетиков, гипотензивных средств, комбинированных оральных контрацептивов.

Об идиопатической гиперпролактинемии свидетельствует исключение возможных причин функционального повышения пролактина на фоне нормальной структуры гипоталамо-гипофизарной области по данным МРТ. Примерно у 10% таких пациентов через некоторое время диагностируется микроаденома, в 30% - наблюдается спонтанная ремиссия.

Методом выбора у пациентов с гиперпролактинемией опухолевого генеза является применение медикаментозного лечения – агонистов дофамина. Терапия агонистами дофамина при синдроме гиперпролактинемии является наиболее целесообразной с точки зрения патогенеза заболевания. При использовании агонистов дофамина снижается синтез и секреция пролактина, уменьшаются размеры аденомы.

В настоящее время на территории РФ зарегистрированы следующие агонисты дофамина:

1) Каберголин – эрголиновый селективный агонист D2 дофаминовых рецепторов. Длительный период полувыведения позволяет применять препарат 1-2 раза в неделю. Начальная дозировка составляет 0,25-0,5 мг в неделю с последующим наращиванием дозы до нормализации уровня пролактина. Как правило средняя доза составляет 1 мг/нед, хотя в случаях резистентных пролактином может составлять 3-4,5 мг нед.

2) Бромокриптин – эрголиновый агонист дофаминовых рецепторов. Препараты бромокриптина первыми стали применяться для лечения гиперпролактинемии более 30 лет назад. В отличие от каберголина, бромокриптин является неселективным агонистом дофаминовых рецепторов в головном мозге, что определяет большее количество побочных эффектов. Начальная дозировка составляет 0,62-1,25 мг в сутки, терапевтический диапазон в пределах 2,5-7,5 мг в сутки.

3) Хинаголид – является неэрголиновым селективным агонистом дофаминовых рецепторов. Начальная доза составляет 25 мкг в сутки с постепенным увеличением каждые 3-5 дней на 25 мкг. Среднесуточная доза около 75 мкг, максимальная 300 мкг.

Побочные явления при терапии агонистами дофамина:

Как правило, побочные явления возникают при инициации лечения, вследствие чего начальная доза должна быть низкой, особую значимость также приобретают рекомендации по приему препарата.

со стороны желудочно-кишечного тракта: снижение аппетита, тошнота, рвота, запоры, диспепсия.

со стороны нервной системы: головокружения, головная боль, сонливость, слабость, бессонница.

со стороны сердечно-сосудистой системы: постуральная гипотензия, ортостатический коллапс.

Каберголин является препаратом первой линии как наиболее эффективный в отношении нормализации уровня пролактина и уменьшения размеров опухоли.

Наблюдение пациентов включает:

- 1) Периодическое измерение уровня пролактина, первично через 1 месяц после начала лечения для коррекции терапии;
- 2) МРТ-исследование головного мозга через 1 год (или 3 месяца у пациентов с макропролактиномой при повышенном уровне пролактина на фоне приема антидофаминергических препаратов или при присоединении новой симптоматики);
- 3) Консультация офтальмолога у пациентов с макропролактиномами при риске повреждения зрительного перекреста;
- 4) Диагностика сопутствующих заболеваний: вторичного остеопороза, галактореи на фоне нормализации уровня пролактина, нарушения секреции других гормонов гипофиза.

Снижение дозы применяемого препарата или его отмена рекомендуются не ранее, чем через 2 года непрерывного лечения при условии длительной нормализации уровня пролактина и значительного уменьшения опухоли или отсутствия таковой по данным МРТ головного мозга.

Нежелательно отменять агонисты дофамина при пролактиномах, граничащих со зрительным перекрестом или кавернозным синусом. Критерии для отмены медикаментозной терапии:

- Продолжительность лечения более 2-х лет
- Нормализация уровня пролактина
- Отсутствие аденомы по данным МРТ
- Значительное уменьшение размеров опухоли
-более 50% от исходного размера
-уменьшение размера макроаденомы менее 10 мм
- Беременность
- Постменопауза
- Возможность дальнейшего медицинского наблюдения

После отмены агонистов дофамина динамический контроль уровня пролактина проводится 1 раз в 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет, МРТ головного мозга показано при наличии признаков роста опухоли. Риск рецидива наиболее вероятен в течение первого года после отмены терапии и варьирует в зависимости от исходного размера опухоли, уровня пролактина и длительности лечения. В

случаях рецидива гиперпролактинемии, увеличении размеров опухоли дальнейшее ведение пациента осуществляется по стандартной схеме.

Хирургическое лечение рекомендуется при неэффективности консервативной терапии. В случаях возобновления гиперпролактинемии после операции, необходимо рассмотреть вопрос о проведении лучевой терапии.

Оперативное лечение требуется небольшому проценту пациентов и не является методом выбора лечения пролактином. Проведение трансфеноидальной операции рекомендуется пациентам с непереносимостью высоких доз каберголина и резистентностью к другим препаратам данной группы.

Детализированные показания к хирургическому лечению:

- Увеличение размеров опухоли несмотря на оптимальную схему лечения
- Апоплексия гипофиза
- Непереносимость медикаментозной терапии
- Макропролактинома, резистентная к лечению агонистами дофамина
- Микроаденома, резистентная к лечению агонистами дофамина, у пациентов, планирующих беременность
- Компрессия зрительного перекреста, сохраняющаяся на фоне медикаментозного лечения
- Пролактинома с кистозным компонентом, резистентная к лечению

- Ликворея на фоне приема агонистов дофамина
- Макроаденома у пациентов с психическими заболеваниями при наличии противопоказаний к назначению агонистов дофамина

После проведения аденомэктомии необходимо динамическое наблюдение за уровнем пролактина не менее 1 раза каждые 3 месяца в течение 1 года, далее ежегодно в течение как минимум 5 лет.

Лечение злокачественных пролактином

Злокачественная пролактинома характеризуется метастатическим распространением в центральной нервной системе и за ее пределами, встречается довольно редко, всего в литературе описано около 50 случаев. На текущий момент нет достоверных патологических маркеров, дающих возможность оценить злокачественный потенциал опухоли, однако, об агрессивности объемного образования могут свидетельствовать такие факторы, как наличие множественных митозов, ядерной атипии, положительная реакция на иммуномаркеры p53, Ki-67. Смертность пациентов с пролактокарциномами после выявления метастазов составляет более 40% в течение первого года. Химиотерапия, включая такие препараты как прокарбазин, винкристин, цисплатин и этопозид, малоэффективна. Описаны несколько случаев положительных эффектов применения темозоломида. Показано, что данный препарат снижает уровень пролактина и замедляет рост опухоли, не экспрессирующих метилгуанин-ДНК метилтрансферазу.

Пролактинома и беременность.

После назначения терапии агонистами дофамина пациенткам репродуктивного возраста целесообразно рекомендовать использовать барьерные средства контрацепции, так как в случае чувствительности опухоли к действию препаратов, восстановление овуляции и фертильности происходит в скором времени после нормализации уровня пролактина. Среди пациенток пременопаузального периода с микропролактиномами и явлениями гипогонадизма, не планирующих беременность, возможно применение оральных контрацептивов с целью предотвращения развития вторичного остеопороза. Однако в ряде исследований было показано, что данная терапия может приводить к увеличению размеров опухоли.

При подтверждении факта наступления беременности терапию агонистами следует отменить. У пациенток с макропролактиномами, забеременевших на фоне приема агонистов дофамина, возможно дальнейшее применение медикаментозной терапии, особенно, при близком расположении опухоли к хиазме или кавернозным синусам. Измерение уровня пролактина у беременных женщин с пролактиномами в период гестации проводить нецелесообразно. При подозрении на рост объемного образования рекомендовано проведение МРТ головного мозга без контрастирования.

При выявлении роста опухоли или прогрессировании симптоматики необходимо возобновить терапию агонистами дофамина (бромкриптин, каберголин) во время беременности. В случае роста опухоли во время гестации оперативное лечение также может служить альтернативой медикаментозному. Проведение трансфеноидальной аденомэктомии при отсутствии ответа на медикаментозное лечение и прогрессивном снижении зрения целесообразно во втором триместре беременности.

Среди пациенток с гиперпролактинемией целесообразно ограничить период кормления до 6-12 месяцев, а в некоторых случаях отказаться от него.

В ряде случаев после беременности наблюдается спонтанная ремиссия, в возобновлении лечения такие пациентки не нуждаются, однако дальнейшее наблюдение следует проводить в течение как минимум 5 лет.

Акромегалия (E22.0) - нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также

нарушением морфо-функционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма. Чаще всего акромегалией заболевают между 20 и 40 годами, но иногда наблюдается ее возникновение как в возрасте старше 50 лет.

Если заболевание возникает в детстве или в подростковом возрасте, когда еще отсутствует оссификация эпифизов, происходит избыточный пропорциональный рост костей скелета в длину, что приводит к значительному увеличению линейного роста субъекта. Такой клинический синдром получил название *гигантизма*. Если эти больные не получают своевременное и адекватное лечение, то после завершения пубертатного периода у них помимо гигантизма развиваются все типичные симптомы акромегалии.

Системные проявления акромегалии: гипопитуитаризм, гиперпролактинемия, кардиомиопатия (ГЛЖ, диастолическая дисфункция, дилатация камер), АГ, артропатии (артралгии, остеоартриты, переломы), остеопороз, неоплазии, респираторная дисфункция, ночное апноэ, нарушения углеводного обмена, цереброваскулярные заболевания (атеросклероз, дисфункция эндотелия).

Акромегалия характеризуется прогрессирующей инвалидизацией и сокращением продолжительности жизни. Основными причинами повышенной смертности и сокращения продолжительности жизни являются осложнения, вызванные длительной гиперпродукцией гормона роста.

Точную цифру распространенности акромегалии и **соматотропином** трудно указать в связи с тем, что время от появления первых признаков акромегалии до установления точного диагноза колеблется от 5 до 15 лет. Постепенное появление симптоматики часто означает, что акромегалия впервые диагностируется лишь в достаточно зрелом возрасте, т.е. средний возраст на момент первичной диагностики заболевания составляет 40 лет. Основанный на особенностях внешнего вида больного диагноз с наибольшей вероятностью предположит врач, ранее не видевший этого пациента. Несмотря на медленное прогрессирование, для акромегалии характерна существенная выраженность физических и психосоциальных нарушений, а также повышенная смертность.

Доброкачественные моноклональные аденомы гипофиза являются причиной 98% случаев акромегалии.

Диагностика

Первоначальный диагноз акромегалии обычно основан на клинической симптоматике, хотя вследствие медленного развития физикальных изменений заболевание в течение многих лет может оставаться нераспознанным.

Увеличение дистальных отделов конечностей и / или грубые черты лица

Потоотделение

Нарушения менструального цикла

Головная боль

Артропатии

Синдром запястного канала

Диабет или нарушение толерантности к глюкозе

Эректильная дисфункция и / или нарушение либидо

Артериальная гипертензия

Дефекты полей зрения

Обструктивное апноэ во сне

Лакторея

Ишемическая болезнь сердца

Врач (эндокринолог) должен заподозрить наличие акромегалии у пациента, если он имеет два и более из следующих клинических проявлений:

Впервые выявленный сахарный диабет

Распространенные артралгии

Повышенная утомляемость

- Головные боли
- Синдром запястного канала
- Синдром ночного апноэ
- Повышенное потоотделение
- Дневная сонливость
- Впервые выявленная или трудно поддающаяся лечению гипертония
- Бивентрикулярная гипертрофия, диастолическая или систолическая дисфункция
- Сужение полей зрения
- Полипы толстого кишечника
- Прогрессирование выраженности неправильного прикуса

Во время сбора жалоб и анамнеза обратить внимание на наличие случаев заболевания акромегалией, аденом гипофиза у родственников. При положительном результате требуется дополнительное генетическое исследование с целью исключения МЭН-1 синдрома, семейной акромегалии, FIPA (семейные изолированные аденомы гипофиза).

При выявлении ряда клинических симптомов, крайне подозрительных на акромегалию следующим этапом является проведение *лабораторных исследований*:

Гормональные анализы следует начинать с измерения показателя ИРФ-1. Уровни ИРФ-1 подвергаются циркадным изменениям значительно в меньшей степени, чем уровни СТГ благодаря длительному периоду полужизни, в связи с чем, однократное определение уровня ИРФ-1 имеет значительные преимущества перед однократным измерением уровня СТГ и отражает его интегрированную секрецию.

