МИНОБРНАУКИ РОССИИ

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

Медицинский Институт
Кафедра «*Внутренние болезни*»

Утверждено на заседании кафедры
«*Внутренние болезни*»
«24» января 2024г., протокол №6

Заведующий кафедрой
_____ *О.Н. Борисова*

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

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы подготовки кадров высшей
квалификации в ординатуре
по специальности подготовки
31.08.53 Эндокринология

Идентификационный номер образовательной программы:310853-01-24

Тула 2024 год

Разработчик(и):

Карапыш Т.В., ст.преподаватель каф.ВБ, к.м.н. _____
(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание) *(подпись)*

Прилепа С.А., ст.преподаватель каф.ВБ _____
(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание) *(подпись)*

Медведева Е.В., ассистент каф.ВБ _____
(ФИО, должность, ученая степень, ученое звание) *(подпись)*

1. Сахарный диабет

1.1 Обследование больных с сахарным диабетом

Цель занятия: научить методы диагностики СД в дебюте заболевания и при его длительном течении; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД
Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:
•методы диагностики СД в поликлинических условиях;
•дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
•освоить раннюю диагностику, скрининговые методики осложнений 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.

Пояснения к диагностической таблице:

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.

Время определения	Концентрация глюкозы, ммоль/л[1]	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма[2]
НОРМА		
Натощак и	< 5,6	< 6,1
Через 2 часа после ПГТТ	< 7,8	< 7,8
Сахарный диабет[3]		
Натощак	≥ 6,1	≥ 7,0
или Через 2 часа после ПГТТ	≥ 11,1	≥ 11,1
или Случайное определение[4]	≥ 11,1	≥ 11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется)	< 6,1	< 7,0
и Через 2 часа после ПГТТ	≥ 7,8 < 11,1	≥ 7,8 < 11,1
Нарушенная гликемия натощак		
Натощак и	≥ 5,6 < 6,1	≥ 6,1 < 7,0
Через 2 часа после ПГТТ (если определяется)	< 7,8	< 7,8
Норма у беременных		
Натощак и		< 5,1
Через 1 час после ПГТТ и		< 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		< 8,5
Гестационный сахарный диабет		
Натощак или		≥ 5,1 < 7,0
Через 1 час после ПГТТ или		≥ 10,0
Через 2 часа после ПГТТ		≥ 8,5 < 11,1

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≥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-2β), 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

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	При планировании беременности или в течение первого триместра, далее 1 раз в триместр и не позднее, чем

или беременные	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 2. Измерение внутриглазного давления (тонометрия) 3. Биомикроскопия переднего отрезка глаза при расширенном зрачке 4. Офтальмоскопия при расширенном зрачке	1. Фотографирование глазного дна 2. Флюоресцентная ангиография глазного дна 3. УЗИ при помутнении стекловидного тела и хрусталика 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

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 – **наднозологическое понятие, обобщающее повреждения почек или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м^2, 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	С1
60 – 89	Незначительно сниженная	С2
45 – 59	Умеренно сниженная	С3а
30 – 44	Существенно сниженная	С3б
15 – 29	Резко сниженная	С4
< 15	Терминальная почечная недостаточность	С5

Классификация ХБП по уровню альбуминурии

Категория	**А/Кр мочи**		**СЭА (мг/24 часа)**	**Описание**
	мг/ммоль	**мг/г**		
А1	<3	<30	<30	Норма или незначительно повышена
А2	3 – 30	30 – 300	30 – 300	Умеренно повышена
А3	>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 м^2 - рекомендуется следующая формулировка диагноза: ДН, ХБП С1 (2) А1 (регресс альбуминурии на фоне нефропротективной терапии).

Скрининг ДН

Ежегодная оценка альбуминурии (соотношение альбумин/креатинин в разовой порциимочи) 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 результатамидвух 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 CKD-EPI, наилучшим образом соотносящаяся с референтными (клиренсовыми) методами определения)

Определение СКФ клиренсовыми методами:

Беременность
Морбидное ожирение (ИМТ ≥ 40 кг/м^2), дефицит массы тела (ИМТ ≤ 15 кг/м^2)
Вегетаринство
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 м^2 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(OH)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	HbA1c	1 раз в 3 мес.
	Альбуминурия	1 раз в год
	АД	Ежедневно
	Креатинин сыворотки, расчет СКФ	1 раз в год
	Липиды сыворотки	1 раз в год при нормальных значениях; через 4-12 нед. вслучае инициации терапии статинами или изменения дозы, далее - 1 раз в год
	Гемоглобин, железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом	1 раз в год при наличиианемии
	ЭКГ + нагрузочные тесты, Эхо-КГ	Рекомендации кардиолога
	Глазное дно	Рекомендации офтальмолога
	Осмотр стоп	При каждом посещении врача
ХБП С3	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 Калий 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.

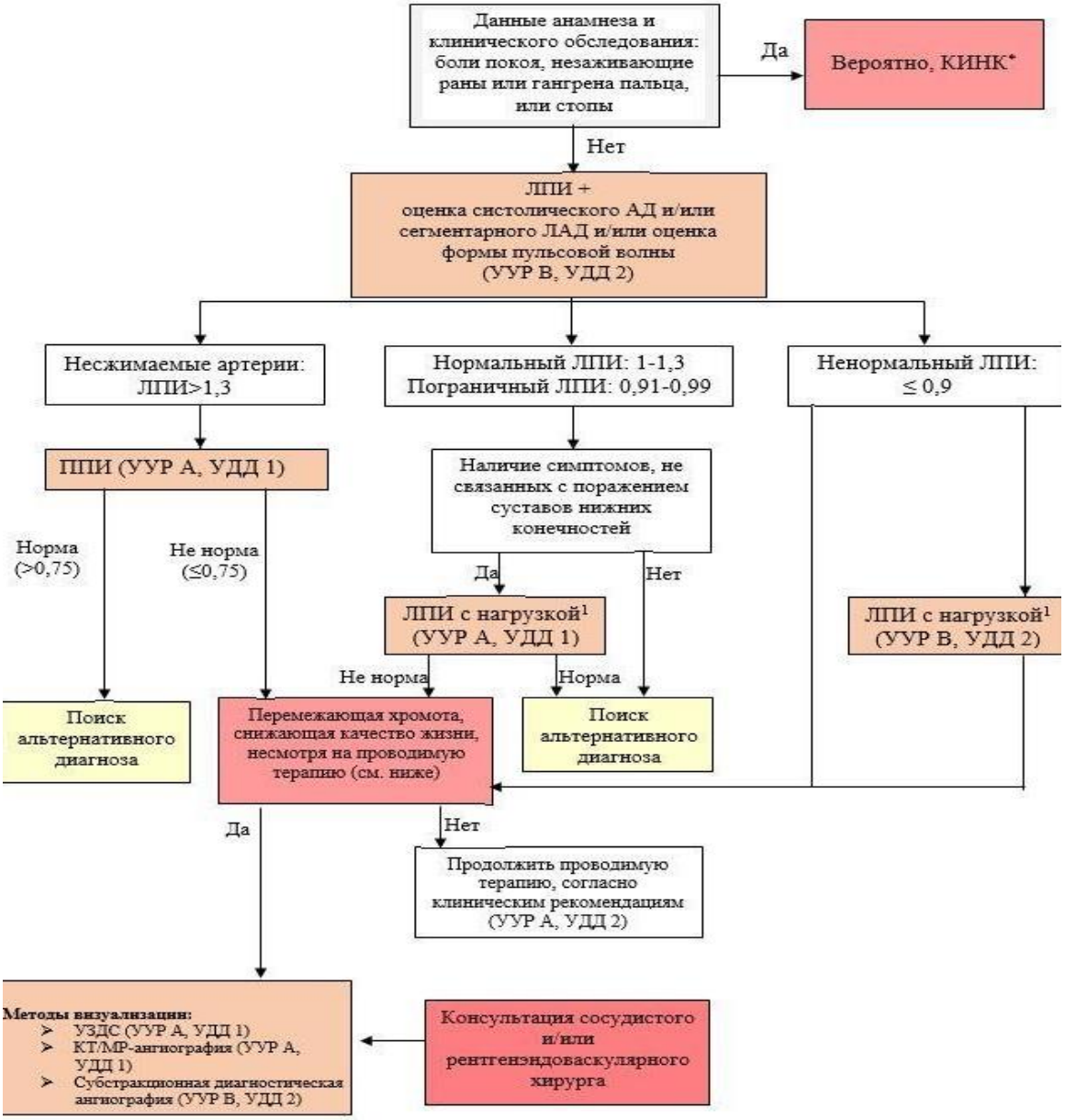
Липиды сыворотки	1 раз в 6 мес.
МПК для оценки риска переломов (особенно при наличии ФР остеопороза), если это повлияет на лечение	1 раз в год
Гемоглобин Железо, ферритин плазмы, насыщение трансферрина железом	1 раз в 3 мес. (1 раз в мес. –в начале лечения средствами, стимулирующими эритропоэз, и препаратами железа)
Исследование автономной и сенсорной нейропатии	Рекомендации невролога
Консультация нефролога	1 раз в 6 мес.
Маркеры вирусных гепатитов	1 раз в 6 мес.

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, рубеоз (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; ТсрО2 - 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 допплерография и допплерометрия 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 допплеровской волны или ее отсутствии 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 (ТсрО2) – метод оценки тяжести ишемии конечности у пациентов склиническими симптомами ЗАНК, прогноза заживления язв, эффективности консервативного лечения и исходов реваскуляризации, определения уровня ампутации конечности.

25 мм рт.ст. - пороговое значение чрескожного напряжения кислорода (ТсрО2) 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.

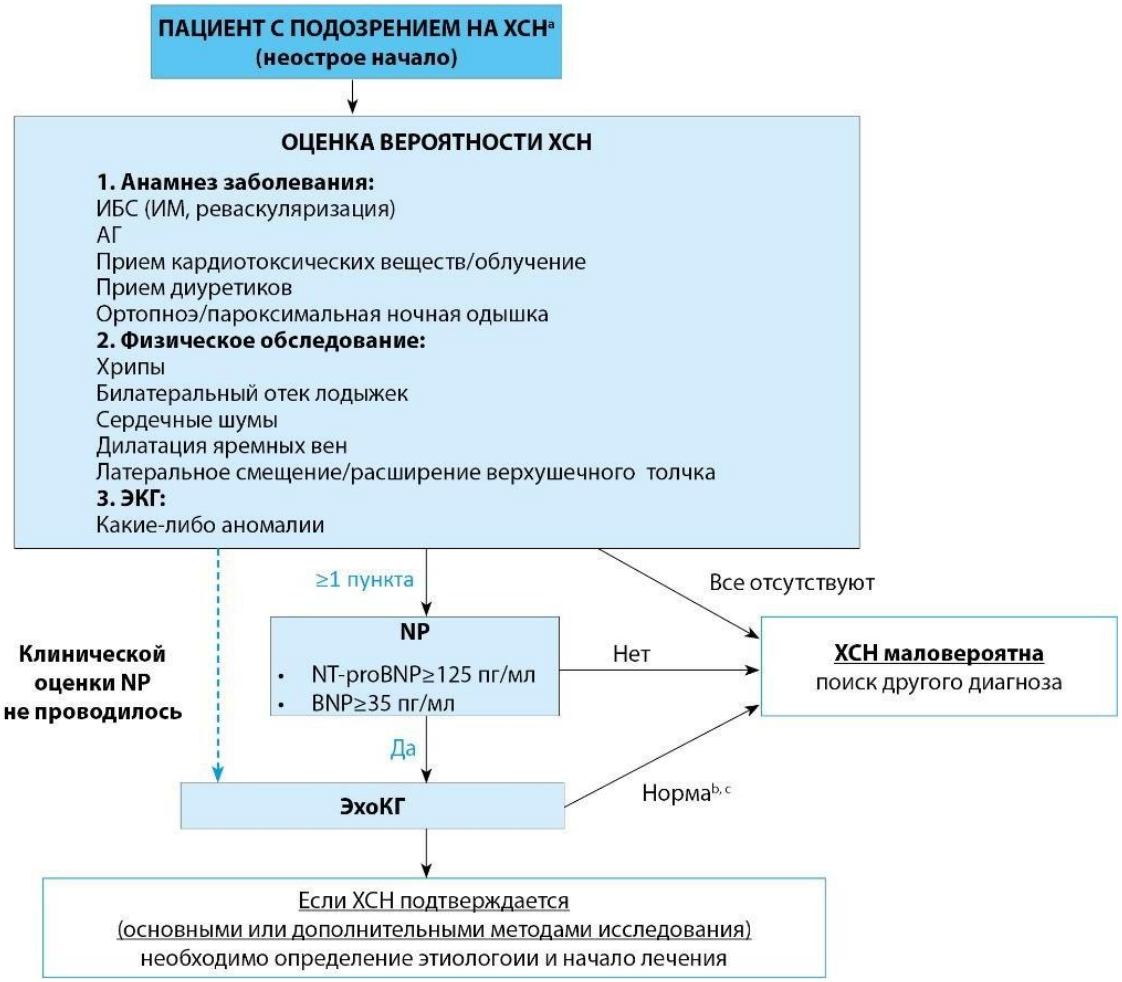
Рентгенконтрастная ангиография – «золотой стандарт» - инвазивный метод визуализации, рекомендуемый пациентам с ЗАНК при неинформативности других методов визуализации.

Симптомы и признаки типичной ХСН

Симптомы	Признаки
Типичные	**Более специфичные**
Одышка Ортопное 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 (≥50%)

Диагностический алгоритм при ХСН



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

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

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	Биотезиометр

		поверхности головки 1-й плюсневой кости	
	Температурной	Касание теплым / холодным предметом (ТипТерм)	
	Болевой	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	Электронейро-миография*
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-дуоденоскопия Сцинтиграфия желудка Электрогастро-графия
	Урогенитальная форма	Опрос и осмотр (отсутствие позывов к мочеиспусканию, проявления эректильной дисфункции; ретроградная эякуляция)	Урофлоу-метрия УЗИ мочевого пузыря (объем остаточной мочи) УЗДГ и дуплексное сканирование сосудов полового члена

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 ммрт.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 монометром, поддерживая в нем давление 40 мм рт.ст. В норме ЧСС увеличивается с последующей компенсаторной брадикардией. Наиболее длинный интервал R–R после нагрузки делят 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 ответна 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 пациентовс 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 рст.ст может считаться более подходящим критерием диагностики.
Реакция диастолического АД в ответ на изометри ческуюнагрузку (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 данногометода требует соответствующего технического оснащения.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЯ

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

Клинические стадии стадии ДНОАП: острая, хроническая

Классификация ДНОАП на основании клинической картины, результатовМСКТ/МРТ

Стадии/Фазы	Клиника	МСКТ/МРТ признаки
Активная стадия Фаза 0	Умеренно выраженноевоспаление (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	Выраженное воспаление (отек,	Обязательные: переломы с

стадия Фаза 1	локальная гипертермия, иногда боль, повышенный риск травматизации при ходьбе), выраженная деформация	нарушением кортикального слоя, отек костного мозга и/или отек мягких тканей. <u>Возможные:</u> 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, теносиновииты, 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, ремоделирование 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**
	Проявления диабетической нейропатии		
Острая	При осмотре – отек и гиперемия пораженной стопы, локальная гипертермия	Инфракрасная термометрия пораженной и непораженной конечности (градиент температуры >2ºС 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 голеностоп-ного 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

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, цереброваскулярныхзаболеваний
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	Перемежающаяся хромота*

*У больных с диабетической нейропатией может отсутствовать.

При осмотре раны следует учитывать:

локализация раны
размер раны:
- длина и ширина
- площадь
- глубина
- объём

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)

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.

МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ СД 1 ТИПА БЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью) (УУР В, УДД 2)*.
Гликированный гемоглобин HbA1c	1 раз в 3 мес. (УУР А, УДД 2)
Непрерывное мониторирование глюкозы	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД, далее не реже 1 раза в год.
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	1 раз в год (при отсутствии изменений)
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии артериальной гипертензии – самоконтроль 2-3 раза в сутки
ЭКГ	1 раз в год
Осмотр ног и оценка чувствительности	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД, далее не реже 1 раза в год, по показаниям – чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес. (УУР А, УДД 2)
Осмотр офтальмологом	Не позднее, чем через 5 лет от дебюта СД,

Показатель	Частота обследования
(офтальмоскопия с широким зрачком)	далее не реже 1 раза в год, по показаниям – чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография органов грудной клетки	1 раз в год

МОНИТОРИНГ БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА БЕЗ ОСЛОЖНЕНИЙ

Показатель	Частота обследования
Оценка чувствительности стоп	Не реже 1 раза в год, по показаниям – чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес. (УУР А, УДД 2)
Осмотр офтальмологом (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям – чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии (УУР В, УДД 2)	
• в дебюте заболевания	не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью)*
• при недостижении целевых уровней гликемического контроля	
В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии	
• на интенсифицированной инсулинотерапии	не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 часа после еды, на ночь, периодически ночью)*
• на пероральной сахароснижающей терапии и/или арГПП-1 и/или базальном инсулине	не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю*; возможно уменьшение частоты при использовании только препаратов с низким риском гипогликемии
• на готовых смесях инсулина	не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю*
• на диетотерапии	не менее 1 раза в неделю в разное время суток
HbA1c	1 раз в 3 мес. (УУР А, УДД 2)
Непрерывное мониторирование глюкозы	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	1 раз в год
Микроальбуминурия	1 раз в год
Биохимический анализ крови (белок, общий холестерин, ХЛВП, ХЛНП, триглицериды, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	Не менее 1 раза в год (при отсутствии изменений)

Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии артериальной гипертензии – самоконтроль 2-3 раза в сутки
ЭКГ	1 раз в год
ЭКГ (с нагрузочными тестами при наличии > 2 факторов риска)	1 раз в год
Консультация кардиолога	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача

1.2 Клинический разбор больных с заболеваниями, сопровождающимися синдромом хронической гипергликемии

Цель занятия: научить студентов методам диагностики, лечения и профилактики СД; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений 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;
- научиться выявлять ранние симптомы заболевания и определять критерии компенсации углеводного обмена

Основные понятия: сахарный диабет, критерии выставления диагноза СД (см. тема 1.1).

Занятие проводится с использованием историй болезни пациентов (стационар).

Блок информации по теме

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	• с преимущественной инсулинорезистентностью и относительной инсулиновой недостаточностью **или** • с преимущественным нарушением секреции инсулина с инсулинорезистентностью или без нее
Другие специфические типы СД	• 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

<u>Другие специфические типы СД:</u>

• Генетические дефекты функции β-клеток	
– MODY-1 – MODY-2 – MODY-3 – Очень редкие формы MODY	– Транзиторный неонатальный СД* – Перманентный неонатальный СД* – Мутация митохондриальной ДНК – Другие
• Генетические дефекты действия инсулина	
– Инсулинорезистентность типа А – Лепречаунизм	– Синдром Рабсона – Менденхолла – Липоатрофический СД – Другие
• Заболевания экзокринной части поджелудочной железы	
– Панкреатит – Травма/ панкреатэктомия – Опухоли – Муковисцидоз	– Гемохроматоз – Фиброкалькулезная панкреатопатия – Другие
• Эндокринопатии	
– Акромегалия – Синдром Кушинга – Глюкагонома – Феохромоцитома	– Гипертиреоз – Соматостатинома – Альдостерома – Другие
• СД, индуцированный лекарственными препаратами или химическими веществами	
– Никотиновая кислота – Глюкокортикоиды – Тиреоидные гормоны – α-адреномиметики – β-адреномиметики – β-адреноблокаторы – Тиазиды	– Диазоксид – Дилантин – Пентамидин – Вакор – α-интерферон – Другие (в т.ч. лечение ВИЧ, посттрансплантационный СД)
• Инфекции: – Врожденная краснуха – Цитомегаловирус – Другие	

1.3 Клинический разбор больных с LADA диабетом и диабетом 1 типа.

Цель занятия: научить студентов методам диагностики, лечения и профилактики СД, в частности СД- LADA; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД-LADA и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД-LADA.

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

- этиологию и патогенез заболевания;
- методы диагностики СД в поликлинических условиях;
- показания для госпитализации больных;
- дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;

Блок информации по теме

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

СД1 возникает в результате аутоиммунной деструкции инсулин-секретирующих клеток. При физиологических условиях существует баланс между эффекторными Т-клетками и регуляторными клетками, контролирующими аутоиммунитет. При СД1 и других аутоиммунных заболеваниях этот баланс нарушается. Treg – уникальная популяция Т-клеток, которая относится к CD4+CD25+ Т-лимфоцитам и экспрессирует транскрипционный фактор FoxP3. От интенсивности экспрессии FoxP3 зависит их супрессивная активность. Treg – хорошо известные иммунорегуляторы, которые могут подавлять пролиферацию эффекторных клеток путем ингибирования сигнальных путей активации IL-2. Они помогают иммунной системе сохранять гомеостаз Т-клеток, и это ведет к развитию воспалительных ответных реакций. Treg стремятся ликвидировать активный ответ Т-клеток и предотвратить развитие аутоиммунных реакций, регулируя распространение популяции Т-клеток и их дифференциацию, а также функцию эффекторных Т-клеток. При СД1 наблюдаются нарушения функции Treg.

Одним из вариантов течения аутоиммунного сахарного диабета является медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых – »latent autoimmune diabetes in adults» (LADA). Он сопровождается клинической картиной, не типичной для классического СД1. Несмотря на наличие положительных аутоантител, характеризуется медленными темпами аутоиммунной деструкции, не сразу приводит к развитию потребности в инсулине. Данная

форма СД занимает промежуточное положение между СД1 и СД2 и в последней классификации не выделяется в отдельный тип. В попытках стандартизировать определение LADA иммунологическое общество диабета (Immunology of Diabetes Society) предложило учитывать следующие критерии — возраст выявления заболевания, наличие положительных титров аутоантител, отсутствие потребности в экзогенном инсулине, по крайней мере, в течение первых 6 мес заболевания. Основное отличие данной формы от СД1 — наличие периода «инсулинонезависимости» после постановки диагноза, а от СД2 — присутствие маркеров аутоиммунной деструкции.

Возраст дебюта LADA колеблется от 25 до 40 лет. Чаще всего у пациентов с LADA на момент постановки диагноза отмечается избыточная масса тела (ИМТ>25 кг/м2), что объединяет этот вариант с СД2. При этом абдоминальное ожирение менее выражено. Аутоантитела к антигенам β-клетки являются маркерами аутоиммунного процесса. Диагноз LADA основывается на выявлении положительных титров хотя бы одного из следующих аутоантител: к глутаматдекарбоксилазе (GADA), поверхностным антигенам к β-клеткам (ICA), инсулину (IAA) и тирозин-фосфатаза-подобному белку IA (IA-2A). Известно, что аллели DRB1*03, DRB1*04 и DQB1*0201, DQB1*0302 ассоциируются с повышенным риском развития СД1, а аллели DRB1*15 и DQB1*0301, DQB1*0602 являются протективными в отношении развития СД1. У пациентов с LADA чаще выявляются «предрасполагающие» аллели, чем у здоровых людей. По данным исследования, проведенного в Швейцарии, с положительными титрами GADA особенно часто ассоциировался аллель DQB1*0302. Однако частота встречаемости генотипов высокого риска развития СД1 при LADA оказалась значительно ниже, чем при СД1 у детей и взрослых. При этом у пациентов с LADA чаще определялись «протективные» аллели DQB1*0602. Протекция, ассоциированная с DRB1*15/DRB1*0602, может объяснять возраст манифестации LADA. Для LADA характерно одновременное присутствие как «предрасполагающих», так и «протективных» аллелей HLA II класса.

Одним из критериев LADA является отсутствие потребности в экзогенно вводимом инсулине как минимум в течение 6 мес после постановки диагноза СД. На длительность этого периода наибольшее влияние оказывают такие факторы, как выраженность аутоиммунного процесса, остаточная секреция инсулина, поддержание оптимального гликемического контроля.

Как и классический СД1, LADA связан с потерей иммунологической толерантности к собственным антигенам. Между тем, при LADA количественная и функциональная активность Treg как центральных регуляторов иммунного ответа и главных носителей феномена иммунологической толерантности до сих пор остаются не изученными, как и их

взаимосвязь с показателями апоптоза. При СД1 одной из причин развития аутоиммунитета является нарушение процесса элиминации аутореактивных иммунных лимфоидных клеток. В норме клоны аутореактивных клеток подвергаются апоптозу. Система Fas-FasL является наиболее изученной системой активации апоптоза. Взаимодействие поверхностных маркерных молекул CD95(Fas) с лигандом – CD95L(FasL) запускает процесс клеточной гибели. Уровень экспрессии CD95 на поверхности клетки определяет ее готовность к вступлению в апоптоз.

1.4 Комы при сахарном диабете. Диагностические ошибки при ведении больных с комой

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

Задачи: Изучить основные причины коматозных состояний при сахарном диабете, патогенез коматозных состояний, клинические и лабораторно-функциональные признаки коматозных состояний, методы лечения.

Блок информации по теме

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 сульфонилмочевины 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.

Возможные ошибки диагностики и терапии:

1. Попытка ввести углевод–содержащие продукты в ротовую полость пациенту без сознания. Это часто приводит к аспирации и к асфиксии.

2. Применение для купирования гипогликемии непригодных для этого продуктов (хлеб, шоколад). Эти продукты повышают сахар крови, но слишком медленно.

3. Неправильная диагностика гипогликемии. Часть симптомов гипогликемии может имитировать эпилептический припадок, инсульт, «вегетативный криз». У больного, получающего сахароснижающую терапию, практически при любом неясном пароксизмальном состоянии целесообразно экстренно определить сахар крови. При отсутствии возможности определения уровня гликемии или относительно медленном выполнении этого анализа экспресс–лабораториями (30–40 мин), при обоснованном подозрении на гипогликемию ее купирование следует начинать сразу же, еще до получения ответа лаборатории.

4. Часто не учитывают опасность рецидива после выведения из тяжелой гипогликемии. При передозировке препаратов инсулина продленного действия и препаратов сульфонилмочевины гипогликемия может повториться и поэтому больной требует интенсивного наблюдения, контроля уровня гликемии и при необходимости ее коррекции в течение нескольких суток

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 (≥ ++), метаболическим ацидозом (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;

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 К+ 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

[1]Если pH определяется в капиллярной или венозной крови, следует учесть, что он на 0.05 – 0.1 ниже, чем в артериальной.
[2]Осмолярность плазмы = 2 (Na+, ммоль/л + K+, ммоль/л) + глюкоза, ммоль/л (норма 285-295 мосмоль/л).
[3]Анионная разница = (Na+) – (Cl– +HCO3–) (ммоль/л).

–недостаточный самоконтроль гликемии, невыполнение больными правил самостоятельного повышения дозы инсулина;

–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+, К+ плазмы: минимум 2 раза в сутки, при необходимости каждые 2 часа до разрешения ДКА.

•Расчет эффективной осмолярности.

•Биохимический анализ крови: мочевина, креатинин, хлориды, бикарбонат, лактат –исходно, затем 1 раз в 3 суток.

•Газоанализ и pH (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.

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

Внутривенная инсулинотерапия:

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 инфузомат): 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 инфузомата): 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 инфузомата): 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.

Динамика ГП	Коррекция дозы инсулина
Если в первые 2-3 часа ГП не снижается минимум на 3 ммоль от исходной	• Удвоить следующую дозу ИКД (ИУКД) • Проверить адекватность гидратации
Если ГП снижается на 3–4 ммоль/л/ч	• Продолжать в той же дозе
Если скорость снижения ГП >4, но ≤ 5 ммоль/л/ч	• Следующую дозу ИКД (ИУКД) уменьшить вдвое
При снижении ГП до 13-14 ммоль/л	
Если скорость снижения ГП >5 ммоль/л/ч	• Следующую дозу ИКД (ИУКД) пропустить • Продолжать ежечасное определение ГП

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.

При легкой форме ДКА в отсутствие нарушений гемодинамики и сознания и при возможности оставлении 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 pH >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 ≤ 6,9 или уровень стандартного бикарбоната < 5ммоль/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 какминимум два из трех показателей КЩС: бикарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозный pH ≥ 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)

Возможные ошибки терапии и диагностики:

1. Инсулинотерапия на догоспитальном этапе без возможности определения уровня гликемии и ее контроля.

2. Акцент в лечении на интенсивную инсулинотерапию при отсутствии эффективной регидратации.

3. Введение гипотонических растворов, особенно в начале лечения. Это может привести к отеку головного мозга и к внутрисосудистому гемолизу.