Уровни ИРФ-1 могут измеряться в любое время дня, пребывание натошак не обязательно.

При интерпретации показателя ИРФ-1 необходимо учитывать, что *ложное его повышение* возможно при беременности благодаря выработке плацентой большого количества малых молекул СТГ с достаточной биологической активностью.

Существуют также состояния и заболевания, при которых имеется *ложное снижение уровня ИРФ-1*. К ним относятся: системные заболевания и состояния, сопровождающиеся повышенным катаболизмом (ВИЧ-инфицированные лица, при обширных ожогах и абдоминальных хирургических вмешательствах), печеночная и почечная недостаточность, хроническое недоедание, сахарный диабет. В случае некомпенсированного сахарного диабета у пациента с клиническими симптомами акромегалии требуется повторное определение уровня ИРФ-1 после компенсации углеводного обмена. Кроме того, применение оральных эстрогенов подавляет секрецию СТГ и может вызвать снижение уровня ИРФ-1 у больной с акромегалией при исходном незначительном или умеренном его повышении.

При высоком уровне ИРФ-1 необходимо провести анализ уровня гормона роста с применением ОГТТ (75 г глюкозы per os с исследованием уровня СТГ каждые 30 минут в течение 2-х часов). Нормальные показатели СТГ/ОГТТ – менее 1 нг/мл после нагрузки глюкозой в любой из 5 точек, кроме базальной.

Наиболее частым вариантом является сочетание повышенного уровня ИРФ-1 с нормальными уровнями СТГ, что вероятнее всего отражает начало заболевания. Значительно реже встречаются повышенные уровни СТГ (как базальные, так и в ходе ОГТТ) с нормальным показателем ИРФ-1. Такое расхождение может быть связано с неправильной стандартизацией проб, влиянием возраста, гонадного статуса, генетическими различиями связывающих белков и стрессом во время забора проб крови. Если степень расхождения показателей существенна и имеются клинические признаки, дающие веские основания заподозрить акромегалию, абсолютно оправдано проведение повторных лабораторных тестов.

В биохимическом анализе крови следует обратить внимание на уровень кальция. Наличие гиперкальциемии является показанием к проведению дополнительных исследований с целью исключения первичного гиперпаратиреоза. При выявлении последнего – исключить наличие у пациента МЭН-1 синдрома.

Лабораторные тесты, не несущие дополнительной информации или имеющие специальные показания:

□□Тест с СТЛ (100 мкг в/в) также не является ценным как в диагностике СТГ-продуцирующих аденом, так и в диагностике эктопической продукции соматолиберина. Показанием для определения в сыворотке крови уровня СТЛ является подозрение на его эктопическую продукцию, которое основывается на отсутствии МРТ-признаков аденомы гипофиза и выявлении объемного образования в грудной либо брюшной полости у пациента с клинической картиной акромегалии. При данном заболевании уровни СТЛ превышают 300 пг/мл, тогда как во всех остальных случаях, включая и гипоталамическую гиперпродукцию СТЛ, его уровень составляет менее 50 пг/мл.

□□Определение содержания СТГ в крови, оттекающей из нижних каменистых синусов, показано в случаях, когда необходимо уточнение локализации микроаденомы ввиду отсутствия ее четких МРТ-признаков, либо в случае подозрения на гиперплазию гипофиза. Как правило, сочетают с внутривенным введением СТЛ.

Инструментальное обследование.

- МРТ головного мозга, области гипофиза с/без контрастирования; при противопоказаниях (наличие пейсмэкера, металлических имплантов) – КТ

Дополнительное обследование.

- Обследование полей зрения при компрессии хиазмы (по данным МРТ) или соответствующих жалобах

- Дополнительные гормональные анализы:

- пролактин с целью выявления смешанной (СТГ/ПРЛ-секретирующей) аденомы гипофиза

- исключение гипопитуитаризма (АКТГ, кортизол, ТТГ, св.Т4, ЛГ, ФСГ, тестостерон, Э2, осмоляльность плазмы и мочи), особенно в случае макроаденомы

Дифференциальная диагностика.

Дифференциальный диагноз проводится гипотиреозом, пахидермопериостозом, болезнью Педжета.

Клиническая картина акромегалии с развитием аденомы может быть проявлением МЭН-1-синдрома, для которого наряду с соматотропиномой характерно наличие гормонально-активных опухолей паращитовидных желез, островков поджелудочной железы, а иногда и опухоли легких.

Для редкого синдрома McCune–Albright, помимо клинической картины акромегалии, характерна также специфическая триада: полиостотическая фиброзная дисплазия, преждевременное половое созревание, специфические пигментные пятна бледно-кофейного цвета.

Carney Complex – очень редкое заболевание, одним из проявлений которого может быть акромегалия. Преобладают такие клинические симптомы как: пятнистая кожная пигментация; миксомы сердца, кожи, слизистых; шванномы. В ряде случаев развивается карцинома щитовидной железы, аденомы грудных желез, опухоли яичек с кальцификацией клеток Сертоли, поликистоз яичников. Возможен атипически протекающий, периодически манифестирующий АКТГ - независимый гиперкортицизм.

При гипотиреозе возможны сходные с акромегалией изменения в виде утолщения кожи, отека лица, макроглоссии, повышенной дневной сонливости, огрубения голоса. Диагноз акромегалии исключается при выявлении снижения функции щитовидной железы и повышенного ТТГ в сочетании с нормальными уровнями СТГ как базальными, так и в ходе ОГТТ, а также нормальным уровнем ИРФ-1.

Редкое семейное заболевание, известное как пахидермопериостоз, может быть ошибочно принято за акромегалию, так как характеризуется грубыми чертами лица, выраженным утолщением кожи с грубыми кожными складками, преимущественно в области лба и волосистой части головы и гипертрофической остеоартропатией. Характерным симптомом данного заболевания является увеличение кистей с изменением дистальных фаланг в виде

барабанных палочек, а также гиперостоз дистальных отделов длинных трубчатых костей (выраженное утолщение кортикального слоя), что определяется с помощью рентгенографии. Выявление нормальных уровней СТГ как базальных, так и при проведении функциональных тестов, отсутствие признаков аденомы гипофиза отвергает диагноз акромегалии.

При болезни Педжета (деформирующая остеодистрофия) происходит избирательное утолщение *проксимальных* отделов длинных трубчатых костей, их дугообразное искривление с грубой трабекулярной перестройкой, увеличение черепа за счет утолщения лобной и теменных костей с уменьшением лицевого скелета (последнее не характерно для акромегалии). Основным лабораторным признаком болезни Педжета является высокая активность общей щелочной фосфатазы. При этом отсутствуют характерные для акромегалии изменения мягких тканей, области турецкого седла, определяется нормальное содержание СТГ и ИРФ-1 в крови.

Лечение

1. Нормализация гормональных показателей.

Целевые значения

СТГ $\leq 2,5$ нг/мл (≤ 1 мкг/л при высокочувствительном методе определения) – при лечении длительно действующими аналогами соматостатина

минимальный уровень СТГ/ОГТТ < 1 нг/мл ($< 0,4$ мкг/л при высокочувствительном методе определения) - после аденомэктомии

нормализация уровня ИРФ-1

2. Уменьшение объема опухоли, устранение «масс-эффекта»

3. Контроль системных осложнений и устранение обратимых симптомов заболевания.

4. Минимизация риска преждевременной смерти (что достигается нормализацией гормональных показателей и контролем осложнений акромегалии, прежде всего в отношении метаболизма глюкозы и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы)

Методы лечения.

Транссфеноидальная аденомэктомия – метод выбора в качестве первичного лечения при:

- Интраселлярных микроаденомах
- Неинвазивных макроаденомах
- Симптомах компрессии зрительных нервов, хиазмы
- Апоплексии гипофиза

При экстраселлярной макроаденоме (особенно в случае латероселлярного распространения), низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур

Может быть назначена операция для уменьшения размеров опухоли и улучшения ответа на медикаментозную или лучевую терапию.

Обсудить с пациентом возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы

Послеоперационный мониторинг

• Исследование базального уровня СТГ в первые сутки: СТГ < 2 нг/мл – предиктор долгосрочной ремиссии.

• Определение уровня СТГ/ОГТТ – 7-10 сутки после операции, а также через 12 недель. Уровень менее 1нг/мл означает ремиссию.

• Исследование уровня ИРФ-1 – через 12 недель после операции

• При повышенном уровне ИРФ-1– повторно через 9-12 недель, *прежде чем менять тактику ведения (возможна отсроченная нормализация).*

• Контрольная МРТ головного мозга – не ранее, чем через 12 недель, оптимально – через 6 месяцев после операции.

• В раннем послеоперационном периоде необходимо мониторировать электролиты крови, симптомы несахарного диабета, при показаниях – исследование осмоляльности плазмы и мочи.

- Необходимо мониторировать функцию надпочечников и при необходимости назначить заместительную гормональную терапию.
- В послеоперационном периоде возможен натрийурез в результате быстрого снижения уровней СТГ и ИФР-1
- На 6-й-12й неделе после операции необходимы анализы уровней гормонов щитовидной железы и половых гормонов для оценки необходимости заместительной гормональной терапии.

Медикаментозная терапия.

- *В настоящее время применяются три класса препаратов:*

- аналоги соматостатина
- агонисты рецепторов дофамина
- антагонисты рецепторов СТГ

Аналоги соматостатина – препараты первой линии в качестве медикаментозной терапии акромегалии.

- *В России зарегистрированы следующие препараты из группы аналогов соматостатина:*

Октреотид: Короткого и Пролонгированного действия

Ланреотид: Короткого и пролонгированного действия

- Эффективность терапии аналогами соматостатина рекомендовано оценивать не ранее чем через 6 месяцев от начала терапии.
- Возможные побочные эффекты: симптомы со стороны ЖКТ (чаще диарея, значительно реже – запоры, метеоризм), гепато-билиарной системы (расширение желчных протоков; образование взвеси, камней желчного пузыря), выпадение волос, брадикардия, нарушения углеводного обмена, которые, как правило, не являются клинически значимыми и не требуют отмены препарата.
- Терапия октреотидом короткого действия эффективна и может быть применена в случае необходимости проведения короткого курса лечения (в предоперационном периоде).

Показания к применению аналогов соматостатина

- Главное показание - в качестве дополнительной терапии при сохранении активности заболевания в исходе хирургического вмешательства.
- При макроаденоме, низкой вероятности эффективности операции и отсутствии компрессии локальных структур с пациентом необходимо обсудить возможности первичной лекарственной терапии в качестве альтернативы хирургической операции.
- До операции для улучшения послеоперационных гормональных показателей.
- Аналоги соматостатина могут быть назначены, если операция противопоказана или ее проведение отложено из-за сопутствующих заболеваний.
- Аналоги соматостатина показаны в период до наступления максимального эффекта после лучевой терапии.

Не зависимо от цели назначения первичная 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 месяца, оптимально через 6 месяцев от начала терапии.

Ланреотид – синтетический пептид, аналог природного соматостатина, способный подавлять секрецию СТГ за счет выраженной тропности к соматостатиновым рецепторам человека SSTR 2, 3, 5. Препарат также оказывает антипролиферативное и проапоптотическое действие на соматотрофы.

Соматулин® Аутожель® представляет собой гель для подкожного введения пролонгированного действия (60, 90 или 120 мг), который поставляется в предварительно заполненном шприце. Каждая инъекция Соматулина® Аутожель® 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.

При недостаточной эффективности стандартной дозы аналогов соматостатина:

- Увеличение дозы пролонгированной формы октреотида

Укорочение интервалов между введениями для пролонгированного ланреотида (Соматулин Аутожель) до 28 дней

Комбинированная терапия с каберголином. При недостаточной эффективности максимальных доз аналогов соматостатина добавление каберголина может способствовать достижению ремиссии акромегалии даже в случае отсутствия гиперпролактинемии.

Переключение на другой препарат (октреотид/ланреотид)

У пациентов с непереносимостью или при недостаточной эффективности одного из аналогов возможно эффективное и безопасное применение другого препарата из класса аналогов соматостатина. Помимо отсутствия потери эффективности терапии при смене препарата, в некоторых случаях показано преимущество перевода пациентов с одного аналога соматостатина на другой (с октреотида на ланреотид или наоборот).

В случае резистентности к терапии длительно действующими аналогами соматостатина показано следующее лечение: пегвисомант, пасиреотид ЛАР и/или лучевая терапия.

* пегвисомант - генно-инженерный аналог гормона роста, антагонист рецепторов гормона роста, блокирует синтез и секрецию ИРФ-1.

** пасиреотид ЛАР – мультилигандный аналог природного соматостатина длительного действия, эффективность доказана в клинических испытаниях

Агонисты дофамина

Доступны два представителя агонистов дофамина: каберголин и бромкриптин

В отличие от бромкриптина в инструкции по применению каберголина нет показания к лечению акромегалии, однако весь международный опыт свидетельствует о высокой эффективности данного препарата в лечении акромегалии

Рекомендуемые дозы Каберголина – от 3,5 до 7,0 мг в неделю.

Агонисты дофамина могут быть назначены в качестве первичной медикаментозной терапии, предпочтительно пациентам с умеренным повышением уровня ИРФ-1 и/или в комбинации с аналогами соматостатина.

Отсутствует четкая взаимосвязь эффективности агонистов дофамина при акромегалии с наличием, либо отсутствием сопутствующей гиперпролактинемии.

Гормональный мониторинг на фоне медикаментозной терапии.

1. В качестве маркеров активности заболевания на фоне терапии, как агонистами дофамина, так и длительно действующими аналогами соматостатина необходимо использование показателя уровня СТГ и ИРФ-1. Как минимум – мониторинг уровня ИРФ-1.

2. Исследование уровня СТГ в ходе ОГТТ может быть полезной, но не обязательной процедурой мониторинга.

3. Определение уровня СТГ каждые 30 минут в течение 3-х часов является громоздким исследованием для пациента и вероятнее всего не несет дополнительной информации о степени ремиссии заболевания.

4. В случае применения агонистов дофамина мониторинг уровней СТГ, ИРФ-1 и пролактина при наличии исходной гиперпролактинемии должен проводиться каждый раз в случае изменения дозы препарата через 4-6 недель от момента коррекции.

Лучевая терапия.

Существуют два основных типа лучевой терапии: традиционная фракционная радиотерапия и стереотаксическая радиохирургия. Фракционная радиотерапия, как правило, назначается в дозе 160-180 рад 4-5 раз в неделю в течение 5-6 недельного периода в суммарной дозе 4500-5000 рад. Сроки наступления ремиссии после данного вида лучевой терапии - от 5 до 20 лет.

Стереотаксическая радиохирургия включает: гамма-нож, киберг-нож и линейный ускоритель с применением высокоэнергетических фотонов. Ее главное отличие от фракционной радиотерапии - возможность направить однократно очень большую дозу узким фокусирующим пучком на четко ограниченную зону (участок), что значительно уменьшает число осложнений и повышает эффективность данного вида лучевой терапии. При проведении облучения с помощью гамма-ножа происходит концентрация гамма-лучей,

исходящих из 201 источника, содержащих радиоактивный кобальт-60, на узком поле. Сроки наступления ремиссии при проведении стереотаксической радиохирургии - от 2 до 7 лет.

Как первичный метод лечения применяется только при невозможности проведения аденомэктомии в следующих случаях:

- наличие абсолютных противопоказаний к хирургическому лечению
- категорический отказ больного от оперативного вмешательства
- отсутствие эффекта, либо непереносимость медикаментозной терапии

Как дополнительный метод:

При агрессивных опухолях гипофиза с инвазией в окружающие структуры, включая кавернозные синусы и даже височные доли.

В случае неполного удаления аденомы, особенно в сочетании с неблагоприятной гистологической картиной (большое количество митозов, высокий индекс пролиферации Ki-67, клеточная атипия) с целью подавления клеточной пролиферации и гиперпродукции СТГ.

Лучевая терапия показана пациентам, резистентным к терапии аналогами соматостатина, либо когда есть серьезные противопоказания к проведению данного вида лечения.

С целью сократить длительность медикаментозной терапии (уменьшить стоимость лечения, либо при плохой переносимости терапии).

Роль длительно действующих аналогов соматостатина и агонистов дофамина в качестве радиопротективных агентов во время проведения лучевой терапии полностью не доказана, поэтому при наличии показаний возможно продолжение терапии препаратами в процессе облучения.

Противопоказание для проведения лучевой терапии:

близкое расположение аденомы к перекресту зрительных нервов (менее 5 мм), особенно при наличии дефектов полей зрения, т. к. после проведения лучевой терапии возникает отек, способный усугублять имеющиеся нарушения зрения. При наличии такого расположения аденомы перед планируемым облучением идеальным является проведение хирургического лечения (аденомэктомии) с целью удаления супраселлярного компонента опухоли.

Ведение пациентов в послелучевом периоде.

1. Ввиду отсроченного эффекта от лучевой терапии после облучения все больные нуждаются в назначении медикаментозной терапии на длительный период. Периодически (1 раз в 6-12 месяцев) после проведения лучевой терапии рекомендована отмена дополнительной медикаментозной терапии на срок от 1 до 3-х месяцев с целью определения наступления ремиссии заболевания (по

уровню СТГ/ОГТТ и ИРФ-1). При достижении нормального показателя ИРФ-1 – отмена терапии на срок до 6 месяцев с повторным исследованием уровней СТГ и ИРФ-1.

2. В связи с возможным развитием гипопитуитаризма, частота которого достигает не менее 50% через 5-10 лет после облучения с тенденцией к увеличению показателя, всем пациентам необходим периодический контроль функционального состояния надпочечников, щитовидной железы и половых желез и при необходимости назначение соответствующей заместительной

гормональной терапии. Особое внимание рекомендовано уделять молодому контингенту и лицам, планирующим потомство.

У больных акромегалией в исходе лечения может развиваться СТГ-недостаточность. Пока отсутствует достаточное количество данных о целесообразности назначения таким пациентам заместительной терапии препаратами гормона роста.

3. Лучевая терапия может приводить к увеличению риска цереброваскулярных заболеваний и смертности от них, зрительным нарушениям, индукции вторичных опухолей головного мозга и радионекрозам, в связи с чем все больные нуждаются в периодическом осмотре невролога, окулиста, при показаниях – проведении МРТ (КТ) головного мозга.

Лечение и мониторинг осложнений акромегалии.

Развивающиеся при акромегалии осложнения обусловлены: локальными масс-эффектами со стороны опухоли гипофиза, совместными эффектами гиперпродукции СТГ и ИРФ-1, а также тем или иным видом гипофизарной недостаточности.

1. В отличие от обратного развития изменений со стороны мягких тканей, разрастание костей и суставов практически не исчезает при достижении ремиссии заболевания. После нормализации уровней СТГ и ИРФ-1 (не ранее, чем через 6 месяцев) нередко требуется проведение дополнительного лечения.

2. При выявлении гипопитуитаризма, который может иметь место еще до проведения хирургического и/или лучевого лечения, либо возникнуть после их проведения, требуется назначение гормональной заместительной терапии. В первую очередь это касается надпочечниковой недостаточности и несахарного диабета. Перед назначением заместительной терапии половыми стероидами необходимо исключить противопоказания к их применению.

3. Гиперсекреция СТГ нередко сопровождается гиперкальциурией и реже гиперкальциемией ввиду нарушения обмена витамина Д. В случае сохранения повышенного содержания кальция в крови и/или моче при достижении ремиссии акромегалии необходимо исключить наличие первичного гиперпаратиреоза и МЭН-1 синдрома.

4. Пациентам показано проведение рентгеновской костной денситометрии для исключения остеопороза. При его подтверждении и отсутствии положительной динамики на фоне коррекции гипогонадизма или гиперпаратиреоза - назначение дополнительной антирезорбтивной терапии.

5. Успешное лечение акромегалии приводит к уменьшению объема мягких тканей верхних дыхательных путей и положительной динамике (или исчезновению) синдрома ночного апноэ. Однако иногда сохраняется этот синдром и в ремиссии акромегалии, но выраженность его, как правило, уменьшается. В связи с этим пациентам показано повторное обследование (ночная полисомнография) и при подтверждении диагноза – назначение или продолжение СРАР-терапии. Курящим пациентам рекомендовать категорический отказ от курения.

6. При сохранении симптомов карпального канала, показано их мониторинговое наблюдение. В случае прогрессирования симптомов - проведение лечебных мероприятий.

7. Всем пациентам с акромегалией настоятельно рекомендуется проведение активной терапии всех факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, включая АГ, гиперлипидемию, сахарный диабет.

8. С целью профилактики развития рака кишечника, рекомендовано проведение колоноскопии при постановке диагноза акромегалии. При выявлении кишечных полипов – удаление их. Повторные колоноскопические исследования показаны пациентам, у которых были выявлены рак или полипы при первичном исследовании, а также при сохранении активности заболевания.

9. У пациентов, получающих терапию длительно действующими аналогами соматостатина, необходим контроль гликемии. При возникновении нарушений углеводного обмена – при возможности уменьшение дозы препарата и/или назначение сахароснижающей терапии.

Факторы персистенции активности акромегалии:

- Молодой возраст
- Высокая степень экспрессии Ki-67, p53, PTTG



Редко-гранулированная, гиперинтенсивная на T2 взв. изображениях аденома

- Очень большая аденома с высокой ростовой активностью
- Отсутствие лучевой терапии в анамнезе, особенно на терапии пегвисомантом
- Субоптимальный ответ на терапию аналогами соматостатина
- Высокие уровни СТГ/ИРФ-1 в течение длительного времени
- Сохранение большого объема опухоли после нейрохирургического вмешательства

Болезнь Иценко-Кушинга (БИК) - нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ) **опухолью гипофиза**. Увеличение секреции АКТГ приводит к хронической повышенной выработке кортизола корой надпочечников и развитию симптомокомплекса эндогенного гиперкортицизма.

Клиническая картина болезни Иценко-Кушинга определяется проявлениями гиперкортицизма, поэтому на первом этапе дифференцировать этиологию эндогенного гиперкортицизма затруднительно.

Клинические проявления

Избыточная масса тела или ожирение

Жалобы на общую слабость

Мышечная слабость

Артериальная гипертензия

Матронизм (яркий румянец на щеках)

Яркие широкие стрии (передняя брюшная стенка, бедра, подмышечные области)

Нарушения менструального цикла, снижение полового влечения

Низкотравматичные переломы

Дислипидемия

Головная боль

Гирсутизм

Облысение

Сахарный диабет

Инфекционные осложнения

Сухость кожи

Избыточная потливость

Отеки

Психиатрические симптомы (депрессия, галлюцинации, бред)

Коагулопатии (в том числе значимые изменения коагуллограммы)

Нефролитиаз

Ишемическая болезнь сердца

Цереброваскулярная болезнь

Выраженные гиперпигментации

Нарушения памяти

Эндогенный гиперкортицизм

Обследование для исключения эндогенного гиперкортицизма проводится у:

1) Молодые люди с необычными для их возраста проявлениями (например, остеопороз с низкотравматичными переломами, сахарный диабет и ожирение, артериальная гипертензия, аменорея у женщин и снижение полового влечения у мужчин, быстрая прибавка массы тела в сочетании с выраженной общей и мышечной слабостью)

2) Пациенты с характерными изменениями внешности и множеством разнообразных клинических проявлений гиперкортицизма

3) Дети, у которых отмечается задержка роста в сочетании с увеличением массы тела

4) Пациенты со случайно выявленным новообразованием надпочечника

5) Пациенты любого возраста с плохо контролируемым сахарным диабетом и/или гипертонией в сочетании с ожирением или быстрой прибавкой массы тела; пациенты с переломами тел

позвонок, особенно множественными переломами в возрасте до 65 лет.

При проведении лабораторных исследований для подтверждения или исключения ЭГ рекомендуется придерживаться следующего алгоритма

1) Пациентам с клиническими симптомами гиперкортицизма в первую очередь необходимо исключить прием глюкокортикоидных гормонов (ГК). В случае установления факта приема ГК в любой форме целесообразна полная отмена этих препаратов (в том числе, заместительной терапии ГК гормонами, при подозрении на рецидив БИК) с переоценкой необходимости обследований после периода выведения используемого препарата.

2) 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 накануне в 23:00). При дискордантном результате двух первых тестов показано проведение дополнительных исследований (кортизол в суточной моче, определение кортизола в крови вечером). Если два теста свидетельствуют о наличии ЭГ пациентам показано направление в специализированное учреждение, поиск новообразования. Если оба теста отрицательны, диагноз может быть исключен или пациент может наблюдаться в динамике в случае подозрения на циклическое течение заболевания.