5. Применение форсированного диуреза вместо регидратации. Применение диуретиков одновременно с введением жидкостей только замедлит восстановление водного баланса, а при гиперосмолярной коме назначение мочегонных средств категорически противопаказано.

6. Начало терапии с введения бикарбоната натрия может привести к смерти больного. Доказано, что адекватная инсулинотерапия в большинстве случаев помогает устранить ацидоз. Коррекция ацидоза бикарбонатом натрия сопряжена с исключительно большим риском осложнений. Введение щелочей усиливает гипокалиемию, нарушает диссоциацию оксигемоглобина; углекислота, образующаяся при введении бикарбоната, усиливает внутриклеточный ацидоз (хотя pH крови при этом может повышаться); парадоксальный

ацидоз наблюдается и в спинномозговой жидкости, что может способствовать отеку мозга; не исключено развитие «рикошетного» алкалоза. Быстрое введение бикарбоната натрия (струйное) может вызвать смерть в результате быстрого развития гипокалиемии.

7. Введение раствора бикарбоната натрия без дополнительного введения препаратов калия, что обусловливает резко выраженную гипокалиемию, которая и становится причиной смерти больных.

8. Отмена или неназначение инсулина при ДКА больному, который не в состоянии принимать пищу.

9. Подкожное введение инсулина больным в диабетической коме, у которых всасывание инсулина нарушено вследствие нарушения микроциркуляции.

10. Внутривенно струйное введение инсулина. Период полураспада инсулина при внутривенном введении составляет 3–5 мин, и лишь первые 15–20 мин концентрация его в крови поддерживается на достаточном уровне, и поэтому такой путь введения неэффективен.

12. Применение для борьбы с коллапсом симпатотонических препаратов. Они, во–первых, являются контринсулиновыми гормонами и, во–вторых, у больных диабетом их стимулирующее влияние на секрецию глюкагона выражено значительно сильнее, чем у здоровых лиц.

13. Неправильная диагностика ДКА. При ДКА нередко встречается так называемый «диабетический псевдоперитонит», который симулирует симптомы «острого живота» – напряжение и болезненность брюшной стенки, уменьшение или исчезновение перистальтических шумов, иногда повышение сывороточной амилазы. Одновременное обнаружение лейкоцитоза может навести на ошибочный диагноз и больной попадает в инфекционное («кишечная инфекция») или хирургическое («острый живот») отделения. Во всех случаях «острого живота» или диспепсических явлений у больного

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

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 К+ 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

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, 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 NaClв/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 Na+>165ммоль/л: солевые растворы противопоказаны, регидратацию начинают с 2,5 % раствора глюкозы;

♣-при скорректированном 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 (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:

Лабораторные изменения: диагностика и дифференциальная диагностика

Биохимический анализ крови	Диагноз лактатацидоза подтверждён 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. Гликемия: любая, чаще гипергликемия Часто – повышение креатинина, гиперкалиемия
КЩС	Декомпенсированный метаболический ацидоз: pH < 7,3, уровень бикарбоната плазмы ≤ 18 ммоль/л, анионная разница 10–15 ммоль/л (с коррекцией на гипоальбуминемию)

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 мониторированием 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, образующегося при в/в введении бикарбоната (УДД 2, УУР С).

Борьба с шоком и гиповолемией

По общим принципам интенсивной терапии.

•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 CO; 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.

1.5 Клинический разбор больных с сахарным диабетом 2 типа

Цель занятия: научить студентов методам диагностики, лечения и профилактики СД, в частности СД 2 типа; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД 2 типа и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД 2 типа.

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

• этиологию и патогенез заболевания;

•методы диагностики СД в поликлинических условиях;

•показания для госпитализации больных;

•дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;

Блок информации по теме

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

Основными патогенетическими механизмами считаются нарушение секреции инсулина и инсулинорезистентность, однако количество новых обнаруженных дефектов, вызывающих хроническую гипергликемию при СД 2, постоянно увеличивается:

Нарушение секреции инсулина;

Инсулинорезистентность (наибольшее значение имеет инсулинорезистентность мышц, печени, жировой ткани);

Сниженный инкретиновый эффект (инкретины — гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие стимуляцию секреции инсулина, наибольшее значение имеют глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид);

Нарушение секреции глюкагона - гормона, синтезируемого в α-клетках поджелудочной железы и противостоящего своими эффектами действию инсулина;

Повышенная реабсорбция глюкозы в почках (вследствие повышенной активности натрий-глюкозных котранспортеров 2 типа, локализованных преимущественно в проксимальных отделах почечных канальцев).

В последние годы также обсуждается роль в патогенезе иммунной дисрегуляции/ хронического воспаления, изменений микробиоты кишечника.

Основные принципы лечения СД 2 типа:

•Питание

•Физическая активность

•Сахароснижающие препараты

•Самоконтроль гликемии

•Обучение принципам управления заболеванием

•Хирургическое лечение (метаболическая хирургия) при морбидном ожирении

1.6 Диспансерное наблюдение за больным сахарным диабетом, медико-социальная экспертиза, школа сахарного диабета.

Цель занятия: научить студентов методам диагностики, лечения и профилактики СД; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений 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;

•концепцию “Школы сахарного диабета”.

Диспансерное наблюдение за больным сахарным диабетом – см. тема 1.1 (Обследование больных с СД)

Медико-социальная экспертиза

Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27 августа 2019 г. № 585н “О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной

экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы”.

«IV. Критерий для установления инвалидности»

9. Критерием для установления инвалидности лицу в возрасте 18 лет и старше является нарушение здоровья со II и более выраженной степенью выраженности стойких нарушений функций организма человека (в диапазоне от 40 до 100 процентов), обусловленное заболеваниями, последствиями травм или дефектами, приводящее к ограничению 2 или 3 степени выраженности одной из основных категорий жизнедеятельности человека или 1 степени выраженности ограничений двух и более категорий жизнедеятельности человека в их различных сочетаниях, определяющих необходимость его социальной защиты.

№ п/п	Классы болезней (по МКБ-10)	Блоки болезней (по МКБ-10)	Наименования болезней, травм или дефектов и их последствия	Рубрика МКБ-10 (код)	Виды стойких расстройств функций организма человека. Рубрика МКФ	Клинико-функциональная характеристика стойких нарушений функций организма человека, обусловленных заболеваниями, последствиями травм или дефектами	Количественная оценка (%)
4.2		Сахарный диабет		E10-E14			
4.2.1			Инсулинзависимый сахарный диабет.	E10			
			Инсулиннезависимый сахарный диабет.	E11			
			Сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания.	E12			
			Другие уточненные формы сахарного диабета.	E13			
			Сахарный диабет неуточненный	E14			

Примечание к подпункту 4.2.1. Количественная оценка степени выраженности стойких нарушений функций организма граждан в возрасте 18 лет и старше, обусловленных сахарным диабетом, основывается на оценке степени выраженности нарушенных функций при верифицированных осложнениях со стороны органов-мишеней, таких как диабетическая нефропатия, ретинопатия, катаракта, неврологические осложнения (диабетическая

невропатия), нарушения периферического кровообращения (диабетическая ангиопатия, трофическая язва, гангрена), диабетическая остеоартропатия (стопа или сустав Шарко) и прочее.

4.2.1.1	Нарушения сенсорных функций (зрения), нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной функции; МКФ: В 210-229; В 710 - 789, В 798, В 799; В 540-559, В 410-429; В 610-639	Сахарный диабет без поражения органов-мишеней (отсутствие осложнений) или при наличии осложнений с незначительным нарушением функций организма: диабетическая нефропатия - ХБП 1, 2 и 3а стадии; диабетическая ретинопатия с остротой зрения лучше видящего или единственного глаза коррекцией >0,3, сужено до 40°; незначительная или умеренная дистальная сенсорная и сенсомоторная полиневропатия; диабетическая ангиопатия с незначительными нарушениями функций организма	10-30
4.2.1.2	Нарушения психических функций, сенсорных функций (зрения); нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной функции; МКФ: В 110-139, В 140-189; В 210-229; В 710-789, В 798, В 799; В 540-	Осложнения сахарного диабета с умеренными нарушениями функций органов-мишеней: диабетическая нефропатия - ХБП ЗБ стадии. диабетическая ретинопатия с остротой зрения лучше видящего или единственного глаза с коррекцией > 0,1 до 0,3; поле зрения - в пределах 20-40°; выраженная сенсомоторная невропатия с наличием пареза стоп и/или с нарушением равновесия, и/или с формированием высокого риска развития рецидива язвы стопы; диабетическая ангиопатия с умеренными нарушениями функций	40-60

	559, В 410-429 В 610-639	организма	
4.2.1.3	Нарушения психических функций, сенсорных функций (зрения); нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной функции; МКФ: В 110-139, В 140-189; В 210-229; В 710-789, В 798, В 799; В 540-559, В 410-429, В 610-639	Осложнения сахарного диабета с выраженными нарушениями функций органов-мишеней: диабетическая нефропатия - ХБП 4 стадии (подготовка к диализу) и ХБП 5 стадии при эффективности диализа и отсутствии его осложнений; диабетическая ретинопатия с остротой зрения лучше видящего или единственного глаза с коррекцией 0, 1-0,05; поле зрения - от 10 до20° диабетическая ангиопатия с выраженными нарушениями функций организма	70-80
4.2.1.4	Нарушения психических функций, сенсорных функций (зрения); нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма, сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной функции; МКФ: В 110-139, В 140-189; В 210-229; В 710-789, В 798, В 799; В 540-	Осложнения сахарного диабета со значительно выраженными нарушениями функций органов-мишеней, такие как: диабетическая нефропатия -ХБП 5 стадии, осложнения заместительной почечной терапии; Диабетическая пролиферативная ретинопатия с остротой зрения лучше видящего глаза коррекцией 0,04 и ниже вплоть до слепоты; поле зрения <10°, диабетическая ангиопатия со значительно выраженными нарушениями функций организма	90-100

			559, B 410-429, B 610-639		
4.2.2	Сахарный диабет с нарушениями периферического кровообращения (диабетическая ангиопатия, трофическая язва)	E10.5			
4.2.2.1			Нарушения функций эндокринной системы и метаболизма, функции сердечно-сосудистой системы; МКФ: B 540-559, B 410-429	Диабетическая ангиопатия обеих нижних конечностей с ХАН 0 или I стадии	10-20
4.2.2.2			Нарушения функций эндокринной системы и метаболизма, функции сердечно-сосудистой системы; МКФ: B 540-559, B 410-429	Диабетическая ангиопатия обеих нижних конечностей с ХАН II стадии	40-50
4.2.2.3			Нарушения функций эндокринной системы и метаболизма, функции сердечно-сосудистой системы; МКФ: B 540-559, B 410-429	ХАН III стадии с язвенным дефектом после заживления или ампутации на уровне стопы с деформацией и формированием зоны высокого риска рецидива язвы стопы одной конечности	70-80
4.2.3	Сахарный диабет с другими уточнёнными осложнениями (диабетическая	E10.6			

	нейро-остеоартропатия (Шарко)			
4.2.3.1		Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; МКФ: В 710 - 789, В 798, В 799; В 540-559	Диабетическая нейроостеоартропатия одной или обеих стоп с незначительными нарушениями статодинамических функций	10-30
4.2.3.2		Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; МКФ: В 710 - 789, В 540-559	Диабетическая нейроостеоартропатия одной или обеих стоп с умеренными нарушениями статодинамических функций	40-60
4.2.3.3		Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; МКФ: В 710 - 789, В 540-559	Выраженная деформация обеих стоп или одной стопы в сочетании с ампутацией другой стопы с выраженными нарушениями статодинамических функций	70-80
4.2.4	Ампутационная культя конечности			
4.2.4.1		Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением	Ампутационная культя стопы, голени, бедра при отсутствии нарушений на другой конечности	40-60

	(статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; МКФ: В 710 - 789, В 540-559		
4.2.4.2	Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; МКФ: В 710 - 789, В 540-559	Ампутационная культя бедра/голени/стопы одной конечности в сочетании с ХАН II, III стадии или диабетической нейроостеартропатией на другой конечности	70-80
4.2.4.3	Нарушения нейромышечных, скелетных и связанных с движением (статодинамических) функций, функций эндокринной системы и метаболизма; МКФ: В 710 - 789, В 540-559	Ампутационные культи голени/бедра обеих конечностей при невозможности их протезирования	90-100

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ И ПСИХОСОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ («Школа диабета»)

Обучение больных СД принципам управления заболеванием является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать больных знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей (самоуправление заболеванием).

Обучающие мероприятия следует проводить со всеми больными СД от момента выявления заболевания и на всем его протяжении.

В «Школу диабета» направляются больные, не проходившие обучения (первичный цикл), или больные, уже прошедшие обучение (повторные циклы), для поддержания уровня знаний и мотивации или при появлении новых терапевтических целей.

Для обучения используются специально разрабатываемые структурированные программы, адресованные конкретному контингенту больных: СД 1 типа, СД 2, не получающих инсулина, СД 2 типа на инсулинотерапии, детей с СД и их родителей, беременных женщин с СД, больных СД на помповой инсулинотерапии.

Содержание обучающих программ должно соответствовать принятым стандартам диагностики и лечения СД, учитывать основные принципы педагогики. Программы подразумевают практическую направленность и доступность. Обязательные разделы обучающих программ:

♣общие сведения о СД;

♣питание;

♣физическая активность;

♣самоконтроль гликемии;

♣сахароснижающие препараты;

♣инсулинотерапия (подробно для больных, получающих инсулин);

♣гипогликемия;

♣поздние осложнения СД;

♣контрольные обследования при СД.

Большая часть времени в процессе обучения должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием. Это касается самоконтроля глюкемии, техники инъекций инсулина, правил коррекции доз инсулина, ухода за ногами, самостоятельного измерения АД.

Обучение должно быть центрировано на пациенте, но может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в группах. Оптимальное количество больных в группе – 5–7. Групповое обучение требует отдельного помещения, в котором могут быть обеспечены тишина и достаточное освещение.

Индивидуальное обучение может проводиться с любым пациентом. Кроме того, оно показано некоторым особым категориям больных: с впервые выявленным СД1, с выраженными стадиями осложнений, с тяжелыми сопутствующими заболеваниями и/или существенными ограничениями в физической и умственной деятельности. Индивидуальное обучение также может быть целесообразно у детей и беременных женщин с СД. В ряде случаев к процессу обучения желательно привлекать родственников больных или их доверенных лиц.