3) Определение кортизола и/или АКТГ в утренние или дневные часы, а также выявление новообразования не обладает диагностической информативностью.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АКТГ-ЗАВИСИМОГО ЭНДОГЕННОГО ГИПЕРКОРТИЦИЗМА

После установления диагноза ЭГ необходимо исследование уровня АКТГ. Значение АКТГ менее 10 пг/мл в утренние часы является показанием для проведения компьютерной томографии (МСКТ) надпочечников.

При лабораторном подтверждении ЭГ и уровне АКТГ в утренние часы более или равном 10 пг/мл необходимо выполнение МРТ головного мозга в условиях обязательного контрастирования.

1) При наличии **аденомы гипофиза** размером 6 мм и более целесообразно устанавливать диагноз болезнь Иценко-Кушинга.

2) При отсутствии визуализации аденомы гипофиза или при выявлении аденомы гипофиза менее 6 мм (наиболее частый размер гормонально-неактивных инсиденталом) показано проведение

большой пробы с дексаметазоном (БПД) и других исследований для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма

Для первоначального скрининга на ЭГ рекомендуются следующие тесты:

- определение уровня свободного кортизола в образце слюны, собранной пациентом в 23:00 (отражает нарушение циркадности продукции кортизола);

- малая проба с дексаметазоном (МПД): исследование кортизола в сыворотке крови утром после приема 1 мг дексаметазона в 23:00 (отражает сохранение обратной отрицательной связи у здоровых людей: подавление секреции АКТГ кортикотрофами и, следовательно, кортизола в ответ на введение экзогенных глюкокортикоидов). Дексаметазон в дозе 1 мг пациент принимает между 23.00-24.00, с определением уровня кортизола в сыворотке крови на следующее утро между 8.00-9.00. Использование более высоких доз дексаметазона не улучшает возможности теста.

- определение уровня свободного кортизола в суточной моче (отражает суточную секрецию кортизола).

Сбор слюны выполняется самостоятельно пациентом в амбулаторных условиях, методика безболезненная, что минимизирует вероятность стресса. Слюна содержит свободный, стабильный при комнатной температуре до 7 дней кортизол, уровень которого не зависит от содержания кортизол-связывающего глобулина (можно использовать у женщин, получающих гормональные контрацептивы и гормональную заместительную терапию) и количества слюны, что дает преимущество перед определением свободного кортизола в суточной моче, когда потеря части мочи влияет на результат. Небольшое выделение крови, вследствие интенсивной чистки зубов не влияет на уровень кортизола в слюне. В слюнных железах присутствует 11- бета-гидроксистероид-дегидрогеназа 2 типа, которая переводит кортизол в кортизон, поэтому вещества, изменяющие её активность (например, жевательный табак) необходимо исключить на возможно длительный период времени. Было показано, что курящие пациенты имеют более высокий уровень кортизола в слюне, по сравнению с некурящими. Сбор слюны производится в 23.00 перед сном в спокойной обстановке. В течение 30 минут до сбора слюны нельзя употреблять пищу, пить что-либо кроме простой воды или чистить зубы. Пробирка со швабом после сбора слюны помещается в холодильник (не в морозильное отделение).

Сбор мочи начинается с пустого мочевого пузыря (первую утреннюю порцию мочи выливают), затем собираются все порции мочи, в том числе первая утренняя порция на следующий день. В течение сбора



суточной мочи образец должен находиться в холодильнике, не в морозильном отделении. Потери мочи более 50 мл влияют на результат; употребление более 5 литров жидкости в

сутки достоверно увеличивает содержание свободного кортизола в моче; ухудшение функции почек уменьшает содержание кортизола в моче. Ложноотрицательный результат наблюдается

при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин, далее содержание кортизола в моче линейно снижается по мере ухудшения функции почек. Кортизол в суточной моче выше у пациентов, принимающих карбамазепин, фенофибрат и синтетические глюкокортикоиды.

Таблица 5. Возможности различных методов для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого гиперкортицизма [58].

Метод	Чувствительность	Специфичность
Большая проба с дексаметазоном (БПД) (оценивается уровень кортизола в крови утром, в этот день принимается дексаметазон 8 мг в 22-23.00, затем определяется кортизол в крови на следующее утро и оценивается процент снижения кортизола)	65-80%	60-80%
Периферическая проба с кортиколиберином	70-93%	85-100%
Двухсторонний селективный забор крови из нижних каменистых синусов (в т.ч. на фоне стимуляции кортиколиберином)	88-100%	98-100%
МРТ головного мозга	50-80%	80-90% (10-20% инсиденталомы)
МСКТ тела, МРТ тела, позитронноэмиссионная томография с МСКТ, ¹¹¹ In Октреотид	Методы поиска ранее установленного АКТГ-эктопированного синдрома	

Селективный забор крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляционного агента для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ может проводиться по следующим показаниям:

- 1) отсутствие визуализации аденомы гипофиза на МРТ;
 - 2) размер аденомы гипофиза менее 6 мм в сочетании с отрицательной большой дексаметазоновой пробой и/или уровнем АКТГ в вечернее время более 110 пг/мл;
 - 3) в случае неэффективности первой операции на гипофизе, сомнительном диагнозе и недоступности гистологического материала для иммуногистохимического исследования.
- Наиболее чувствительным методом для дифференциального диагноза БИК и АКТГ-эктопии считается двухсторонний одномоментный селективный забор крови из нижних каменистых синусов (НКС). Согласно разработанной методике, доступ осуществляется через бедренные

вены, катетер проходит в НКС через внутренние яремные вены. Выполняется несколько заборов крови до введения кортиколиберина или десмопрессина и после введения стимуляционного агента. Выявление градиента АКТГ между его уровнем в обоих или в одном из нижних каменистых синусов и его уровнем в периферической крови ≥ 2 до стимуляции и ≥ 3 после стимуляции свидетельствует о центральном гиперкортицизме.

В РФ внедрен метод селективного забора крови из нижних каменистых синусов на фоне стимуляции десмопрессином (кортиколиберин, на сегодняшний день, не зарегистрирован в РФ) для дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого ЭГ.

Ввиду низкой диагностической информативности не рекомендуется использовать случайное определение уровня кортизола в слюне или сыворотке крови, а также АКТГ, в том числе в утренние часы, исследовать мочу на 17-кетостероиды, проводить тест толерантности к инсулину с определением кортизола, тест с лоперамидом. Нецелесообразно для установления факта наличия гиперкортицизма проводить тесты, которые используются для дифференциальной диагностики уже установленного гиперкортицизма (ритм АКТГ, большая проба с дексаметазоном (8мг)).

Методы визуализации (МРТ) оправданы уже после лабораторного подтверждения ЭГ ввиду высокой распространённости инсиденталом в популяции, а также высокой стоимости.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ ИЦЕНКО-КУШИНГА

Цели терапии Болезни Иценко-Кушинга:

- обратное развитие клинических симптомов,
- нормализация уровня кортизола и его циркадного ритма,
- удаление новообразования, уменьшение объема опухоли и/или стабилизация роста,
- сохранение гормональной функции гипофиза при минимальном риске рецидива.

НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Всем пациентам с впервые установленным диагнозом болезнь Иценко-Кушинга должно быть рекомендовано нейрохирургическое лечение: эндоскопическая трансназальная аденомэктомия.

После нейрохирургического лечения ремиссия заболевания с низким риском рецидива регистрируется в случае развития лабораторно-подтвержденной надпочечниковой недостаточности (уровень кортизола в крови < 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).

При неэффективности первого нейрохирургического вмешательства, проведение повторной нейрохирургической операции может быть рекомендовано не ранее чем через 3-6 месяцев при сохраняющейся активности заболевания.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

ПРЕПАРАТ	Основные нежелательные эффекты
Пасиреотид	Гипергликемия, нарушения со стороны ЖКТ, синусовая брадикардия, холелитиаз
Метирапон	Нарушения со стороны ЖКТ, сыпь, гирсутизм, акне, отеки, головокружение, атаксия, гипертензия, гипокальциемия
Кетоконазол	Гепатотоксичность, сыпь, нарушения со стороны ЖКТ, седация, гипогонадизм, гинекомастия у мужчин
Митотан	Неврологические осложнения (головокружения, атаксия, снижение памяти), дислипидемия, тератогенный эффект до 5 лет после отмены
Каберголин	Головокружение, тошнота, постуральная гипотензия, риск патологии сердечных клапанов при длительном использовании
Мифепристон	Нарушения со стороны ЖКТ, острая надпочечниковая недостаточность, гипокальциемия, гиперплазия эндометрия, сыпь

Мультилигандный аналог соматостатина – пасиреотид - рекомендован для лечения болезни Иценко-Кушинга у пациентов старше 18 лет при неэффективности или невозможности проведения

нейрохирургического лечения.

- 1) Рекомендуемая стартовая доза препарата не менее 600 мкг два раза в сутки подкожно.
 - 2) Коррекция дозы с шагом в 300 мкг проводится каждые 3 месяца и может увеличиваться при недостаточном снижении уровня кортизола в суточной моче (уровень кортизола в суточной моче в 2 раза превышает референсные значения) или снижаться при достижении нижней границы референсных значений уровня кортизола 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 превышающего верхнюю границу референсного 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 тиреотропного гормона.
- Каберголин может использоваться 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. Необходимо учитывать, что каберголин для лечения БИК

Таблица 7. Классификация препаратов, применяющихся для лечения болезни Иценко-Кушинга: дозы и уровень доказательности [117].

Препарат	Доза	Уровень
Препараты центрального действия (влияют на аденому)		
Пасиреотид	0,6 – 0,9 мг подкожно, дважды в день	II B
Каберголин	0,5-7 мг в неделю per os	II C
Препараты, блокирующие синтез кортизола		
Кетоконазол	400-1200 мг в сутки per os (2-3 приема)	III C
Метирапон	1-4,5г в день на 4 приема per os	III C
Аминоглутетимид	500-2000 мг per os в сутки	III D
Этомидат	0.03 мг/кг болюс в/в + 0,3 мг/кг в час в/в)	III D
Митотан	2-4 г в день	III D
Препараты, конкурентно блокирующие рецепторы к прогестерону и глюкокортикоидам		
Мифепристон	300-1200 мг в сутки	II C

официально не зарегистрирован, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача

Мифепристон может быть рекомендованы для контроля симптомов гиперкортицизма при подготовке к нейрохирургическому лечению или другим методам лечения у пациентов с тяжелым течением гиперкортицизма, в том числе с плохо контролируемым СД и артериальной гипертензией. Необходимо учитывать, что применение мифепристона для лечения БИК официально не зарегистрировано в РФ, и этот факт должен обсуждаться с пациентом. Дозирование и мониторинг нежелательных явлений осуществляется на усмотрение врача.

Блокаторы стероидогенеза (кетоконазол, аминоглутетемид, митотан, метирапон, этомидат) - наиболее многочисленная группа препаратов для контроля симптомов ЭГ. Эти препараты не имеют официально зарегистрированных показаний, данные об их эффективности получены в ходе небольших инициативных наблюдательных исследований. В РФ доступен только кетоконазол.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия рекомендуется, если нейрохирургическое лечение было неэффективным или его проведение невозможно. Для контроля симптомов гиперкортицизма до или после радиотерапии возможно применения всех доступных медикаментов для лечения БИК на усмотрение врача

ДВУСТОРОННЯЯ АДРЕНАЛЭКТОМИЯ

При неэффективности всех методов лечения или невозможности их проведения, для спасения жизни пациента при крайне тяжелом течении гиперкортицизма (уровень кортизола в суточной моче более чем в 10 раз выше верхней границы референса и жизнеугрожающие осложнения) оправдано проведение двусторонней адреналэктомии преимущественно эндоскопическим методом.

Выявление осложнений гиперпродукции кортизола и их коррекция

Нарушение липидного обмена – статины, фибраты.

Артериальная гипертония - комбинированная гипотензивная терапия, применение альфа1-адреноблокаторов при резистентной гипертонии.

Нарушение углеводного обмена – гипогликемические препараты, в том числе инсулинотерапия согласно рекомендациям по лечению СД.

Гипокалиемия: коррекция проводится спиронолактоном, препаратами калия внутрь и внутривенно капельно, безопасно 10 ммоль калия хлорида в час, в целом не более 2г калия хлорида в час внутривенно капельно медленно. Оправдано начинать внутривенную терапию препаратами калия

при снижении уровня калия в сыворотке крови до 2,5 ммоль/л.

Низкотравматичные переломы на фоне стероидного остеопороза. При длительном течении заболевания (более 3-х месяцев) и высоком кортизоле в вечерней крови (более 700 нмоль/л) и суточной моче (более 2000нмоль/24ч), а также при боли в спине, снижении роста более чем на 2 см пациентам показана боковая рентгенография позвоночника с 4-го грудного позвонка до

5-го поясничного (Th4-L5). При наличии низкотравматичных переломов или при их высоком риске (длительность течения заболевания и высокая активность гиперкортицизма) рекомендуется назначение препаратов для лечения стероидного остеопороза с целью предупреждения

низкотравматичных переломов. До начала лечения обязательна компенсация дефицита витамина D. Всем пациентам могут быть рекомендованы препараты витамина D в связи с ускорением его метаболизма.

Лечение депрессии и других аффективных расстройств у психиатра.

Инфекционные осложнения (комбинированная антибактериальная терапия).

Нарушения системы свертывания (гиперкоагуляция, кровотечения).

Исключение язвенного поражения верхних отделов ЖКТ. При выявлении эрозивно-язвенных поражений и лечении блокаторами протонной помпы следует помнить о несовместимости этих препаратов с блокатором стероидогенеза кетоконазолом. Кетоконазол не всасывается при одновременном назначении с препаратами, снижающими кислотность ЖКТ.

Редкие аденомы гипофиза

Тиреотропинома. Фоллитропинома. Смешанные аденомы гипофиза. Принципы лечения те же, что и про акромегалии – нейрохирургическое лечение, назначение аналогов соматостатина и агонистов дофаминовых рецепторов.

Заболевания надпочечников

Цель: формирование и развитие у обучающихся по специальности «лечебное дело» компетенций по диагностике, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике заболеваний надпочечников, направленных на восстановление и улучшение здоровья взрослого населения путем надлежащего качества оказания медицинской помощи.

Задачи: актуализировать знания об анатомо-физиологических особенностях надпочечников; изучить методику обследования пациентов с заболеваниями надпочечников, важнейшие методы обследования больных с патологией надпочечников; ознакомиться с особенностями применения медикаментозных и немедикаментозных средств в лечении больных с вышеуказанными заболеваниями.

Блок информации по теме

Инциденталома надпочечника — это образование надпочечника(-ов) (ОНП), выявленное при визуализирующем обследовании не по поводу патологии НП, а в связи с другими причинами. ОНП могут оказаться как гормонально-неактивными (около 70%), так и гормонально-активными, могут исходить из различных зон НП или иметь неспецифическую органную принадлежность, иметь доброкачественную или злокачественную природу. В каждом случае выявления ОНП должна рассматриваться вероятность наличия его гормональной активности и злокачественного потенциала. При ОНП необходимо дифференцировать следующие морфологические варианты заболеваний:

- **Адренокортикальные образования:** рак, аденома
- **Опухоли мозгового вещества надпочечников:** феохромоцитома
- **Метастазы в надпочечник**
- **Другие образования:** киста, гематома, липома, миелолипома, нейрофиброма, нейробластома, шваннома, лимфома (лимфосаркома), гемангиома, лейомиома, лейомиосаркома, ангиосаркома, тератома, амилоидоз, абсцесс, инфильтрат, гранулема различной этиологии (туберкулез), эхинококкоз, криптококкоз.
- **Псевдонадпочечниковые образования** (ошибочные заключения о наличии ОНП): образования почки, поджелудочной железы, селезенки, желудка, печени, лимфатических узлов, кровеносных сосудов.

Визуализация ОНП

1. КТ надпочечников

При выявлении на КТ ОНП необходимо оценить их размер, форму, топическое расположение и определить плотность в неконтрастную фазу. На КТ доброкачественные образования НП обычно гомогенные, плотность их невысока (менее 10—15 НУ), контур достаточно четкий. Однако около трети доброкачественных ОНП (ДОНП) могут не иметь низкой «неконтрастной плотности». Для проведения дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей коры НП предлагается использовать показатели КТ плотности как в нативную фазу, так и на разных фазах выведения контраста. Снижение КТ плотности через 10 минут после введения контраста более, чем на 50% свидетельствует в пользу ДОНП. Однако, при оценке показателей полувыведения контраста при КТ у опухолей с изначально низкой плотностью специфичность метода значительно ниже.

2. МРТ

МРТ не имеет преимуществ перед КТ надпочечников.

3. ПЭТ

Дорогостоящий метод исследования. Проведение ПЭТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) наиболее чувствительно в отношении злокачественных поражений.

4. Ультразвуковое исследование

Позволяет выявлять ОНП размерами более 1 см, необходима высокая квалификация специалиста. УЗИ исследование имеет большое значение в диагностике кист надпочечников и миелолипом. Существуют патогномичные УЗИ признаки таких образований: гиперэхогенная, однородная структура. При убедительном диагнозе (миелолипома, киста), подтвержденном КТ и УЗИ, ежегодное лабораторное обследование не требуется, рекомендовано наблюдение (УЗИ, размер).

Хирургические исследования

При больших размерах и молодом возрасте пациента возможно рассмотрение вопроса о хирургическом лечении. Особое внимание к кистозным образованиям, так как похожие признаки (участки некроза и кровоизлияний) могут быть при феохромоцитоме!

Вероятность злокачественной опухоли возрастает при больших размерах образований.

Таблица 2. КТ и МРТ семиотика некоторых типов образований надпочечников [5].

	ДОНП	АКР	ФХЦ	Метастаз
Размер (d)	< 3 см	>4 см	>3 см	обычно <3 см
Форма	Округлая, четкий контур	Неправильная, нет четкого контура	Округлая, овальная, четкий контур	Овальная, нечеткий, прерывистый контур
Структура	Гомогенная	Гетерогенная, с участками различной плотности	Гетерогенная с жидкостными участками	Гетерогенная с участками различной плотности
Сторона выявления	Одиночная или двусторонняя	Одиночная или двусторонняя	Одиночная или двусторонняя	Двусторонняя
Неконтрастная плотность	<10 НУ	>10-25 НУ	>10-25 НУ	>10-25 НУ
Васкуляризация в контрастную фазу	-	+	+	+
Изменение плотности через 10 мин выведения контраста	>50%	<50%	<50%	<50%
T2взвешенные изображения	=	+	+++ наиболее гиперинтенсивны	+
Некрозы, кальцинаты, кровоизлияния	редко	часто	часто	Встречается не всегда
Рост	Медленный (менее 1 см в год)	Быстрый (более 2 см в год)	Медленный (0,5-1 см в год)	Различный

Примечание: НУ— единица Хаунсфилда.

Гормонально-активные образования надпочечников

1. Кортикостерома

Доброкачественная опухоль коры НП, является вариантом эндогенного АКТГ-независимого гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга). При опухолях надпочечников, сопровождающихся выраженной гиперпродукцией кортизола, достаточно редкой является ситуация, когда образование выявлено случайно. При развернутой клинической картине гиперкортицизма, как правило, топические исследования проводятся целенаправленно для диагностики клинического варианта заболевания (поражение НП или гипофиза, АКТГ-эктопический синдром). Проблема инциденталом надпочечника и гиперкортицизма наиболее актуальна с точки зрения

субклинического варианта этого заболевания. Субклинический гиперкортицизм (пре-Кушинг синдром, СГК) характеризуется автономным синтезом кортизола у пациентов, не имеющих клинических признаков гиперкортицизма. Существуют противоречия о необходимости оперативного лечения синдрома субклинического гиперкортицизма, выявленного у больных с инциденталомой надпочечника. Наиболее редко встречается синдром циклического гиперкортицизма с эпизодической гиперсекрецией кортизола, при этом промежутки между пиками варьируют от нескольких дней до многих месяцев. При нормальных тестах и обоснованном подозрении на циклический вариант гиперкортицизма рекомендуется повторное тестирование, по возможности скорректированное по времени с манифестацией или усилением клинических признаков.

2. Феохромоцитома

Образование, исходящее из мозгового слоя надпочечника и продуцирующее катехоламины. Внемозговое ФХЦ (параганглиома) в зависимости от производной ткани может быть как гормонально-активной, так и гормонально-неактивной. Ранее считалось, что обязательным клиническим признаком ФХЦ является кризовая АГ, однако заболевание может протекать и без повышения АД или характеризоваться, наоборот, эпизодами гипотонии. Иногда подъемы АД могут быть настолько кратковременными, что их не успевают фиксировать. В настоящее время известно, что более 30–40% ФХЦ могут иметь генетическую причину развития. Таким образом, для всех пациентов с феохромоцитомой необходимо рассмотреть вопрос о генетическом обследовании. Наследственная ФХЦ ассоциируется со следующими патологиями: синдром множественной эндокринной неоплазии 2 типа (МЭН 2 типа), нейрофиброматоз 1 типа (NF1), болезнь фон Гиппеля-Линдау (VHL) и семейные параганглиомы, малоизученные мутации генов *EGLN1/PHD2*, *KIF1B*, *SDH5/SDHAF2*, *IDH1*, *TMEM127*, *MAX* и *HIF2A*. Генетически-детерминированные ФХЦ чаще диагностируют у пациентов до 40 лет и отличаются мультифокальным двусторонним поражением.

Семейные параганглиомы обусловлены мутацией генов *SDHB* (большая часть), *SDHD*, *SDHA* и *SDHC*. При этом синдроме около 70% ФХЦ имеют внемозговую локализацию и, почти всегда, норадреналиновый (норметанефриновый) тип секреции.

ФХЦ в рамках болезни фон Гиппеля-Линдау характеризуются также, норадреналиновым типом секреции опухоли. Внемозговые поражения встречаются в 30% случаев. Другие проявления заболевания — гемангиоматоз сетчатки, гемангио- и нейробластомы ЦНС, кисты (поликистоз) или рак почки, мелкокистозная трансформация, нейроэндокринные опухоли и рак поджелудочной железы.

Сочетание ФХЦ с медулярным раком щитовидной железы при синдроме МЭН 2 типа, обусловлено мутацией гена *RET*, ответственного за синтез тирозинкиназы. Преимущественный тип опухолевой секреции – адреналиновый (метанефриновый). Другие клинические проявления синдрома: гиперпаратиреоз (МЭН 2А типа), ганглионейроматоз слизистых ЖКТ и марфаноподобная внешность (МЭН 2В типа).

Болезнь Реклингхаузена (нейрофиброматоз I типа), ассоциирована с множеством нейроэндокринных опухолей (нейрофибром) внутренней и наружной локализации. Синдром нейрофиброматоза I типа диагностируется по типичным кожным проявлениям.

3. Альдостерома

Образование надпочечника, автономно продуцирующее альдостерон. Всегда характеризуется наличием АГ (2 и 3 стадии). Предпринимать обследование, с целью выявления гиперальдостеронизма, у пациента без АГ не целесообразно. Может наблюдаться гипокалиемия, проявляющаяся мышечной слабостью, парезами, парестезиями и судорогами. Вследствие дистрофических изменений почечных канальцев, нефросклероза на фоне АГ и межпочечного воспаления интерстиция почки на фоне гипокалиемии («гипокалиемическая почка») наблюдается никтурия, полиурия, гипоизостенурия.

4. Андрогенпродуцирующая опухоль, секреция ДГЭА-сульфата

Для большинства случаев инциденталом характерен низкий уровень ДГЭА-сульфата. Это исследование позволяет исключить андрогенпродуцирующую опухоль НП, такие образования сопровождаются яркой клиникой у женщин — развитие признаков вирилизации, однако у мужчин единственным проявлением такого образования может быть усиление половой потенции. Высокий уровень ДГЭА-сульфата выявляется также при адренокортикальном раке.

5. Эстрогенпродуцирующая опухоль надпочечника

Встречаются редко, чаще у детей. Наиболее частым симптомом заболевания у мужчин является гинекомастия. Развивается атрофия яичек, снижается либидо и потенция, уменьшается рост бороды и усов. Диагностическими критериями является сниженный уровень гонадотропинов на фоне высокой секреции эстрагенов.

Адренокортикальный рак

Встречается редко, течение крайне агрессивное и прогноз неблагоприятен. Функционально-активные карциномы выявляются у 62% пациентов с АКР. Наиболее частое проявление гормональной активности – гиперкортицизм, встречаются симптомы смешанной гормональной активности.

Для оценки вероятности АКР используется два параметра: размер опухоли и ее радиологическая

семиотика. Однако использование только размера ОНП в качестве критерия злокачественности может привести к пропуску случаев АКР малых размеров. На сегодняшний день продолжительность жизни больных с АКР после хирургического лечения - менее 50% за 5 лет.