«Школы диабета» создаются на базе поликлиник, стационаров и консультативно-диагностических центров по территориальному принципу. В каждом эндокринологическом

отделении стационара создается 1 школа. В амбулаторно-поликлиническом учреждении, в том числе центре эндокринологии и диабетологии, 1 «Школа диабета» создается на 2500 взрослых и 100 детей больных СД. При меньшем количестве больных 1 «Школа диабета» создается на несколько амбулаторно-поликлинических учреждений. Штатная численность медицинского персонала: в каждой «Школе диабета» выделяется 1 ставка врача-эндокринолога и 1 ставка медицинской сестры. Дополнительные ставки (психолог, диетолог, эндокринолог, медицинская сестра) устанавливаются руководителем лечебно-профилактического учреждения, в составе которого создана школа, исходя из потребностей, объема проводимой работы и численности обслуживаемого населения.

Базисное техническое оснащение «Школы диабета»:

♣структурированные программы обучения с набором наглядных пособий (изображения продуктов);

♣доска школьная или маркерная

глюкометры и тест-полоски;

♣образцы препаратов и средства введения инсулина;

♣весы для взвешивания продуктов.

Обучение больных проводится специально подготовленными медицинскими работниками: эндокринологом, медицинской сестрой. При имеющейся возможности желательно участие клинического психолога и диетолога. Обучение приводит к улучшению клинических исходов и экономии ресурсов здравоохранения.

1.7 Клинический разбор больных с диабетической нейропатией и ретинопатией

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

Дополнительно (о диагностике) см тему 1.1

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 иуспешного лечения осложнений СД.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ

ДР – микрососудистое осложнение СД, характеризующееся поражением сетчатки в результате ишемии, повышения проницаемости и эндотелиальной дисфункции сосудов, приводящее к значительномуснижению 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

адии ДР	**Характеристика изменений на глазном дне**
Непролиферативная	Микроаневризмы, мелкие интраретинальные кровоизлияния, отек сетчатки, твердые и мягкие экссудативные очаги
Препролиферативная	Присоединение венозных аномалий (четкообразность, извитость, «петли»), множество мягких и твердых экссудатов, интраретинальные микрососудистые аномалии (ИРМА), крупные ретинальные геморрагии
Пролиферативная*	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: рубеоз 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».

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 ангиогенезаили 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 эффектаприменения 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 одномоментно с выполнением ЛКС.**

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

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)

4 Изолированные поражения черепномозговых или периферических нервов
5 Мононевриты различной локализации (в том случае, если полинейропатияисключена)

В. Радикулопатия или полирадикулопатия (атипичные формы)

Радикулоплексопатия (поясничнокрестцовая полирадикулопатия, проксимальная моторная амиелотрофия)
Грудная радикулопатия

Недиабетические нейропатии, сопутствующие СД

Тунельные 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.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОЙ ФОРМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ

Основа лечения диабетической нейропатии - достижение и поддержание индивидуальных целевых показателей гликемического контроля.

Медикаментозная терапия

Класс препаратов	**Механизм действия**	**Препараты (средняя терапевтическая доза)**
Антиконвульсанты:	Модулирование электрического потенциалакальциевых каналов	Прегабалин (150–600 мг/сутки) Габапентин (300–3600 мг/сутки)
Антидепрессанты: селективные ингибиторыобратного захвата серотонина и норадреналина	Высокоспецифичное ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Дулоксетин (60 -120 мг/сутки)
Антидепрессанты: трициклические антидепрессанты	Ингибирование обратного захвата серотонина и норадреналина	Амитриптилин (25–150 мг/сутки)
Опиаты	Блокада μ-опиоидных рецепторов	Трамадол (100–400 мг/сутки)
Препараты местного действия	Местно-раздражающее	Капсаицин
	Местно-обезболивающее	Лидокаин

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

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.

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 «болюсное» 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	эластическое белье второго класса компрессии на всю длину ног и/или плотно прилегающий к животу и тазу пациента эластический пояс
Медикаментозная терапия	мидодрин (периферический селективный агонист альфа1-адренорецепторов)	в начальной дозе 2,5 мг 2–3 р/день с постепенным увеличением до максимальнойдозы 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

1.8 Клинический разбор больных с ожирением и метаболическим синдромом

Цель занятия: изучить методы диагностики ожирения и метаболического синдрома у больных СД; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и сопутствующими заболеваниями.

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

•методы диагностики ожирения и метаболического синдрома в поликлинических условиях;

•дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;

•современную классификацию заболеваний

освоить раннюю диагностику, скрининговые методики ожирения и метаболического синдрома

Блок информации по теме

01 января 2020 г. European Society of Endocrinology опубликовала руководство по эндокринологическому обследованию пациентов с ожирением.

Рекомендации:

- Не все пациенты с ожирением должны рутинно направляться к эндокринологу.
- Необходимо учитывать, что лекарства и биодобавки могут влиять на тесты гормонов.
- Тестирование тиреоидной функции рекомендуется всем пациентам с ожирением.
- Тестирование на гипотиреоидизм должно основываться на ТТГ. Если ТТГ повышен, то должен быть выполнен тест на свободный Т4 и антитела.
- Не рекомендуется рутинное тестирование свободного Т3 у пациентов с повышенным ТТГ.

- Рекомендуется применять такие же нормы уровней гормонов к пациентам с ожирением, как и у пациентов без ожирения.
- При принятии решения лечить или не лечить гипертиреотропинемию, необходимо принимать во внимание уровень ТТГ, тиреоидные антитела и возраст пациента.
- Не рекомендуется проведение рутинного УЗИ щитовидной железы вне зависимости от функции щитовидной железы.
- Не рекомендуется рутинное тестирование пациентов с ожирением на гиперкортизолизм.
- При клиническом подозрении на гиперкортизолизм необходимо провести биохимическое тестирование.
- Необходимо рассмотреть тестирование на гиперкортизолизм у пациентов перед бариатрической операцией.
- Не рекомендуется выполнение тестов на гиперкортизолизм у пациентов, принимающих кортикостероиды.
- У всех пациентов с подтвержденным гиперкортизолизмом необходимы методы визуализации для выявления причины гиперкортизолизма.
- В большинстве случаев лечение эндогенного гиперкортизолизма не нормализует индекс массы тела.
- У мужчин с ожирением не рекомендуется рутинное проведение тестирования на гипогонадизм. При наличии ключевых клинических симптомов гипогонадизма рекомендуется проведение обследования.
- У мужчин с ожирением с клиническими признаками гипогонадизма рекомендуется измерение общего и свободного тестостерона, глобулин связывающий половые гормоны, фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон.
- У пациентов с ожирением рекомендуется применение возраст-специфических референтных значений по тестостерону.
- Очень важно достичь снижения веса для восстановления эугонадизма у пациентов с биохимическим и клиническим гипогонадизмом. Если невозможно достичь снижения веса и если клинический и биохимический гипогонадизм сохраняется, то можно рассмотреть лечение с применением тестостерона в индивидуальных случаях. Необходимо рассмотреть противопоказания, и должны быть исключены другие причины гипогонадизма. Изолированное наличие ожирения не является достаточной причиной для назначения тестостерона.
- Лечение с тестостероном должно быть направлено на уровень тестостерона в пределах нормальных значений.

- Если клинические признаки не улучшаются не смотря на биохимическое восстановление в течение 6 - 12 месяцев, то лечение тестостероном должно быть прекращено.
- У мужчин с ожирением с гипогонадизмом, которые желают зачать ребенка, не рекомендуется лечение тестостероном как терапия первой линии.
- У женщин с ожирением не рекомендуется рутинное тестирование на гонадную дисфункцию.
- Рекомендуется оценка гонадной функции у женщин с ожирением, у которых имеются нерегулярности менструаций и хроническая ановуляция/бесплодие.
- Для обследования нерегулярных менструаций рекомендуется оценка гонадной функции путем замера лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, общего тестостерона, глобулин связывающий половые гормоны, Δ-4-Андростендиона, эстрадиол, 17 гидроксипрогестерон и пролактин. Если менструации нерегулярны, но определенным образом предсказуемы, рекомендуется проведение обследования в раннюю фолликулярную фазу.
- Для обследования ановуляции, рекомендуется оценка гонадной функции путем замера лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола, прогестерона и пролактина.
- Рекомендуется оценка на предмет избытка андрогенов при подозрении на синдром поликистозных яичников на основании клинических признаков. Рекомендуется замер общего тестостерона, свободного тестостерона, Δ-4-Андростендиона, и глобулин связывающий половые гормоны. Дополнительно рекомендуется оценка морфологии яичников и глюкозу сыворотки.

Масса тела	ИМТ, кг/м^2	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	<18,5	Низкий (повышен риск других заболеваний)
Нормальная масса тела	18,5- 4,9	Обычный
Избыточная масса тела	25-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	≥40	Чрезвычайно высокий

- У женщин с синдромом поликистозных яичников с признаками метаболического синдрома, рекомендуется назначить метформин.
- Не рекомендуется назначение метформина с единственной целью снижения веса.
- У женщин с ожирением в пост-менопаузе не рекомендуется заместительная терапия эстрогенами с единственной целью снижения веса.
- У пациентов с ожирением не рекомендуется рутинное выполнение тестирования инсулиноподобного фактора роста 1/гормона роста.

- У пациентов с нормальным уровнем гормона роста не рекомендуется применение гормона роста для лечения ожирения.
- У пациентов с ожирением не рекомендуется рутинное тестирование на недостаток витамина Д.
- У пациентов с ожирением не рекомендуется рутинное тестирование на гиперпаратиреоидизм.
- Не рекомендуется рутинное тестирование других гормонов, таких как лептин и грелин.
- Рекомендуется рассмотреть вторичные причины гипертонии при резистентной к лечению гипертонии при ожирении.

Метаболический синдром характеризуется увеличенной окружностью талии (по причине избытка жира в брюшной полости), гипертонией, аномальными концентрациями глюкозы в плазме крови натощак или аномальной инсулинорезистентностью и дислипидемией. Причины, осложнения, диагностика и лечение аналогичны, как и при ожирении.

Диагностика

- Окружность талии и артериальное давление
- Уровень глюкозы в плазме крови и липидный профиль
- Важное значение имеет скрининг. Случаи заболевания в семье в сочетании с измерением окружности талии и кровяного давления являются частью рутинной помощи. Если пациенты с семейным анамнезом сахарного диабета 2-го типа, особенно те, кому ≥40 лет, имеют окружность талии больше, чем рекомендуется для расы и пола, следует установить уровень глюкозы плазмы крови и липидный профиль.
- Метаболический синдром имеет много различных определений, но он чаще всего диагностируется в случае наличия ≥ 3 симптомов из нижеперечисленных

Критерии, часто используемые для диагностики метаболического синдрома*

Критерии	Показатель
Окружность талии (см)	≥ 102 (≥ 40) для мужчин ≥ 88 (≥ 35) для женщин
Уровень глюкозы в плазме крови натощак (мг/дл [ммоль/л])	≥ 100 (≥ 5,6)
Артериальное давление (мм.рт.ст.)	≥ 130/85
Триглицериды, натощак (мг/дл [ммол/л])	≥ 150 (≥ 1,7)
Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) холестерол (мг/дл [ммоль/л])	< 40 (< 1,04) для мужчин < 50 (< 1,29) для женщин

*Для установления диагноза необходимо наличие по крайней мере 3 критериев.

1.9 Методы обследования больных с диабетической нефропатией

Цель занятия: научить методы диагностики СД в дебюте заболевания и при его длительном течении; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД, в частности диабетической нефропатии

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:
•методы диагностики СД в поликлинических условиях;
•дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
•классификацию ХБП
освоить раннюю диагностику, скрининговые методики диабетической нефропатии

Блок информации по теме – см. Тема 1.1

1.10 Клинический разбор больных с заболеваниями, сопровождающие гепатозом, анемией

Цель занятия: изучить методы диагностики гепатоза и различных вариантов анемий у больных СД; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и сопутствующими заболеваниями.

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:
•методы диагностики анемий и епатозов в поликлинических условиях;
•дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
•современную классификацию заболеваний
освоить раннюю диагностику, скрининговые методики анемий и гепатоза
Блок информации по теме
Гепатозы – Группа заболеваний печени, в основе которых лежат дистрофия и некроз гепатоцитов.
Жировой гепатоз
Хроническое заболевание, при котором в гепатоцитах накапливается нейтральный жир в виде мелких и крупных капель. Этиология : длительные токсические воздействия на печень (алкоголь, лекарственные вещества), нарушения метаболизма при СД, гипоксии различного генеза (анемии), неполноценное белковое питание/голодание, избыточное употребление жира, общее ожирение

Морфология жирового гепатоза

Макроскопическая картина: Печень резко увеличена в размерах, дряблой консистенции, охряно-желтого цвета. Жировая печень – избыточное накопление жира в гепатоцитах. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает простую жировую инфильтрацию (доброкачественное состояние, называемое жировой дистрофией печени), тогда как неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется наличием жира, приводящего к липотоксичности и воспалительному повреждению гепатоцитов. Гистологически НАСГ неотличима от алкогольного гепатита. Для постановки диагноза НАСГ, необходимо исключить факт употребления алкоголя. Дифференцировка простого стеатоза от НАСГ может быть сложна, и повышенные ферменты печени не являются прогностическим фактором для выявления НАСГ. Наличие метаболического синдрома (ожирение, дислипидемия, гипертония и непереносимость глюкозы) увеличивает вероятность того, что у пациента имеется НАСГ, а не простой стеатоз. Патогенез плохо известен, но предполагается, что связан с инсулинорезистентностью. Симптомы у большинства пациентов отсутствуют. Хотя неинвазивных диагностических тестов обычно достаточно, биопсия печени остается золотым стандартом. Лечение предполагает устранение причин и факторов риска развития заболевания.

Клинические проявления

Симптомы у большинства пациентов отсутствуют. У некоторых больных наблюдается слабость, недомогание, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота. Гепатомегалия развивается примерно у 75% пациентов. При выраженном фиброзе печени может появиться спленомегалия, обычно это первый признак портальной гипертензии. Пациенты с циррозом вследствие НАСГ могут быть асимптомными и не иметь никаких признаков хронического заболевания печени.