Метастатическая карцинома

Метастатическая карцинома выявляется у половины пациентов с инциденталомы, у которых в анамнезе рак иной локализации. Наиболее часто метастазируют в надпочечник опухоли легкого, почки, толстой кишки, молочных желез, пищевода, поджелудочной железы, печени и желудка.

Надпочечниковые метастазы часто бывают двусторонними. Как правило, к моменту выявления

метастатической карциномы надпочечника первичный очаг рака известен. В другом случае реко-

мендовано проведение ПЭТ с 18F-ФДГ.

Двусторонние ОНП

При выявлении двусторонних образований в НП необходимо дифференцировать: метастатическое

поражение НП, гиперплазию (или формирование гормонально-неактивной аденомы) НП при врожденной дисфункции коры надпочечников (фиксируется повышенный уровень 17-ОН-прогестерона), истинное двустороннее ОНП и инфильтративные поражения НП. Важно при двусторонних изменениях в НП исключить не только повышенную их функцию, но и надпочечниковую недостаточность.

Обследование пациентов с ОНП

1. Опрос пациента (жалобы; сопутствующие и перенесенные заболевания; семейный анамнез)

2. Осмотр и физикальное обследование пациента

2. Общеклинические обследования

- биохимический анализ крови: калий, натрий, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор, АСТ, АЛТ, креатинин

- клинический анализ крови

3. ЭКГ

4. Консультация кардиолога (при необходимости)

5. Гормональное обследование - исключение гормональной активности ОНП высокочувствительными тестами

- **анализ суточной мочи (или плазмы) на метанефрин и норметанефрин** (при повышении уровня метилированных производных катехоламинов более чем в 3 раза проведение дополнительных тестов нецелесообразно).

- **исследование кортизола сыворотки крови утром в ходе малой дексаметазоновой пробы** или

ночного дексаметазонового теста (НДТ1) или анализ суточной мочи на свободный кортизол (двукратное определение) или исследование **вечернего кортизола в слюне** (двукратное определение) или **ПТД2**

- **определение соотношения альдостерон/ренин (АРС):** альдостерон, активность ренина плазмы или прямая концентрация ренина. Обследование проводится только у пациентов с АГ!

- определение эстрадиола, ЛГ, ФСГ, тестостерона, ДГЭА-сульфата, 17-гидроксипрогестерона по показаниям

6. Гормональное обследование — высокоспецифические подтверждающие тесты или дополнительные исследования при сомнительных результатах предыдущих тестов («серая зона»). При необходимости, проводятся в стационаре.

- при сомнительном результате первичного гормонального обследования для исключения ФХЦ (анализ суточной мочи (или плазмы) на метанефрин и норметанефрин): **Тест с Клонидином** или **анализ крови на Хромогранин А** или повторить через некоторое время (не более 6 месяцев) предыдущее исследование, максимально исключив факторы оказывающие влияние на результат.

- при сомнительном результате первичного гормонального обследования для исключения эндогенного гиперкортицизма выполняются другие диагностические тесты первого этапа. Для подтверждения автономной функции опухоли (для дифференциальной диагностики форм ЭГ) используются исследование АКТГ в плазме, большая дексаметазоновая проба (БДП), десмопрессином.

- при сомнительном или положительном результате первичного гормонального обследования для исключения первичного гиперальдостеронизма (АРС) проводится **тест с физиологическим раствором** или **тест с каптоприлом** (низкая информативность) или **тест с флудрокортизоном** или **тест с пероральной натриевой нагрузкой**. Тесты с флудрокортизоном и натриевой нагрузкой в РФ практически не применяются. Тест с постуральной нагрузкой («Маршевая проба»), в настоящее время, считается вспомогательным в диагностике альдостеромы при нерезультативном СС ВЗК и наличии односторонней опухоли надпочечника (проводится в стационаре). В ряде случаев может возникнуть необходимость проведения нескольких подтверждающих тестов, суммарная оценка динамики позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз первичного гиперальдостеронизма.

7. Исследования для уточнения латерализации автономной секреции при двусторонних ОН или

при подозрении на двустороннюю секрецию.

- **Сцинтиграфия с I123-метайодбензилгуанидином** (при феохромоцитоме). В сомнительных диагностических случаях при диагностике феохромоцитомы применяют ПЭТ с использованием 11С-гидроксиэфедрина, 11С-адреналина, 11С-фенилэфрина и 6-18F-флюородопамина.

- **Сравнительный стимулированный селективный забор крови из надпочечниковых вен** (при первичном гиперальдостеронизме). Проводится в стационаре.

8. Пункционная биопсия используется для проведения дифференциальной диагностики между неспецифическими для НП образованиями (метастазы, инфекционные поражения) и опухолями из тканей НП. Цитологическая дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных новообразований НП достаточно трудна, однако, применение иммуноцитохимического анализа позволяет улучшить результаты исследования. ПБ небезопасная процедура и может осложниться пневмотораксом, забрюшинным кровотечением, гематомой НП, абсцессом, панкреатитом, диссеминованием ракового процесса при АКР, гипертензивным кризом и смертью при феохромоцитоме. Проведение ПБ оправдано у пациентов с подтвержденным злокачественным заболеванием, у которых НП – ожидаемое место метастазирования и в том случае, если обнаружение метастазов в НП может повлиять на выбор лечения и прогноз заболевания. При подтверждении в ходе лабораторного обследования гормональной активности образования НП показаний к пункционной биопсии нет.

Лечение

Учитывая поставленный диагноз, определяется дальнейшая тактика ведения пациента: наблюдение или различные варианты лечения (операция, специфическое противовоспалительное лечение, химиотерапия).

Если при доказанной гормональной активности образования НП предпочтительный метод лечения—оперативный, то при гормонально-неактивном образовании лечебная тактика зависит от признаков «злокачественности» образования и его размеров. С учетом низкой информативности пункционной биопсии НП для выявления первичного рака НП в диагностике используются КТ-признаки злокачественного потенциала опухоли.

Наблюдение

Для динамического наблюдения за размерами гормонально-неактивных ОНП ежегодно проводят КТ надпочечников, в некоторых случаях, используют УЗИ. Длительное наблюдение за пациентами с нефункционирующими образованиями в НП показывает, что они увеличиваются в размерах. В течение 4-х лет ежегодно необходимо проводить повторное гормональное обследование. Основные исследования должны быть направлены на исключение эндогенного гиперкортицизма и феохромоцитомы.

Методология проведения тестов

1. Эндогенный гиперкортицизм

Диагностические тесты для подтверждения ЭГ

- НДТ1 – малая дексаметазоновая проба.

Таблица 3. Лекарственные препараты, влияющие на показатели кортизола и изменяющие результаты фармакологических тестов, проводимых для диагностики эндогенного гиперкортицизма.

Механизм действия	Препараты
Препараты, ускоряющие метаболизм дексаметазона за счет индукции фермента СУР3А4 печени	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон
Препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона за счет снижения активности фермента печени СУР3А4	Итраконазол, ритонавир, флуоксетин, дилтиазем, циметидин
Препараты, повышающие уровень кортизол-связывающего глобулина (ложноположительное повышение кортизола крови)	Эстрогены, митотан
Препараты, прием которых приводит к ложноположительным результатам определения св. кортизола в суточной моче	Карбамазепин, фенофибрат, синтетические ГКС, препараты, ингибирующие 11βHSD2 (препараты лакрицы, солодки, карбеноксолон)

Таблица 4. Подтверждающие ЭГ тесты, применяемые в особых клинических случаях.

Заболевание, состояние	Используемые методы исследования для диагностики ЭГ
Беременность	Суточный анализ мочи на св. кортизол. Уровень св. кортизола в 1-м триместре остается в пределах нормы, повышается во 2-м и 3-м триместре, однако повышение показателя более, чем в 3 раза от верхней границы нормы подтверждает диагноз.
Эпилепсия	Определение показателей вечернего кортизола слюны, крови, св. кортизола в суточной моче.
ХПН	Предпочтительнее ПТД1 – подавление кортизола на пробе исключает диагноз, однако отсутствие снижения кортизола в ходе пробы достоверно подтвердить диагноз не может. Нормальные показатели вечернего кортизола так же делают диагноз маловероятным. Анализ св. кортизола в суточной моче не информативен – содержание кортизола в моче снижается при снижении клиренса креатинина до 60 мл/мин, значительно уменьшается при 20 мл/мин
Циклический ЭГ	Предпочтительнее использование определения св. кортизола в суточной моче, вечернего кортизола в слюне , чем ПТД. Результаты ПТД м.б. в норме у таких пациентов. Для постановки диагноза тесты проводят в период манифестации симптомов и в период отсутствия клинических проявлений.
Субклинический ЭГ	При подозрении на синдром субклинического гиперкортицизма рекомендовано использование НДТ1 , исследование суточной мочи на свободный кортизол нецелесообразно. Повышенный ночной сывороточный кортизол, подавленный уровень АКТГ и/или ДГЭА-сульфат подтверждают диагноз синдрома Кушинга у пациентов с опухолями надпочечников. Измерение АКТГ и ДГЭА-сульфата не является методом первичной диагностики, однако может служить косвенным признаком субклинических проявлений гиперкортицизма в этой группе больных.

Таблица 4. Основные тесты для дифференциальной диагностики форм ЭГ. БДП.

• ночная проба: определение кортизола в 8ч утра, прием 8 мг Дексаметазона в 23 ч, исследование кортизола в крови в 8 ч утра следующего дня	• кортизол в крови более 1 мкг/дл говорит об автономной секреции кортизола. Снижение уровня кортизола в крови более, чем на 50% (80%) от исходного свидетельствует о БИК, при кортикостероме и АКТГ-эктопическом синдроме снижения не происходит
• классическая проба Лидлла: прием Дексаметазона в дозе 2 мг каждые 6 часов (в 9.00; 15.00; 21.00; 03.00) в течение 48 часов (всего 16 мг). Кортизол в моче исследуется исходно и на второй день приема Дексаметазона.	• при БИК кортизол снижается на 50 % и более, при кортикостероме и АКТГ-эктопическом синдроме проба отрицательная

ПТД2 – рекомендован для исключения ССК, при ожирении, психических заболеваниях. Методика проведения: Дексаметазон назначается по 0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч (2 мг/сутки), кортизол в крови определяют в 9 ч утра (через 6 ч после приема последней дозы Д). В норме кортизол снижается менее 1,8 мкг/дл (50 нмоль/л).

- исследование уровня **вечернего кортизола в слюне**, двукратное определение.
- исследование **кортизола в суточной моче** (двукратное определение) – при эндогенном гиперкортицизме отмечается его повышение.

2.Феохромоцитома

Определение в плазме свободных фракций метанефрина и норметанефрина. Пациент должен находиться 30 минут в горизонтальном положении, далее в положении лежа проводят забор крови. Преимущественные технологии определения: жидкостная хроматография с масспектрометрией и электрохимический метод.

Таблица 5. Лекарства, которые могут вызвать ложное изменение уровня плазменных и мочевы метанефринов.

Лекарства	Метилированные катехоламины	
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин, имипрамин, нортриптилин)	+++	-
Неселективные альфа-адреноблокаторы (феноксibenзамин)	+++	-
Бета-блокаторы (атенолол, метопролол, пропранолол, лабеталол)*	+	+
Ингибиторы MAO (фенелзин, транилципромин, селегилин и др.)	+++	+++
Симпатомиметики (эфедрин, псевдоэфедрин, амфетамин, альбутерол и др.)	++	++
Парацетамол	++	-
Ингибиторы КОМТ	снижение!	снижение!

Примечание. +++ значительное увеличение; ++ умеренное увеличение; + незначительное увеличение; - минимальное увеличение или отсутствие увеличения.

Определение фракционированных метанефринов в суточной моче менее чувствительный метод. При этой методике обязательно определяют креатинин, в целях исключения ошибок при сборе анализа. Сбор суточной мочи проводят в трехлитровую стеклянную емкость с применением консерванта; первую утреннюю порцию мочи выливают, отмечают время; всю последующую мочу в течение суток собирают в стеклянную емкость с консервантом, последний раз—утром следующего дня в то же самое время; измеряют полученный объем в миллилитрах. Трехкратное превышение уровня верхней границы нормы может с большой долей вероятности предполагать наличие феохромоцитомы, что не требует проведения дополнительных лабораторных тестов и следующая задача – топическая диагностика опухоли.