- Анамнез (наличие факторов риска, отсутствие излишнего употребления алкоголя)
- Серологические тесты, исключающие гепатит В и С
- УЗ-признаки стеатоза или МР-эластография с фракцией жира

Подозрение на НАСГ должно возникать у пациентов с метаболическим синдромом, СД2, гипертензией, дислипидемией, у пациентов с необъяснимыми лабораторными отклонениями, предполагающими заболевание печени. Наличие метаболического синдрома, также как и повышенного уровня ферритина повышает вероятность того, что у пациента НАСГ, а не простой стеатоз. Кроме того, такие клинические оценочные системы, как оценка FIB4, калькулятор оценки фиброза НАЖБП или лабораторный тест НАСГ FibroSure®, могут выявить пациентов с риском развития фиброза и, следовательно, тех, кто с большей вероятностью может иметь НАСГ и подвергаться риску прогрессирования заболевания до цирроза печени. При повышении уровня печеночных ферментов наиболее частыми лабораторными изменениями является повышение уровня аминотрансфераз. В отличии от алкогольной болезни печени, соотношение АСТ/АЛТ при НАСГ обычно < 1. Щелочная

фосфатаза и гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТ) иногда повышены. Гипербилирубинемия, удлинение протромбинового времени (ПВ), а также гипоальбуминемия встречаются редко.

АНЕМИЯ – СОСТОЯНИЕ, ПРИ КОТОРОМ НАБЛЮДАЕТСЯ СНИЖЕНИЕ ГЕМОГЛОБИНА И/ИЛИ СНИЖЕНИЕ ЭРИТРОЦИТОВ

Hb женщины 120-140 г/л Hb мужчины 130-160 г/л RBC женщины 3.8–4.5/л RBC мужчины 4.0-5.0/л

ЛЕГКОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ 119 –90 Г/Л СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ 89 -70 Г/Л ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ <70 Г/Л

НОРМОХРОМНАЯ АНЕМИЯ -ЦП 0.85 –1.05 ГИПОХРОМНАЯ АНЕМИЯ -ЦП <0.8 ГИПЕРХРОМНАЯ АНЕМИЯ-ЦП >1.05 ЦП = (НВ Г/Л Х 0.03

Обследование при анемии: Клинический анализ крови, Миелограмма, Гистологический анализ трепанбиоптата костного мозга

Классификация анемий

•Анемии постгеморрагические (острые и хронические)

•Анемии вследствие нарушения эритропоэза

♣Гипохромные –железодефицитные

♣Нормохромные–анемии при хроническихвоспалительных заболеваниях, при ХПН, при опухолях и метастазировании в костный мозг

♣Гиперхромные-В12 -дефицитные и фолиеводефицитные

♣Анемии вследствие усиленного разрушения эритроцитов (гемолитические анемии)

Причины ЖДА

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖДА

1. Устранить ЖДА только диетой, содержащей большое количество железа, невозможно. Всасывание железа из пищи ограничено максимумом 2,5 мг/сутки, из препаратов железа всасывается в 15 – 20 раз больше.

2. При ЖДА не следует прибегать к гемотрансфузиям без жизненных показаний. При этом жизненным показанием считается не уровень гемоглобина, а состояние больного и его гемодинамика. Чаще всего показания начинают складываться при падении гемоглобина ниже 50 – 40 г/л.

3. ЖДА следует лечить препаратами железа без дополнительного применения витаминов, глюкозы и т.д.

4. Лечение необходимо проводить в основном приемом препаратов железа внутрь. Парантеральное введение осуществляется лишь по специальным показаниям:
   - нарушение кишечного всасывания,
   - обострение язвенной болезни желудка и 12 п.к.,
   - резекция желудка или тощей кишки в анамнезе,
   - непереносимость таблетированных препаратов.

Нормализация уровня гемоглобина не является основанием для прекращения терапии железодефицитной анемии. Необходимо продолжение приема препаратов не менее 2-3 месяцев для создания в организме депо железа.

1.11 Клинический разбор больного с диабетической стопой и нарушениями опорно-двигательной системы

Цель занятия: изучить методы диагностики СДС в начале СД и при его длительном течении; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и с СДС, навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД, в частности СДС

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

- методы диагностики СДС в поликлинических условиях;
- дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
- классификацию СДС

освоить раннюю диагностику, скрининговые методики СДС

Блок информации по теме – дополнительно см. Тема 1.1 (диагностика)

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕЙРООСТЕОАРТРОПАТИЯ

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

Клинические стадии 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, теносиновииты, 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, ремоделирование 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)

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 3–4недели.

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

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), тутор
специализированные ячеистые стельки
волкеры

Несъемные устройства демонстрируют более высокие показатели заживления, чемсъемные устройства.

Адъювантная 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 адъювантную линию. Адъювантная 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 ($TcpO_2$ <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 $1x10^6$ 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 глубжележащих 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)

$PaCO_2$ (парциальное давление CO_2 в артериальной крови) < 32 мм рт.ст.

Уровень лейкоцитов более 12 или менее 4 тыс. в мкл

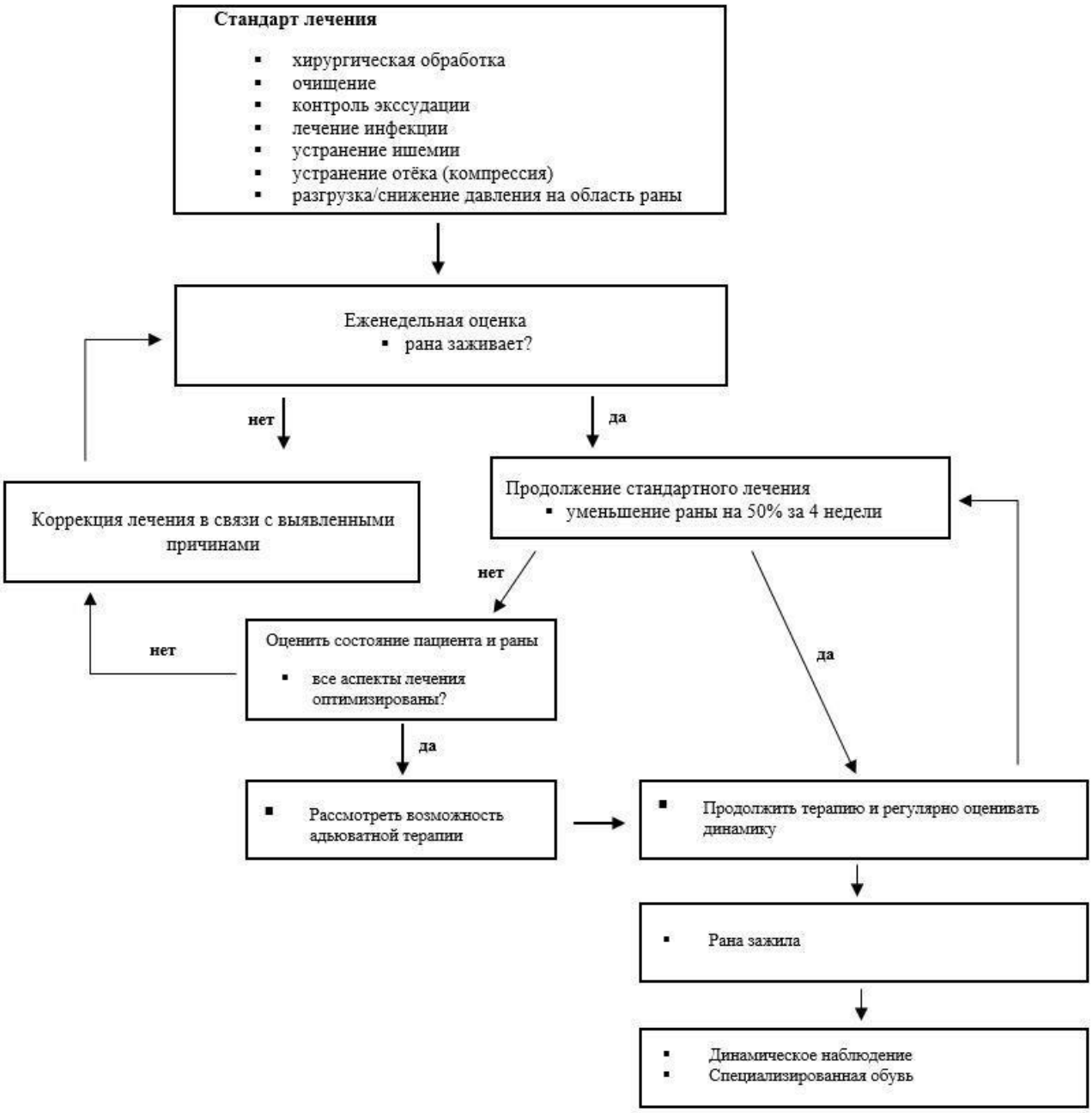
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево (10% и более незрелых (палочкоядерных) форм лейкоцитов)

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 отечного 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 марлевыесалфетки	Салфетки, смоченные физиологическим или гипертоническим раствором. При длительном использовании вызывают мацерацию окружающей рану здоровой кожи
Нетканные абсорбирующие композиционные повязки	Многослойные раневые покрытия, полностью исключающие или значительно уменьшающие прилипание, содержащие такие впитывающие волокна как целлюлоза, хлопок или вискозу.
Пленки	Поддерживают влажную среду, прозрачные, водоустойчивые, 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 эксудатом раны, обладающие высокой впитывающей способностью
Аморфные гидрогели	Вода, полимеры и другие ингредиенты, соединенные таким образом, что способны поддержать влажность раны.
Альгинаты	Нетканная 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 нетканные повязки, импрегнированные солями цинка или антисептиками
Коллагенсодержащие повязки	Повязки на основе свинного, бычьего, человеческого коллагена с добавлением окисленной целлюлозы или альгината

1.12 Клинический разбор больных с инфарктом миокарда и ишемической болезнью сердца при сахарном диабете.

Цель занятия: изучить методы диагностики ИБС и ОИМ в начале СД и при его длительном течении; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и с ИБС, навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД, в частности ИБС и ОИМ

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

- методы диагностики ИБС в поликлинических условиях;
- дифференциальную диагностику с другими заболеваниями;
- классификацию ИБС

освоить раннюю диагностику, скрининговые методики ИБС

Блок информации по теме – дополнительно см. Тема 1.1 (диагностика)

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

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 убольных ОКС. Гипогликемия может усиливать ишемию миокарда и отрицательно влиять натечение 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.

Сахароснижающая терапия при ОКС

•Тиазолидиндионы и бигуаниды при развитии ОКС должны быть немедленно отменены. Тиазолидиндионы могут вызывать задержку жидкости, способствуя развитию застойной сердечной недостаточности. Метформин противопоказан больным СД и ОКС из-за риска развития лактатацидоза при развитии тканевой гипоксии и неизученного влияния на ранние и отдаленные клинические исходы ОКС

•Перед проведением рентгеноконтрастых вмешательств следует отменить иНГЛТ-2.

•Наличие у больного СД 2 при ОКС не является показанием к переводу на инсулинотерапию. Многие больные могут продолжать проводимую ранее сахароснижающую терапию. Показания к назначению инсулина в целом такие же, как у больных без ОКС.

•Эффективность и безопасность препаратов из групп арГПП-1, иНГЛТ-2 и иДПП-4 при ОКС изучается.

1.13 Клинический разбор больных с гипогликемией, синдромом хронической передозировки инсулина и секретагогов

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 гипогликемических

состояний и передозировки сахароснижающими препаратами; изучить этиологию, патогенез, клинические проявления, методы лечения гипогликемических состояний.

Задачи:

- Совершенствование знаний о гипогликемических состояниях.
- Совершенствование знаний и медикаментозной терапии СД

Блок информации по теме

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 патогомоничной 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 адренокортикотропина, 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.

Причины гипогликемии
Недостаточность продукции глюкозы
• Дефицит гормонов (гипопитуиторизм, недостаточность глюкокортикоидов, катехоламинов, глюкагона, тиреоидных гормонов) • Врожденные ферментопатии (глюкозо-6-фосфатазы, печеночной фосфорилазы, гликогенсинтетазы, 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
• Гиперинсулинизм: инсулинома, незидиобластоз, экзогенный инсулин, избыток инсулиноподобных факторов, аутоиммунный инсулиновый синдром
Другие
• Нормальные уровни инсулина • Внепанкреатические опухоли, системный дефицит карнитина, недостаточность ферментов, окисляющих жиры

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).

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 натощак 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 натощак, 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 расходованию 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 патогомоничной 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 натощак зависит от интенсивности гликогенолиза и глюконеогеноза 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 инсулином 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 сульфанилмочевины. 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 сульфанилмочевины, целесообразным будет определение содержания сульфанилмочевины 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 образовываются 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, деполяризации 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 натощак.

Гипогликемия при нормальном уровне инсулина

Внепанкреатические опухоли

С гипогликемией могут быть связаны разные мезенхимальные опухоли (мезотелиома, фибросаркома, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, липосаркома и гемангиоперицитома) 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 натощак 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 удается 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.

Синдром хронической передозировки инсулина (**СХПИ**, *феномен (синдром) Сомоджи, рикошетная гипергликемия, постгипогликемическая гипергликемия*) — в 1959 году, обобщив результаты многочисленных наблюдений, американский учёный Майкл Сомоджи сформулировал вывод о существовании феномена **постгипогликемической гипергликемии** (введение завышенных доз инсулина приводит к гипогликемии, которая стимулирует секрецию контринсулиновых гормонов и рикошетной гипергликемии — ответному повышению уровня глюкозы в плазме крови). В любое время суток уровень инсулина в плазме крови оказывается выше требуемого, что приводит либо к гипогликемии (которая не всегда распознаётся пациентами), либо к перееданию. Выброс контринсулиновых гормонов на фоне инсулинотерапии ведёт к значительным перепадам концентрации глюкозы в плазме крови, что способствует нестабильному течению сахарного диабета 1-го типа у многих пациентов.

После первого успешного применения препарата инсулина Фредериком Бантингом и Чарльзом Бестом (1922 год) началось всестороннее изучение механизма его действия на организм животных и человека. Было установлено, что введение больших доз инсулина вызывает развитие у животных тяжёлого гипогликемического «шока», нередко заканчивающегося летально. Физиологи того времени, базируясь на результатах многочисленных исследований,

высказывали мысль о токсическом воздействии высоких доз гормона на живой организм. Было установлено, что применение больших доз инсулина с целью увеличения массы тела у больных с нервной анорексией приводило к резким колебаниям уровня глюкозы в крови от гипо- до гипергликемии в течение суток, появлению гликемической кривой диабетоидного характера и признаков транзиторного сахарного диабета по окончании курса лечения.

M. Odin и соавт. (1935), назначавшие больным с нервной анорексией по 40 ЕД инсулина трижды в сутки, наблюдали диабетоидные отклонения в течение двух недель по окончании курса лечения. J. Goia и соавт. (1938) отмечали колебания гликемии от гипо- до гипергликемии после единственной инъекции инсулина.

Выраженную гипергликемию и глюкозурию после гипогликемии наблюдали в психиатрической практике при лечении больных шизофренией инсулиновыми шоками и у лиц с опухолями бета-клеток панкреатических островков (инсулиномами), сопровождающимися эпизодами тяжёлых гипогликемий. У большинства больных после удаления инсулиномы также отмечались признаки транзиторного сахарного.

Феномен парадоксального повышения гликемии в ответ на повышение дозы вводимого инсулина отмечали и при лечении больных сахарным диабетом. Ещё E.P. Joslin в 1922 году подводя первые итоги инсулинотерапии, указывал на повышение уровня гликемии у больного сахарным диабетом при увеличении ему дозы инсулина. Не имея достаточного опыта, он дозировал инсулин крайне осторожно — у большинства наблюдаемых им больных удовлетворительная компенсация углеводного обмена наступала при введении 11 ЕД инсулина короткого действия в сутки (дробно перед приёмами пищи).

Введение неадекватно высоких доз инсулина (передозировка инсулина) — синдром обусловлен хронической передозировкой инсулина.

Гипогликемия любого происхождения (передозировка инсулина, чрезмерная физическая нагрузка, недостаточное питание, приём алкоголя) вызывает рикошетную гипергликемию (постгипогликемическую гипергликемию), которая продолжается 8…24 ч. Рикошетная гипергликемия, описанная М. Сомоджи в 1939 году, была вызвана передозировкой инсулина и продолжалась целых 72 часа.

Патогенез

Патогенез феномена постгипогликемической гипергликемии, впервые сформулированный М. Сомоджи в 1941 году, в значительной степени прояснился после исследований Г. Селье (1977), посвящённых проблеме стресса:

1. В ответ на введение больших доз инсулина концентрация глюкозы в крови резко снижается.
2. Развившаяся гипогликемия — тяжёлая стрессовая ситуация, угрожающая жизни.

3. Любой стресс, мобилизуя в первую очередь гипоталамо → гипофизарно → надпочечниковую и симпатико-адреналовую системы, приводит к резкому повышению уровня адреналина, АКТГ, кортизола, СТГ, глюкагона и других гормонов. Все перечисленные гормоны обладают общим свойством — гипергликемизирующим и жиромобилизующим действием (липолиз → кетогенез → появление кетоновых тел в циркулирующей крови), что является важнейшим защитно-приспособительным механизмом (для выживания организма в необычных условиях требуется большое количество энергии, которое обеспечивают гормоны с выраженным контринсулярным действием). Таким образом, организм самостоятельно справляется с гипогликемией. Однако чаще всего, после такой реакции регистрируется не нормо-, а гипергликемия[.

Избыток инсулина и гипогликемия, стимулируя секрецию контринсулярных гормонов, вызывают рикошетную гипергликемию.

Клиническая картина

Клиническая картина данного осложнения инсулинотерапии многолика — необходимо тщательное наблюдение и обследование с целью выявления скрытых гипогликемий. Внезапные приступы слабости, головокружения, исчезающие после приёма пищи, головная боль — могут быть единственными симптомами гипогликемии. Ночные гипогликемии сопровождаются нарушениями сна, кошмарными сновидениями, потливостью, головной болью, разбитостью после пробуждения и сонливостью в течение дня. Часты неустойчивость настроения, раздражительность, депрессия, слезливость, у детей и подростков — агрессивность, негативизм, отказ от еды. Синдром Сомоджи чаще развивается у детей, в подростковом и молодом возрасте (у больных, получающих избыточные дозы инсулина). Важный симптом — несмотря на постоянную декомпенсацию сахарного диабета, больные не худеют, а некоторые даже прибавляют в массе.

Основные проявления синдрома хронической передозировки инсулина:

1. крайне лабильное течение сахарного диабета с резкими колебаниями гликемии в течение суток и склонностью к кетозу;
2. частые явные или скрытые гипогликемии;
3. прибавка массы тела, несмотря на хроническую декомпенсацию заболевания;
4. ухудшение течения сахарного диабета при повышении дозы инсулина и возможность достижения компенсации его при существенном снижении дозы инсулина.

Выброс контринсулярных гормонов на фоне инсулинотерапии ведёт к значительным перепадам концентрации глюкозы в сыворотке крови, что объясняет нестабильное течение инсулинозависимого сахарного диабета у многих пациентов. Иногда повышение уровня контринсулярных гормонов бывает весьма сильным и продолжительным — развивается

кетонурия и даже диабетический кетоацидоз. «Запущеные» гипогликемии трудно отличить от кетоацидоза.

Таким образом, гипергликемия, особенно по ночам и в утренние часы, может быть вызвана не дефицитом, а передозировкой инсулина. В таких случаях гипергликемию можно предупредить, снижая дозы инсулина.

Признаки «скрытых» или нераспознанных гипогликемий:

1. внезапно возникающая слабость, головная боль, исчезающие после приёма пищи, богатой углеводами;
2. головокружение;
3. внезапные и быстропроходящие нарушения зрения;
4. снижение физической или интеллектуальной трудоспособности;
5. нарушения сна (кошмарные сновидения, поверхностный, тревожный сон);
6. трудное пробуждение, чувство «разбитости» по утрам;
7. сонливость в течение дня;
8. немотивированные внезапные изменения настроения и поведения (плохое настроение, депрессия, слезливость, капризы, агрессивность, негативизм, отказ от еды, редко — эйфория).

Особенности течения сахарного диабета при СХПИ

Сахарный диабет, сочетающийся с синдромом хронической передозировки инсулина, характеризуется особенно тяжёлым, лабильным течением. По мере увеличения сроков получения пациентом завышенных доз инсулина явные гипогликемические состояния встречаются реже — гипогликемия протекает скрыто. Нередко наблюдаются неожиданные, немотивированные изменения настроения и поведения: одни в процессе какого-либо увлекательного занятия или игры неожиданно теряют интерес к происходящему, становятся безучастными, вялыми, замкнутыми и апатичными, другие, наоборот — обидчивыми, агрессивными и неуправляемыми, реже — эйфоричными. Иногда на фоне острого чувства голода пациенты проявляют необъяснимый негативизм к еде и упорно отказываются от неё. Гипогликемические состояния с типичной клинической картиной встречаются у 35,3 % пациентов. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на гипогликемии, отмечают плохое самочувствие, частые приступы слабости, головную боль, головокружение, нарушение сна, чувства разбитости и сонливость в течение дня. При передозировке препаратов инсулина пролонгированного действия с максимальной активностью в вечерние и ночные часы, сон становится поверхностным, тревожным, часты кошмарные сновидения. Во сне дети плачут, кричат, а при пробуждении отмечается спутанность сознания и ретроградная амнезия. После таких ночей пациенты в течение всего дня остаются вялыми, капризными, раздражительными,

угрюмыми и апатичными. Многие пациенты отмечают внезапные быстропроходящие нарушения зрения в виде мелькания ярких точек, «мушек», появление «тумана», «пелены» перед глазами или двоения.

Признаки хронической передозировки инсулина:

1. крайне тяжёлое лабильное течение сахарного диабета;
2. резкие колебания уровня гликемии в течение суток;
3. наличие постоянных явных или скрытых гипогликемий;
4. склонность к кетоацидозу;
5. повышенный аппетит;
6. отсутствие потери (или даже прибавка) массы тела при выраженных признаках декомпенсации болезни, высокой глюкозурии;
7. снижение физической и интеллектуальной трудоспособности;
8. улучшение (а не ухудшение) показателей углеводного обмена на фоне присоединившегося интеркуррентного заболевания;
9. ухудшение (а не улучшение) показателей углеводного обмена и самочувствия больного на фоне повышения дозы инсулина;
10. ацетонурия без высокой глюкозурии.

Диагностика синдрома хронической передозировки инсулина представляет значительные трудности. Это обусловлено тем, что характе́рные метаболические нарушения у больных сахарным диабетом, возникающие в результате и дефицита, и передозировки инсулина, абсолютно идентичны. Обычные методы обследования (определение уровня гликемии, глюкозурии, ацетонурии и диуреза) не позволяют дифференцировать состояния, обусловленные недостаточным или избыточным введением инсулина. Часто попытки подтвердить наличие низкого уровня гликемии при подозрении на гипогликемию оказываются неудачными потому, что клинические симптомы гипогликемии могут возникать при относительно высоких показателях гликемии, так как сам факт резкого падения уровня глюкозы в крови (даже если он не достигает гипогликемических значений), создаёт условия для голодания мозга и запускает механизм контррегуляции. В этой связи целесообразно у каждого больного с тяжёлым (особенно лабильным) течением болезни заподозрить синдром Сомоджи — активно выявлять симптомы «скрытых» или нераспознанных гипогликемий.

Низкий уровень гликемии у больных с хронической передозировкой инсулина удаётся выявить лишь при постоянном контроле или чисто случайно. Так, E. Bruck и M. MacGillivray (1975) зарегистрировали гипогликемию у 7 из 8 детей с клиническими признаками синдрома хронической передозировки инсулина лишь при исследовании гликемии каждые 30 мин. в течение 48 ч.

Дифференциальная диагностика

Феномен Сомоджи следует дифференцировать от феномена «*утренней зари*», который наблюдается не только у больных сахарным диабетом, но и у здоровых и выражается в рассветной гипергликемии, вызваной недостаточным базальным уровнем инсулина. Снижение базального уровня может быть обусловлено повышенной скоростью разрушения инсулина в печени в ранние утренние часы. Другая возможная причина дефицита инсулина — усиление секреции СТГ в это же время. В любом случае для устранения или предупреждения рассветной гипергликемии требуется дополнительное количество инсулина. В отличие от феномена Сомоджи утренней гипергликемии не предшествует гипогликемия.

Лечение

Наиболее благоприятные результаты лечения синдрома хронической передозировки инсулина получали при рационализации всех видов терапии — принципиально меняется характер диетотерапии: при необходимости снижается калорийность питания, инсулин вводят многократно (перед каждым приёмом пищи), большое внимание уделяется физическим нагрузкам. Именно такой комплексный подход к лечению больных позволяет получить положительные результаты.

1.14 Подбор рациональной терапии и контроль эффективности лечения сахарного диабета

Цель занятия: научить студентов методам современного лечения СД; сформировать навыки контроля адекватности терапии у больных с СД и навыки профилактики и диагностики поздних/хронических осложнений СД.

Задачи занятия: в результате изучения темы студент должен знать:

- современную классификацию сахароснижающих препаратов
- методы диагностики СД в поликлинических условиях;
- показания для госпитализации больных;
- основные принципы лечения СД.

Блок информации по теме – дополнительно см. Тема 1.1 (диагностика, контроль углеводного обмена)

Группы сахароснижающих препаратов и механизм их действия

Группы препаратов	Механизм действия
Препараты сульфонилмочевины (ПСМ)	• Стимуляция секреции инсулина
Глиниды (меглитиниды)	• Стимуляция секреции инсулина
Бигуаниды (метформин) (Мет)	• Снижение продукции глюкозы печенью • Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани
Тиазолидиндионы (глитазоны) (ТЗД)	• Снижение инсулинорезистентности мышечной и жировой ткани • Снижение продукции глюкозы печенью
Ингибиторы α-глюкозидаз	• Замедление всасывания углеводов в кишечнике
Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида–1 (арГПП-1)	• Глюкозозависимая стимуляция секреции инсулина • Глюкозозависимое снижение секреции глюкагона и уменьшение продукции глюкозы печенью • Замедление опорожнения желудка • Уменьшение потребления пищи • Снижение массы тела
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (глиптины) (иДПП-4)	• 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)	• Снижение реабсорбции глюкозы в почках • Снижение массы тела • Инсулиннезависимый механизм действия
Инсулины	• 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 пролонгиро-ванного действия	1,0–2,0 %	– 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 кардиопротектив-ный эффект (не доказан в комбинации с ПСМ) – низкая цена	– желудочно-кишечный дискомфорт – риск развития лактатацидоза (редко) – риск развития дефицита витамина B12 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, сопровождающих ся 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 рентгеноконтраст-ных процедур, больших оперативных вмешательств.

Тиазолидин-дионы – пиоглитазон – росиглита-зон	0,5–1,4 %	– снижение риска макрососудистых осложнений (пиоглитазон) – низкий риск гипогликемии – улучшение липидного спектра крови – потенциальный протективный эффект в отношениии β-клеток – снижают риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ	– прибавка массы тела - периферичес-кие отеки – увеличение риска переломов трубчатых костей у женщин – медленное начало действия – высокая цена	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.
Средства, стимулирующие секрецию инсулина (секретагоги)				
Препараты сульфонил-мочевины – гликлазид – гликлазид МВ – глимепирид – гликвидон – глипизид – глипизид ретард – глибенкла-мид	1,0–2,0 %	– быстрое достижение сахароснижающего эффекта – опосредованно снижают риск микрососудистых осложнений – нефро- и кардиопротекция (гликлазид МВ) – низкая цена	– риск гипогликемии – быстрое развитие резистентности – прибавка массы тела – нет однозначных данных по сердечно-сосудистой безопасности, особенно в комбинации с метформином	Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глимепирида и гликвидона) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.
Меглитиниды – репаглинид – натеглинид	0,5–1,5 %	– контроль постпрандиальной гипергликемии – быстрое начало действия – могут быть использованы у лиц с нерегулярным режимом питания	– риск гипогликемии (сравним с СМ) – прибавка массы тела – применение кратно количеству приемов пищи – высокая цена	Противопоказаны при почечной (кроме репаглинида) и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.