Ложноположительные результаты могут быть вызваны использованием некоторых лекарственных

препаратов или определенными состояниями (застойная сердечная недостаточность, стресс, депрессия, панические расстройства). Отрицательный результат исследования катехоламинов на фоне приема вышеперечисленных препаратов, веществ и состояний является высокоспецифичным тестом. Напротив, при приеме ингибиторов КОМТ, применяющихся для лечения болезни Паркинсона, возможно получение ложноотрицательного результата, что связано с влиянием на метаболизм катехоламинов. Таким образом, первичное обследование целесообразно проводить без отмены лекарственных средств оказывающих влияние на результаты исследования метанефринов, за исключением ингибиторов КОМТ.

В сомнительных случаях можно использовать измерение сывороточного уровня **Хромогранина А**, общий нейроэндокринный маркер. Показатель более 100 нг/мл может считаться положительным относительно наличия опухоли.

3. Первичный гиперальдостеронизм

Определение **АРС** производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном

положении не более 2 часов (до 10 ч утра), перед забором крови пациент должен сидеть (лежать) в

течение 5–15 минут. До выполнения теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты

(в течение 2–3 дней), необходима коррекция гипокалиемии. Главным условием исследования является отмена на 4 недели препаратов значительно влияющих на АРС: спиронолактон, эплеренон, триамтерен, амилорид, другие диуретики и продукты из корня лакрицы (солодки). Если результаты АРС на фоне отмены вышеупомянутых средств не являются диагностическими, необходимо исследование АРС на фоне отмены других гипотензивных средств, в том числе и НПВС на 2 недели.

Отмена всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможна у пациентов с

умеренной гипертензией. При тяжелом течении АГ рекомендована замена на гипотензивные пре-

параты минимально влияющие на АРС.

Таблица 6. Препараты, оказывающие минимальное влияние на уровень альдостерона, которые рекомендуются для контроля АД во время проведения диагностических тестов на ПГА.

Препарат	Класс	Доза	Комментарий
Верапамил, пролонгированная форма	Недигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	90-120 мг два раза в день	Используется отдельно или в комбинации с другими препаратами из этой таблицы
Гидралазин (апрессин)	Вазодилатор	10-12,5 мг два раза в день с титрованием дозы до эффективной	Назначается после верапамила, как стабилизатора рефлекторной тахикардии. Назначение малых доз снижает риск побочных эффектов (головная боль, тремор)
Празозина гидрохлорид	Блокатор α1-адренорецепторов	0.5–1 мг два–три раза в день с титрованием дозы до эффективной	Контроль постуральной гипотонии!
Доксазозина мезилат	Блокатор α1-адренорецепторов	1–2 мг один раз в день с титрованием дозы до эффективной	Контроль постуральной гипотонии!
Теразозина гидрохлорид	Блокатор α1-адренорецепторов	1–2 мг один раз в день с титрованием дозы до эффективной	Контроль постуральной гипотонии!

Для исключения артефактов забор крови должен отвечать следующим условиям:

- осуществляется шприцевым способом (вакутейнером нежелательно)
- избегать сжимания кулака
- набирать кровь не ранее, чем через 5 секунд после снятия жгута
- сепарация плазмы не позднее 30 минут после забора крови
- перед центрифугированием держать пробирку при комнатной температуре (а не на льду, т.к. холодовой режим увеличивает активность ренина плазмы (АРП)), после центрифугирования плазменный компонент подвергнуть быстрой заморозке.

Таблица 8. Факторы, вызывающие ложноположительные (Л+) и ложноотрицательные (Л-) результаты АРС.

Фактор	Альдостерон	Ренин	АРС
β-блокаторы	↓	↓↓	↑ (Л+)
центральные α2-миметики	↓	↓↓	↑ (Л+)
НПВС	↓	↓↓	↑ (Л+)
Калий-теряющие диуретики	→↑	↑↑	↓ (Л-)
Калий-сберегающие диуретики	↑	↑↑	↓ (Л-)
Ингибиторы АПФ	↓	↑↑	↓ (Л-)
Блокаторы АТ-рецепторов	↓	↑	↓ (Л-)
Ca ²⁺ -блокаторы	→↓	↓↑	↑ (Л-)
(группа дигидропиридинов)			
Ингибиторы ренина	↓	↓АРП, ↑ПКР	↓ (Л+)
Гипокалиемия	↓	→↑	↓ (Л-)
Гиперкалиемия	↑	→↓	↑ (Л+)
Ограничение натрия	↑	↑↑	↓ (Л-)
Избыток натрия	↓	↓↓	↑ (Л+)
Пожилой возраст	↓	↓↓	↑ (Л+)
ХПН	→	↓	↑ (Л+)
Псевдогиперальдостеронизм	→	↓	↑ (Л+)
Беременность	↑	↑↑	↓ (Л-)
Реноваскулярная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)
Злокачественная АГ	↑	↑↑	↓ (Л-)

Таблица 9. Тесты подтверждающие ПГА.

Подтверждающий ПГА тест	Методика	Интерпретация результатов	Комментарии
Тест с физиологическим раствором	положение лежа за 1 час до начала утренней (с 8:00 - 9.30) 4-х часовой в/в инфузии 2 л 0.9% NaCl. Кровь на активность ренина или прямой ренин, альдостерон, кортизол, калий определяется в базальной точке и через 4 часа.	ПГА маловероятен при постинфузионном уровне альдостерона <5 нг/дл. Диагноз ПГА высоковероятен при альдостероне > 10 нг/дл. «Серая зона» между 5 и 10 нг/дл	Тест противопоказан при тяжелой неконтролируемой препаратами АГ, ХПН, декомпенсированной сердечной недостаточности, аритмии или тяжелой, некомпенсированной гипокалиемии. Считается наиболее информативным подтверждающим ПГА тестом. Как правило проводится в стационаре, т.к. требует контроля АД и состояния больного, однако, допустимо и амбулаторное проведение.
Тест с каптоприлом	Пациент не менее 1 часа находится в положении сидя/ лежа, затем – прием 25-50 мг каптоприла. Забор крови на ренин, альдостерон и кортизол исходно и через 1-2 часа (все это время пациент сидит/лежит)	В норме каптоприл снижает уровень альдостерона более чем на 30 % от исходного. При ПГА альдостерон сохраняется повышенным при низкой АРП. При ИГА может отмечаться некоторое снижение альдостерона.	Сообщается о большом числе ложноотрицательных и сомнительных результатов. Возможно амбулаторное проведение.

Первичная надпочечниковая недостаточность (1-НН)

Неспособность коры надпочечников произвести достаточное количество глюко- и минералокортикоидов. 1-НН – жизнеугрожающее состояние вследствие исключительной роли этих гормонов в обеспечении жизнедеятельности организма, участии в энергетическом и водно-солевом гомеостазе. 1-НН впервые описана Томасом Аддисоном и поэтому называется Болезнью Аддисона. Дефицит кортизола посредством обратной связи воздействует на гипоталамо-гипофизарную ось и приводит к повышению уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ). При дефиците минералокортикоидов возрастает уровень ренина, синтезирующегося юкстагломерулярными клетками почек. Это имеет важное клиническое значение, так как при вторичной надпочечниковой недостаточности, когда отсутствует секреция АКТГ, минералокортикоидная функция, регулируемая ренин-ангиотензин-альдостероновой системой, не страдает.

Таблица 1. Клинические проявления НН и аддисонического криза

Жалобы/симптомы	Клинические признаки	Лабораторные изменения
НН		
1. Усталость, слабость 2. Снижение веса 3. Постуральное головокружение 4. Анорексия, абдоминальный дискомфорт 5. Тяга к соленому 6. Депрессия, чувство тревоги	1. Гиперпигментация складок кожи, слизистых, рубцовых изменений, сосков, особенно кожных покровов подвергшихся инсоляции (только при 1-НН) 2. Гипотония с постуральным выраженным снижением 3. Иногда, отсутствие лобкового и подмышечного оволосения у женщин	1. гипонатриемия 2. гиперкалиемия 3. иногда гипогликемия, гиперкальциемия, повышение мочевины
Аддисонический кризис		
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. повышение мочевины

При 1-НН наблюдаются: потеря веса, ортостатическая гипотензия вследствие обезвоживания, тяга к соленому, гипонатриемия, гиперкалиемия (чаще после манифестации гипонатриемии), изменения в клиническом анализе крови (анемия, эозинофилия, лимфоцитоз) и гипогликемия. Повышенная секреция АКТГ и других пептидов проопиомеланокортина часто приводит к гиперпигментации кожи и слизистых. Однако, данный признак может проявляться в различной степени у разных пациентов и иногда быть вовсе незаметным (желательно, сравнить цвет кожных покровов с сибсом пациента). У лиц женского пола исчезает подмышечное и лобковое оволосение вследствие снижения уровня надпочечниковых андрогенов. Все остальные симптомы 1-НН являются неспецифичными: слабость, усталость, костно-мышечные и абдоминальные боли, депрессия и повышенная тревожность. В результате достаточно часто болезнь диагностируется только на этапе острого аддисонического криза, крайне опасного состояния. У большинства пациентов на фоне адекватного лечения качество жизни, связанное со здоровьем, снижено.

1-НН - относительно редкое заболевание с распространенностью, приблизительно 100 - 140 случаев на миллион населения, а заболеваемостью 4:1 000 000 в год.

Наиболее распространенная причина 1-НН - аутоиммунная, далее следуют инфекционные заболевания (туберкулез), различные наследственные заболевания, которые в большинстве случаев диагностируют в детском возрасте, адrenaлэктомия и опухоли надпочечников. Кроме того, вследствие увеличения числа хронических тяжелых больных, требующих многократных и многокомпонентных медикаментозных методов лечения, возрастает влияние дополнительных ятрогенных факторов (кровоизлияния в надпочечники при лечении противосвертывающими средствами, блокада синтеза кортизола аминоклоротетимидом и этомидатом, увеличение метаболизма глюкокортикоидов вследствие приема антиконвульсантов и антибиотиков).

1-НН диагностируется на основании низкой утренней концентрации кортизола (измеренной в сыворотке или плазме крови) и подтверждается низкой концентрацией кортизола при проведении стимуляционной пробы. В большинстве случаев, диагноз наиболее вероятен, если уровень кортизола не превышает 140 нмоль/л (5 мкг/дл) в комбинации с концентрацией АКТГ (измеренный в плазме) повышенной более, чем в 2 раза относительно верхнего предела референсного значения. Максимальная секреция кортизола ожидается при уровне АКТГ более 66 пмоль/л. Если данные первичного исследования однозначно не

подтверждают диагноз, проводится стимуляционный тест с синтетическим АКТГ (1-24АКТГ).

Стимуляционный тест с 1-24АКТГ, в настоящее время, расценивается как "золотой стандарт" в диагностике 1-НН (но не 2-НН!). Применяемый для этого теста АКТГ (тетракозактид)-синтетический пептид, состоящий из первых 24 из 39 аминокислот эндогенного гормона. Рекомендуют короткий стимуляционный тест с 1-24АКТГ проводить с исследованием уровня кортизола исходно, через 30 или 60 минут после в/в (или в/м) введения 250 мкг 1-24АКТГ. Доза 250 мкг при коротком тесте с 1-24АКТГ является общепринятой в клинической практике для диагностики 1-НН, но некоторые исследователи используют 1 мкг.

Тест интерпретируется на основании пика стимулированной серологической концентрации кортизола. Результат теста несущественно зависит от времени суток, соответственно может проводиться без временных ограничений. С осторожностью необходимо интерпретировать результаты теста при дефиците кортизол-связывающего глобулина (КСГ), резистентности к глюкокортикоидам и аллергии.