Средства с инкретиновой активностью				
Ингибиторы ДПП-4 – ситаглиптин – вилда-глиптин – сакса-глиптин – линаглиптин – алоглиптин – гозоглиптин – эвоглиптин	0,5–1,0 %	– низкий риск гипогликемий – не влияют на массу тела – доступны в фиксированных комбинациях с метформином – потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток	– потенциаль-ный риск панкреатитов (не подтвержден) – высокая цена	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.
Агонисты рецепторов ГПП-1 – эксенатид – эксенатид пролонгиро-ванного действия – лираглутид – ликсисена-тид – дулаглутид – семаглутид	0,8–1,8 %	– низкий риск гипо-гликемии – 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)	– желудочно-кишечный дискомфорт – формирова-ние антител (преимущест-венно на эксенатиде) – потенциаль-ный риск панкреатита (не подтвержден) – инъекцион-ная форма введения – высокая цена	Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности; кетоацидозе; беременности и лактации.

Средства, блокирующие всасывание глюкозы в кишечнике				
Ингибиторы альфа-глюкозидаз – акарбоза	0,5–0,8 %	– не влияют на массу тела – низкий риск гипо-гликемии – 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 – дапа-глифлозин – эмпа-глифлозин – кана-глифлозин – ипра-глифлозин – эрту-глифлозин#	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 ампутаций нижних 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.

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 СД1ТИПА

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

6.1.5. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

	Мет-формин	иДПП-4	ПСМ/ глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	арГПП -1	Базаль-ный инсулин[3]	Инсулин короткого действия[3]
Мет-формин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
ПСМ/гли-ниды	+	+		+	+	+	+	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

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

Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

Режим	Схема
Базис-болюсный режим	• 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	• 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	• Аналог ИУКД или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП*
Режим базал плюс	• 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	• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день, вводимые раздельно с арГПП-1 ± ПССП* • Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП*

индивидуальных целевых показателей гликемического контроля.
Рекомендуемыми местами п/к инъекций и инфузии являются:
а) 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.
б) 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

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	дли-тель-ность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро 100 ЕД/мл	• Хумалог • Инсулин лизпро • Ринлиз	через 5–15 мин	через 1–2 ч	4–5 ч
	Инсулин лизпро 200 ЕД/мл	• Хумалог 200			
	Инсулин аспарт	• НовоРапид			
	Инсулин глулизин	• Апидра			
Короткого действия	Инсулин растворимый человеческий генно- инженерный	• 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 продолжитель-ности действия*	Инсулин-изофан человеческийгенно-инженерный	• 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	• Лантус • Инсулин гларгин • Ринглар • Базаглар	через 1–2 ч	не вы-ражен	до 29 ч
	Инсулин гларгин 300 ЕД/мл	• Туджео			до 36 ч
	Инсулин детемир	• Левемир			до 24 ч
Сверхдлитель-ного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	• Тресиба	через 30–90 мин	отсут-ствует	более 42 ч
Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов*	Инсулин двухфазный человеческий генно- инженерный	• 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 раздельно		

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 HbA1c, 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)

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						

Вид инсулина	Международное непатентованно название
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия*	Инсулин лизпро двухфазный
	Инсулин аспарт двухфазный
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглудек + инсулин аспарт соотношении 70/3

* Перед введением следует тщат

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%.

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, аквааэробика 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.Целигликемического 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.

1.15 Диагностика когнитивных нарушений у больного сахарным диабетом.

Цель: изучить клинико-диагностические особенности ранних когнитивных расстройств у больных СД

Задачи: 1. Изучить особенности когнитивных расстройств у больных с СД 2. Оценить вклад в развитие когнитивных расстройств у больных СД различных факторов. 3. Изучить диагностические методы когнитивных расстройств

Блок информации по теме

Основные механизмы формирования поражения нейронов головного мозга при СД определяются гипергликемией, которая приводит к формированию оксидативного стресса, нарушению функции сосудов микроциркуляторного русла, развитию атеросклероза в магистральных сосудах головного мозга с развитием стеноза и окклюзий, ускорению нейродегенеративных процессов, которые определяют развитие диабетической энцефалопатии. В XXI веке американский ученый Майкл Браунли предложил достаточно стройную теорию биохимических и молекулярных основ возникновения поздних осложнений СД, которая связывает сосудистые и метаболические факторы и ставит на первое место гиперпродукцию одного из основных свободных радикалов – супероксида, в митохондриях. В этой связи среди механизмов развития диабетической энцефалопатии особняком находится церебральная атрофия. Нельзя исключить, что она обусловлена не только сосудистыми причинами, но и нейродегенерацией.

Снижение когнитивных функций у больных с СД по сравнению со здоровыми людьми впервые выявлено еще в 20-е годы прошлого века, когда W.Miles и H.Root показали нарушение нейропсихологических тестов у больных СД, но до сих пор вопрос о природе этих расстройств остается неясным. В настоящее время не вызывает сомнения, что инсулин принимает непосредственное участие в обеспечении метаболизма глюкозы в структурах центральной нервной системы. Рецепторы к инсулину широко представлены на мембранах нейронов головного мозга, причем самая высокая концентрация инсулиновых рецепторов локализуется в гиппокампе. Влияние углеводного обмена на мнестические процессы показано в исследовании, выявившем улучшение памяти после введения глюкозы, что, возможно, связано с тем, что инсулин-стимулированный транспорт глюкозы в нейроны увеличивает активность холинэргических синапсов в центральной нервной системе.

В экспериментальных работах на крысах со стрептозотоциновым СД показано нарушение нейропластичности в нейронах гиппокампа в результате нарушения глютаматной нейротрансмиссии из-за снижения плотности NMDA-рецепторов. У крыс с наследственным диабетом (BB-линия) выявлено, что когнитивные нарушения связаны с активацией апоптоза в нейронах гиппокампа и вторичны к недостаточности инсулина и инсулиноподобного фактора роста.

В отличие от гипергликемических состояний при гипогликемии тяжесть поражения мозга в острый период прямо зависит от длительности гипогликемии. Имеется отличие от поражений головного мозга, которые возникают при сосудистых нарушениях (ишемии) или нарушении поступления кислорода к мозгу (гипоксия). При гипогликемии поражение нейрональных церебральных структур развивается через отставленный период различной длительности (brain – damage – free period).

При более раннем начале СД1 (раньше 5 лет) когнитивные нарушения более выражены, чем у тех больных, которые заболели СД1 после 5-летнего возраста. Такая зависимость не прослеживается при СД2. Наличие когнитивного дефицита у больных СД1 зависит от перенесенных тяжелых гипогликемий. Изучение связи развития когнитивных нарушений с генетическими факторами позволяет думать, что при СД1 определенную роль играет наличие аллеля ε4 гена APOE.

Наличие когнитивных нарушений сопровождается изменениями функционального состояния структур головного мозга, выявляемыми при электрофизиологическом тестировании и нейровизуализации. Выявлено удлинение латенции стволовых слуховых и увеличение латентного времени корковых зрительных вызванных потенциалов, а также изменение параметров «когнитивного» позднего вызванного потенциала P300. При МРТ у больных СД с когнитивными нарушениями выявляются кортикальная и субкортикальная атрофия, лейкоареоз, а после эпизодов тяжелых гипогликемий характерна находка «молчащих» очагов в белом веществе головного мозга, причем существует обратная корреляция между когнитивными функциями и изменениями вещества головного мозга.

При СД1 выявлены нарушения преимущественно в следующих когнитивных сферах: общий интеллект, скорость информационных процессов, психомоторная активность, внимание (объем и длительность), когнитивная пластичность и зрительное восприятие. Сопоставление нарушения когнитивных функций при СД1 и СД2 показывает различие их нарушений: при СД1 в меньшей степени страдают функции обучения и оперативной памяти. Это может быть обусловлено отличиями в патогенезе двух типов СД (степень гипергликемии, уровень содержания инсулина, наличие и выраженность инсулинорезистентности) или тем, что исследования когнитивных функций при СД2 проводится в основном у больных пожилого возраста, что приводит к наслоению изменений когнитивных функций, связанных с возрастом больных.

Нарушение вербальной памяти – основная когнитивная категория, которая является измененной у больных СД по сравнению с людьми того же возраста, не имевших СД.

В 1996 г. проведено Ротердамское исследование, в котором приняли участие 6330 человек

в возрасте 55-99 лет, показавшее, что больные СД имеют в 1,3 раза больший риск развития деменции, а те из них, которые получали терапию инсулином, – в 3,2 раза.

Кроме гипергликемии (глюкозотоксичность) и обусловленных ею метаболических нарушений функции нейронов головного мозга (диабетические комы, активация полиолового пути утилизации глюкозы, оксидативный стресс), существуют и другие дополнительные факторы риска нарушения когнитивных функций у этих больных. К ним относятся артериальная гипертония, которая может наряду с СД вызывать микроангиопатию в головном мозге; нарушения жирового обмена в виде гиперлипидемии с ранним развитием атеросклероза мозговых сосудов; острые нарушения мозгового кровообращения.

В некоторых исследованиях предпринималась попытка исключить из обследования больных СД типа 2, имеющих дополнительные факторы риска, а также имевших в анамнезе гипогликемические или кетоацидотические комы. Показано, что у этой группы больных при длительности СД2 более 10 лет развиваются когнитивные нарушения, выраженность которых не связана с возрастом больных и имеет достоверную корреляцию с длительностью СД. В наибольшей степени по показателям шкалы MMSE (Mini Menthal State Examination – Краткая шкала психического статуса) у больных СД2 страдали серийный счет, построение фразы, функция чтения и памяти. Уровень депрессии и тревожности не влиял на выраженность когнитивных нарушений у этой группы больных СД2. СД является независимым фактором нарушения когнитивных функций и развития деменций.

Представление о важной роли гипергликемии в формировании когнитивных нарушений у больных СД требует обеспечения в первую очередь хорошего контроля уровня гликемии с достижением целевых цифр HbA1C. Тяжелые и частые гипогликемии могут оказать более пагубное влияние на когнитивные функции, чем незначительная гипергликемия. Лечение когнитивных нарушений необходимо начинать как можно раньше, не дожидаясь развития деменции, целесообразно параллельное с нормализацией углеводного обмена применение фармакологических препаратов, действующих на нейрохимические процессы в головном мозге.

Использование АХЭ-препаратов базируется на представлениях о роли холинергических влияний на процессы памяти и внимания. АХЭ-препараты вызывают ряд побочных эффектов, которые лимитируют их широкое применение. В последние годы пристальное внимание обращено на ипидакрин – препарат, близкий к группе аминопиридинов, который обладает отчетливым и достаточно своеобразным антихолинэстеразным эффектом: одновременное ингибирование ферментов ацетил- и бутирилхолинэстеразы, причем длительность ингибирования АХЭ в нервно-мышечном синапсе составляет в среднем 20 минут. Другим механизмом действия ипидакрина является блокирование калиевых каналов

нервной терминали. Это приводит к продлению фазы реполяризации и увеличению вхождения ионов Ca^{++} в пресинаптическую терминаль, что улучшает высвобождение медиаторов, в том числе ацетилхолина, и облегчает передачу возбуждения через синапсы многих типов. Ипидакрин в ходе экспериментальных исследований показал эффективность в виде повышения способности к обучению и улучшения памяти. Препарат используют для лечения нарушений когнитивных функций, в основе которых лежит недостаточность холинергических влияний. В рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования показана эффективность ипидакрина при лечении сенильной деменции альцгеймеровского типа и мультиинфарктной деменции. Показано достоверное улучшение когнитивных функций независимо от степени выраженности когнитивного дефекта, наиболее выраженная динамика отмечалась в сферах памяти, внимания, абстрактного мышления, конструктивных способностей и общей психической активности.

Экспериментальные данные о том, что гипергликемия сопровождается гибелью корковых нейронов, заставляют рассмотреть вопрос о возможности применения при когнитивных нарушениях у больных СД антагонистов NMDA-рецепторов, которые уменьшают нейротоксичность глютамата. Активизация глютаматной системы наблюдается как при нейродегенеративных, так и при сосудистых (ишемических) поражениях головного мозга, сочетание которых можно предполагать при наличии СД. Показано нейропротективное действие NMDA-блокаторов при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Вместе с тем, в настоящее время нет данных об эффективности NMDA-блокаторов при когнитивных нарушениях у больных СД, и эта группа препаратов обладает целым рядом нежелательных побочных эффектов.

Важная роль, которую играет в развитии когнитивных нарушений оксидативный стресс и связанная с ним патология микроциркуляторных сосудов головного мозга, делает оправданным применение у больных СД с нарушением когнитивных функций вазоактивных препаратов. Изучалось влияние на когнитивные функции у больных СД2 вазоактивного препарата Инстенон, которое показало улучшение ряда когнитивных функций и эмоционального состояния больных. Применение антиоксидантов использовалось в лечение поражений головного мозга при сахарном диабете и показало улучшение состояния у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне СД2, но улучшения когнитивной функции отмечено не было. Из препаратов этой группы наибольшего внимания заслуживает экстракт гинкго двулопастного, который улучшает реологические свойства крови и состояние сосудистой стенки, уменьшает проявления оксидативного стресса.

Известна способность дофаминергических препаратов улучшать когнитивные функции, что связано с формированием в пожилом возрасте дофаминергической недостаточности. Пирибедил способен уменьшать умеренные когнитивные нарушения.

В терапии когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста, а также в постинсультный период и после черепно-мозговых травм широко применяется пептидергический препарат Церебролизин. Он состоит из низкомолекулярных пептидов и аминокислот, а также содержит небольшие количества нейротрофических факторов. В этой связи он используется для лечения обширного круга ишемических, нейродегенеративных и других форм поражения головного мозга. Церебролизин оказывает неспецифическое полимодальное действие на метаболические процессы в нейрональных структурах головного мозга, уменьшая процессы апоптоза.

В эксперименте показано, что Церебролизин уменьшает отложение А-бета-амилоида во фронтальной коре у трансгенных мышей с экспрессией мутантного человеческого амилоидного белка и таким образом оказывает нейропротективный эффект. Церебролизин способен предохранять от гибели мотонейроны спинного мозга после отрыва спинальных корешков, что было продемонстрировано в эксперименте на крысах.

Возможность применения Церебролизина у больных СД специально не исследована, но он может быть рассмотрен как препарат для лечения когнитивных нарушений у этой группы пациентов, так как способен уменьшать у больных СД2 когнитивные нарушения, обусловленные сосудистым повреждением головного мозга (связанные с артериальной гипертензией, атеросклерозом мозговых сосудов, перенесенными нарушениями мозгового кровообращения). Возможно, что Церебролизин способен действовать на специфические механизмы поражения нейронов головного мозга, связанные с гипергликемией и гипогликемией. В эксперименте показано, что Церебролизин уменьшает оксидативный стресс, возникающий при гипогликемии в головном мозге, по такому показателю, как содержание промежуточных продуктов перекисного окисления липидов.