Диагностика 1-НН

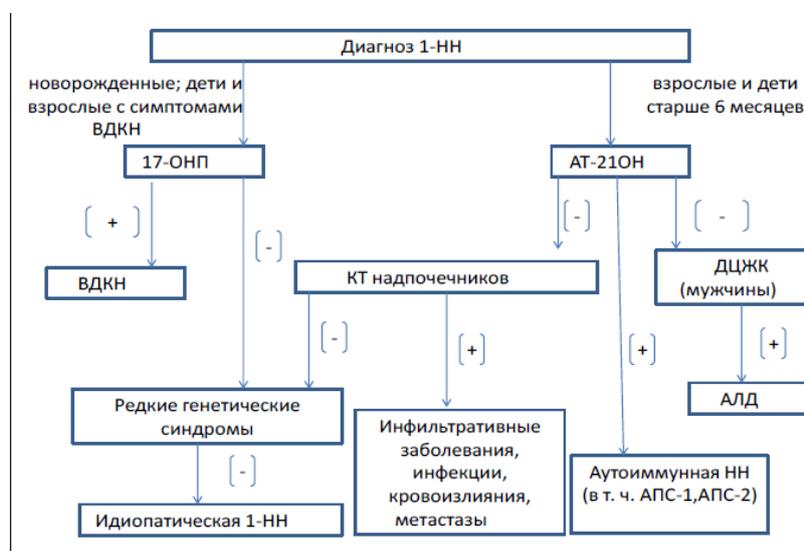
Обследование с целью исключения 1-НН целесообразно у пациентов с необъяснимыми другой патологией симптомами подозрительными относительно наличия 1-НН: снижение веса, гипотензия, гипонатриемия, гиперкалиемия, лихорадка, боли в животе, гиперпигментация, гипогликемия. Пациентам с клиническими симптомами, подозрительными на 1-НН, показано проведение теста со стимуляцией 1-24АКТГ, если позволяет состояние пациента и имеются возможности для его проведения.

Пациентам в тяжелом состоянии с симптомами надпочечниковой недостаточности или аддисонического криза, необходимо незамедлительно начинать в/в введение гидрокортизона (или преднизолона) в адекватной дозе, не дожидаясь результатов диагностических анализов.

Несвоевременное лечение значительно увеличивает летальность, поэтому не должно быть отсрочено до получения результатов анализов.

Перед назначением глюкокортикоида в первую очередь исследуют уровень АКТГ и кортизола и, если позволяет состояние пациента, проводится тест с 1-24АКТГ. Подтверждающее тестирование может быть выполнено после лечения, на фоне временной отмены терапии, когда состояние пациента стабилизировано.

Несмотря на то, что проведение теста с 1-24АКТГ усложняет обследование, эта проба обладает более высокой чувствительностью и специфичностью, чем определение плазменной концентрации кортизола и АКТГ в утренние часы и поэтому предпочтительна для всех пациентов, у которых подозревается 1-НН.



С 1-НН наиболее часто ассоциируются следующие состояния: аутоиммунные нарушения (например, диабет 1 типа, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, витилиго), инфекционные заболевания (туберкулез, ВИЧ-инфекция, цитомегаловирус, кандидоз, гистоплазмоз), прием ингибиторов стероидогенеза (митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат), прием активаторов метаболизма кортизола (фенитоин, карбамазепин, митотан, экстракт зверобоя). 80 % плазменного кортизола связано с КСГ и 10 - 15 % с альбумином, таким образом, интерпретировать плазменные уровни кортизола нужно в соответствии с нарушениями, которые уменьшают (воспаление, редкая генетическая патология) или увеличивают уровни КСГ (эстроген, беременность, митотан).

1-НН у беременных встречается крайне редко, является трудно диагностируемой вследствие схожих симптомов с беременностью (тошнота и гипотензия) и физиологического повышения секреции кортизола. В дополнение к исследованию кортизола и АКТГ, надпочечниковый резерв может быть безопасно оценен тестом с 1-24АКТГ. Интерпретация диагностических результатов проводится с учетом связанных с беременностью физиологических изменений аденокортикальной функции.

Наиболее распространенные причины 1-НН - аутоиммунная деструкция коры надпочечников у взрослых и ВДКН у детей. Это подтверждается анализом крови либо на антитела к 21-гидроксилазе (АТ-21ОН), либо на 17-гидроксипрогестерон (17ОНП) соответственно. У мужчин с отсутствием АТ-21ОН исследуют длинноцепочечные жирные кислоты (ДЦЖК) для исключения аденолейкодистрофии (АЛД). Если все предыдущее исключено, необходимо выполнить компьютерную томографию (КТ) надпочечников для определения инфильтративного или метастатического процесса. Клиническая картина и семейный анамнез помогут предположить определенные генетические синдромы.

а) Уровень 17ОНП более 1000 нг/дл является диагностическим для ВДКН.

б) У всех мальчиков на первичном этапе диагностики должны быть исследованы ДЦЖК.

Особенности диагностики

1. Симптомы 1-НН могут относиться в большей степени либо к надпочечниковой недостаточности, либо к аддисоническому кризу, как представлено. Наиболее подозрительно сочетание нескольких симптомов надпочечниковой недостаточности, а также, симптомы 1-НН у пациентов с аутоиммунными нарушениями или принимающих соответствующие препараты.

2. В некоторых ситуациях, необходимо с осторожностью интерпретировать уровень кортизола, принимая во внимание, что, например, при тяжелом (критическом) состоянии уровень КСГ будет снижен, а при беременности повышен.

3. У пациентов с аутоиммунными и системными заболеваниями часто страдает функция надпочечников, в том числе и при приеме некоторых препаратов (например, левотироксин натрия), которые могут ускорять метаболизм кортизола.

Лечение 1-НН у взрослых

Заместительная терапия глюкокортикоидами

Всем пациентам с 1-НН показана терапия глюкокортикоидами.

Для лечения 1-НН предпочтителен гидрокортизон (15-25 мг в сутки) или кортизона ацетат (20 - 35 мг в сутки) перорально в два или три приема в сутки: самая высокая доза должна назначаться утром после пробуждения, следующая днем (около 14 ч) при 2-кратном режиме, либо в полдень и днем (около 16 ч) при 3-кратном режиме. В отдельных случаях возможно увеличение частоты приема и дозы препарата.

Как альтернатива гидрокортизону, особенно для некомплаентных пациентов возможно назначение преднизолона (3-5 мг/сутки), перорально однократно или дважды в день.

Использование дексаметазона для лечения 1-НН нежелательно, в связи с высоким риском передозировки.

Контроль адекватности заместительной терапии проводится по клиническим признакам: изменение массы тела и АД, наличие/отсутствие слабости и симптомы гиперкортицизма.

Гормональное обследование в динамике не целесообразно.

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/сутки (10), которая эквивалентна 15-25 мг/сутки гидрокортизона или 20 - 35 мг/сутки кортизона ацетата для пероральных форм (с тенденцией к более низкому порогу).

Гидрокортизон и преднизолон – активные глюкокортикоиды, тогда как для активации кортизона ацетата и преднизона требуются 11-гидроксистероиддегидрогеназа 1 типа (фермент печени). Поэтому заместительная терапия неактивными глюкокортикоидами может приводить к значительной фармакокинетической вариабельности у пациентов.

Из-за короткого плазменного периода полураспада гидрокортизона (приблизительно 90 минут), чтобы приблизиться к физиологическим условиям, рекомендуется многократный прием препарата. Первую и самую большую дозу необходимо принимать после пробуждения, вторую после обеда, и, в случае 3-кратного режима, третью, последнюю и самую меньшую дозу, не позже, чем за 4 - 6 часов до сна. Такой режим более приближен к циркадному ритму, а более низкая последняя доза, поможет избежать нарушение сна и чувствительности к инсулину.

В тех случаях, когда у пациента нет улучшения с точки зрения качества жизни и работоспособности или пациенту тяжело придерживаться многократного режима дозирования, можно предложить 1-2-кратный прием преднизолона в дозе 3-5 мг в день. Ретроспективные исследования пациентов, принимающих более высокие дозы глюкокортикоидов, включая преднизолон или дексаметазон, имели неблагоприятный прогноз относительно метаболических нарушений, включая увеличение веса, дислипидемию и сахарный диабет. Наиболее часто проявляются побочные кушингоидные эффекты на фоне приема дексаметазона, назначение которого следует избегать.

Контроль адекватности глюкокортикоидной заместительной терапии основывается на клинических симптомах и признаках.

Симптомами передозировки препаратов являются: увеличение веса, бессонница и отеки. Недостаточность характеризуется тошнотой, снижением аппетита и веса, сонливостью и гиперпигментацией. Для того чтобы определить время, дозу и частоту приема препаратов, необходимо подробно расспросить пациента о его обычном рационе труда и отдыха, наличии слабости, снижения концентрации внимания, дневной сонливости и прочих изменений состояния в течение дня. Исследование кортизола в анализах крови на фоне лечения может применяться только в случаях, когда подозревается синдром мальабсорбции, чтобы адекватно подобрать дозу.

Измерение АКТГ плазмы для контроля за терапией не рекомендуется, так как уровень АКТГ может повышаться и при адекватном лечении.

Заместительная терапия минералокортикоидами

Всем пациентам с подтвержденным дефицитом альдостерона показана минералокортикоидная терапия - флудрокортизон (стартовая доза 50 - 100 мкг), потребление соли не ограничивается.

Адекватность заместительной терапии оценивается по клиническим признакам (тяга к соленому, ортостатическая гипотензия, отеки, АГ) и электролитам крови.

АГ на фоне терапии может свидетельствовать о передозировке, необходимо уменьшить дозу. Если АД остается повышенным, необходимо назначить гипотензивную терапию, лечение флудрокортизоном продолжить.

Флудрокортизон назначается однократно утром, так как уровень эндогенного альдостерона в норме является самым высоким в это время, по аналогии с циркадным ритмом кортизола. Доза флудрокортизона зависит от потребления/потери жидкости и электролитов. Суточная доза для взрослых и подростков с 1-НН обычно составляет 0,05 – 0,2 мг. У детей чувствительность к минералокортикоидам ниже, требуются более высокие дозы флудрокортизона по сравнению со взрослыми. При чрезмерном потоотделении, например, в условиях жаркого климата, может потребоваться временное увеличение дозы на 50 - 100 %

или увеличение потребления соленых продуктов. На фоне терапии преднизолоном может потребоваться доза флудрокортизона больше, чем на фоне лечения гидрокортизоном и, тем более, на фоне приема дексаметазона, который не обладает минералокортикоидной активностью.

Таблица 3. Коррекция заместительной терапии при 1-НН

Условие	Действие
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при $t < 38^{\circ}\text{C}$, в 3 раза при $t > 39^{\circ}\text{C}$ до нормализации (обычно 2-3 дня); повышенное употребление электролит-содержащих жидкостей
Гастроэнтерит или травма (прием оральных форм невозможен)	Гидрокортизон в/м 100 мг в сутки (например, утром 50 мг, днем 25 мг и вечером 25 мг)
Хирургическое лечение (несложное; малоинвазивные процедуры)	Гидрокортизон в/м 50-75 мг в сутки обычно 1 - 2 дня (например, 25 мг до вмешательства и 25 мг после вмешательства)
Большое хирургическое вмешательство под общим наркозом, травма, роды или болезнь, которая требует интенсивной терапии	Гидрокортизон 100 мг в/в болюсно, далее непрерывное введение 200 мг в сутки (или по 50 мг каждые 6 ч в/в или в/м); непрерывное введение жидкостей (5% декстроза и 0,2 или 0,45% NaCl)
Аддисонический криз	Гидрокортизон 100 мг в/в болюсно, далее непрерывное введение 200 мг в сутки; на следующий день 100 мг в сутки. Введение изотонического солевого раствора 1000 мл в течение первого часа или 5%-ой глюкозы в изотоническом солевом растворе, далее непрерывное в/в введение изотонического солевого раствора при необходимости; Контроль гемодинамики.

Компенсация минералокортикоидной недостаточности оценивается клинически. Пациентов необходимо расспрашивать о наличии тяги к соленому и предобморочных состояний, измерять АД в положении сидя и стоя, осматривать пациента на наличие периферических отеков. Общее хорошее самочувствие, нормальный уровень электролитов и АД, отсутствие ортостатической гипотензии – признаки адекватной компенсации минералокортикоидной недостаточности. Кроме того, плазменная активность ренина в верхнем референсном диапазоне, также, является полезным маркером компенсации. Необходимо учитывать, что лакрица и грейпфрутовый сок усиливают минералокортикоидный эффект гидрокортизона и должны исключаться из употребления.

1-НН может сочетаться с эссенциальной АГ. У пациента с 1-НН и АГ необходимо оценивать адекватность и минералокортикоидной и глюкокортикоидной терапии, так как передозировка любого из препаратов может повышать АД. Если после коррекции заместительной терапии и при отсутствии отеков АД не нормализуется, необходимо назначать гипотензивные препараты, преимущественно, купирующие вазоконстрикторный эффект ангиотензина II: блокаторы рецептора ангиотензина II или блокаторы ангиотензин-превращающего фермента. Препаратами второго ряда являются дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов. Мочегонные препараты назначаются в исключительных случаях, а блокаторы минералокортикоидных рецепторов противопоказаны пациентам с 1-НН.