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 «дисциркуляторная энцефалопатия».

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 общеупотребительной 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.

1.16 Диагностика островково-клеточных заболеваний поджелудочной железы

Цель занятия: изучить клинику, современные способы и методы диагностики и лечения больных с различными опухолевыми заболеваниями поджелудочной железы.

Задачи: −закрепить знания об анатомии и топографии поджелудочной железы;
−ознакомиться с эпидемиологией опухолей поджелудочной железы;
−освоить классификацию опухолей поджелудочной железы;
−научиться распознавать симптомы опухолевого поражения поджелудочной железы;
−изучить способы и методы инструментальной диагностики новообразований поджелудочной железы; −изучить основные подходы к лечению пациентов с раком поджелудочной железы.

Блок информации по теме

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (островково-клеточные) являются достаточно редкими заболеваниями — частота выявления новых случаев от 0,4 до 1,5 на 100 000 жителей. Вместо более широкого термина ’’АПУДомы” в последнее время в клинической литературе из практических соображений стал более употребим термин "гастроэнтеропанкреатические эндокринные опухоли" (ГЭ- ПЭО). В результате многочисленных клинических и фундаментальных исследований в настоящее время описано

около 19 типов ГЭПЭО и более 40 продуктов их секреции. Большинству опухолей свойственна мультигормональная секреция, но развитие клиники эндокринного синдрома определяется преобладанием выработки какого-то одного гормона. Основными ГЭПЭО являются инсулинома, гастринома, глюкагонома, ВИПома, опухоли, обусловливающие развитие карциноидного синдрома, и гормонально-неактивные эндокринные опухоли. Под гормонально-неактивными ГЭПЭО подразумеваются опухоли, происходящие из эндокринных клеток, но лишенные способности секретировать тот или иной гормон. ГЭПЭО различаются не только по продукции того или иного гормона, но и по характеру опухолевого роста. За исключением инсулином, в основном речь идет о злокачественных опухолях, но по сравнению с другими карциномами спонтанный рост опухоли чаще бывает относительно медленным. Описаны случаи спонтанного течения процесса более 10 лет, а также бурный рост опухоли, приводящий к смерти за месяцы.

Диагностика и топическая диагностика

В диагностическом поиске при ГЭПЭО можно условно выделить 3 этапа: 1-й — клинический этап, 2-й — параклиническое подтверждение синдрома гиперсекреции гормона. Для злокачественных ГЭПЭО характерен повышенный уровень в плазме общей для всех гликопротеиновых гормонов ос-субъединицы, а также свободной р-субъединицы человеческого хорионического гонадотропина. Иммуногистохимически показано, что только злокачественные гастриномы могут экспрессировать мРНК АКТГ. Высокая иммунореактивность глюкагоноподобного пептида- 1 (GLP-1), характерная для ГЭПЭО, в основном свойственна опухолям, еще не давшим метастазов.

Классификация, симптоматика и симптоматическое лечение важнейших ГЭПЭО

Опухоль	**Ведущие симптомы**	**Локализация первичной опухоли**	**Секретируемый гормон**	**Злокачественность**	**Симптоматическая терапия**
Инсулинома	Гипогликемия натощак	Поджелудочная железа	Инсулин	<5%	Диазоксид Октреотид
Гастринома (синдром Золлингера-Эллисона)	Гиперсекреция НС1, рецидивирующие язвы, диарея	Поджелудочная железа, двенадцатиперстная кишка	Гастрин	>90%	Омепразол, H_2-блокаторы
ВИПома (синдром Вернера-Моррисона)	Водная диарея, гипокалиемия, гипо- или ахлоргидрия	Поджелудочная железа, симпатический ствол	ВИП ГисИзП	>75%	Октреотид
Глюкагонома	Некролитическая мигрирующая эритема, СД	Поджелудочная железа	Глюкагон	>50%	Октреотид

Карциноид	Приливы, диарея, абдоминалгии, бронхоконстрикция	Тонкая кишка	Серотонин, простагландины, тахикинины, гистамин	100%	Октреотид (антагонисты серотонина, фенотиазиновые производные)
Функционально неактивные опухоли	Отсутствуют	Поджелудочная железа, тонкая кишка	Отсутствует	>90%	Не требуется

Примечание. ВИП — вазоинтестинальный пептид, ГисИзП — гистидин-изолейциновый пептид.

Островково-клеточные опухоли поджелудочной железы могут быть частью синдрома множественных эндокринных неоплазий-1, куда, помимо этого, входят опухоли паращитовидных желез и аденогипофиза. У 65—80% больных с МЭН-1 имеются ГЭПЭО. При симптомах ГЭПЭО как больные, так и их родственники должны быть целенаправленно обследованы для исключения или подтверждения гиперпаратиреоза и поражения аденогипофиза. Карциноид двенадцатиперстной кишки может быть частью синдрома МЭН-3, включающего феохромоцитому и гиперпаратиреоз.

Топическая диагностика — 3-й этап диагностики ГЭПЭО, при которой выясняется не только локализация, но и характер, стадия и темпы прогрессирования опухолевого процесса. Методы топической диагностики ГЭПЭО можно сгруппировать следующим образом: УЗИ: а) стандартное; б) эндоскопическое; в) интраоперационное; допплерография: а) обычная; б) эндоскопическая; томография: а) компьютерная; б) магнитно-резонансная; эндоваскулярные методы: а) ангиография; б) исследование проб портальной венозной крови; сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов.

Информативность стандартного УЗИ считают ниже, чем других методов из-за недостаточной интенсивности внутреннего эхосигнала от опухоли. Эндоскопическое УЗИ наряду со сцинтиграфией соматостатиновых рецепторов стало наиболее перспективным методом. Как было показано, чувствительность эндоскопического УЗИ в диагностике эндокринных опухолей поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта составила 69 и 70% соответственно при специфичности метода 80%, что в данном исследовании оказалось выше, чем у других методов. Указаний на использование в топической диагностике ГЭПЭО допплерографии мало. Обычная цветная допплерография выявляет внутриопухолевое кровоснабжение примерно в 25% случаев, тогда как эндоскопическая модификация этого метода — в 100% у небольшой группы больных.

До последнего времени одними из самых ценных остаются эндоваскулярные методы. Так, в диагностике инсулином ангиография дает положительный результат в 60—90% случаев. Для смешанной группы больных (инсулиномы, глюкагономы, нефункционирующие опухоли) эта цифра составила 50%. Технические сложности, инвазивность исследования и возможные осложнения, связанные с ангиографией, а также сопоставимая с другими методами для ряда

опухолей диагностическая ценность заставила искать иные подходы. То же касается и исследования проб портальной венозной крови. После катетеризации портальной системы исследуют пробы крови, и если уровень гормона в пробе крови из отдельного региона превысит системный на 50%, то можно думать о соответствующей локализации опухоли.

Новым и весьма перспективным методом топической диагностики ГЭПЭО стала сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов. Эффективность использования аналога соматостатина длительного действия октреотида (сандостатин, SMS 201—995) показана для большинства ГЭПЭО, что, вероятно, связано с существованием у них соматостатиновых рецепторов. В основе метода лежит связывание соматостатиновых рецепторов ГЭПЭО со специфическими агонистами, в которые введена радиоактивная метка. Таким препаратом является lll-In-пентетреотид (111-In-pentetreotid; octre-oscan-111). Метод может оказаться незаменимым для локализации мелких ГЭПЭО (до 1 см), составляющих основную проблему топической диагностики. Сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов не должна противопоставляться другим методам, поскольку она не позволяет выявить опухолевую ткань, лишенную рецепторов. Возможности этого метода следующие: топическая диагностика первичных ГЭПЭО и их метастазов; послеоперационный контроль возникновения рецидива опухоли; дифференциальная диагностика эндокринных и неэндокринных опухолей, которые были выявлены другими методами.

Лечение

Лечение ГЭПЭО можно подразделить на хирургическое, антипролиферативное и симптоматическое. В большинстве случаев методом выбора является хирургическое вмешательство.

Хирургическое лечение

Оперативное вмешательство имеет смысл даже тогда, когда имеются свежие, особенно солитарные, медленно растущие метастазы. В случае гормонально-активной опухоли это часто приводит к значительному уменьшению симптоматики, связанной с гиперсекрецией гормона. Хирургическое вмешательство должно быть экономным и в случае опухолей поджелудочной железы заключаться в удалении только измененного участка. Простая энуклеация является операцией выбора. Когда выполнить ее нельзя, лучшей операцией следует считать дистальную резекцию или панкреатодуоденальную резекцию. Агрессивные хирургические подходы не всегда улучшают выживаемость. До сих пор не было показано, что лечение печеночных метастазов эмболизацией продлевает жизнь больных, а побочные эффекты вплоть до смерти больного от фульминантного некроза печени достаточно часты. Основными показаниями для применения эмболизации считаются изолированные, хорошо васкуляризованные метастазы.

Антипролиферативная терапия

Есть опухоли с очень быстрым, молниеносным ростом и с очень медленным ростом и даже без такового в течение ряда лет. Утверждение справедливо как для гормонально-активных, так и для неактивных опухолей. Антипролиферативная терапия не должна применяться во всех случаях метастатических ГЭПЭО. Перед ее началом необходимо убедиться в прогрессировании опухолевого процесса. Очень медленно растущие опухоли, а также опухоли, прекратившие на длительное время свой рост, делают антипролиферативную терапию не показанной. Таким пациентам в случае гормонально-активных опухолей показана симптоматическая терапия эндокринных синдромов. Антипролиферативную терапию рекомендуется начинать, если у больного имеются четкие признаки прогрессирования опухолевого процесса на протяжении 3—6 мес с момента установления диагноза, выявляемые описанными выше методами. К признакам прогрессирования относят увеличение объема опухоли, а также объема и числа метастазов более чем на 25%. Основными средствами антипролиферативной терапии на сегодняшний день являются октреотид (сандостатин), а-интерферон и химиотерапия. В процессе консервативного лечения большинства опухолей необходимо соблюдать этапность: 1-й этап — октреотид, 2-й этап — октреотид в сочетании с а-интерфероном, 3-й этап — химиотерапия.

Октреотид является длительно действующим аналогом соматостатина. Период полураспада октреотида составляет 100 мин, что в 30 раз больше, чем у естественного соматостатина. Впервые эффективность соматостатина была выявлена в отношении подавления секреции гормона роста при аденоме гипофиза. Впоследствии установили эффективность соматостатина и октреотида в подавлении симптоматики ГЭПЭО, и было показано, что препараты подавляют выброс практически всех гормонов, секретируемых опухолями. Последний феномен используется в симптоматической терапии ГЭПЭО. Соматостатин и октреотид обладают антипролиферативной активностью в отношении ряда солидных опухолей после их пересадки мышам. Механизм, лежащий в основе этого антипролиферативного эффекта, не выяснен. Предполагается, что соматостатин может подавлять секрецию необходимых для роста опухоли гормонов, аутокринных опухолевых факторов роста, влиять на пролиферативную активность путем стимуляции рецепторзависимой тирозинкиназы. На сегодняшний день открыто 5 подтипов соматостатиновых рецепторов (SSTR 1—5), которые гетерогенно экспрессированы в различных ГЭПЭО. В связи с этим было показано, что эффективность октреотида в какой-то степени связана с экспрессией SSTR-2.

При сомптоматическом лечении гормональноактивных метастатических ГЭПЭО октреотидом сообщалось о пациентах, у которых при длительной терапии удавалось добиться уменьшения размеров опухоли. Больший интерес представляют предварительные результаты проспективного многоцентрового исследования "Sandostatin-Studie" у 122 пациентов с метастатическими ГЭПЭО, которые получали по 200 мг октреотида 3 раза в день. В 4,4% случаев отмечен

частичный регресс опухоли, в 50% прекращение роста; у 45,6% рост продолжался. Частота благоприятных ответов на терапию октреотидом со временем уменьшалась с 54,4% на 3-м месяце до 38% на 12-м месяце лечения среди всех больных. По предварительной оценке октреотид оказался наиболее эффективным у пациентов с карциноидным синдромом в отношении как симптоматики, так и влияния на рост. Худшие результаты были в случаях гормонально-неактивных ГЭПЭО.

На сегодняшний день октреотид считается антипролиферативным препаратом 1-й ступени при всех метастатических ГЭПЭО, за исключением инсулиномы и ВИПомы, которые требуют раннего применения химиотерапии.

При отсутствии антипролиферативного эффекта октреотида рекомендуется дополнительно а-интерферон.

Интерферон, в первую очередь а и бета, прямо влияет на клеточное деление и экспрессию онкогенов, являясь иммуномодулятором. а-ИФ в дозе 5 000 000 ЕД 3 раза в неделю оказывает антипролиферативное влияние на ГЭПЭО. В отдельных случаях отмечалось значительное уменьшение опухоли. Одновременно и независимо от этого а-ИФ приводил к снижению секреции продуктов опухоли и к уменьшению симптоматики. Есть данные об эффективности сочетания октреотида и а-ИФ, когда монотерапия этими препаратами оказывалась недейственной. Побочное действие а-ИФ включает в себя гриппоподобные симптомы, изменение картины крови, увеличение активности печеночных ферментов; возможны депрессивные состояния.

Лишь при отсутствии антипролиферативного эффекта указанной комбинации необходимо ставить вопрос о химиотерапии (3-й этап).

В первую очередь вопрос о химиотерапии следует ставить в случае злокачественных инсулином и ВИПом, которые наиболее к ней чувствительны. Химиотерапию можно считать успешной лишь тогда, когда до ее начала был доказан интенсивный рост опухоли, а под ее влиянием опухоль перестала расти. Иногда за успех химиотерапии принимают только снижение содержания продуктов опухолевой секреции в крови или моче, а также возврат к норме других лабораторных показателей, например гликемии при инсулиноме.

Большинство публикаций, посвященных химиотерапии ГЭПЭО, обсуждают применение стрептозотоцина, 5-фторурацила, циклофосфамида, адриамицина и хлорозотоцина. Отмечена наибольшая чувствительность опухолей к комбинации стрептозотоцина и адриамицина. Кроме тошноты, рвоты, алопеции и угнетения кроветворной функции костного мозга, у пациентов при лечении адриамицином возможна сердечная недостаточность, при приеме стрептозотоцина и хлорозотоцина — почечная недостаточность.

На сегодняшний день для лечения быстрорастущих злокачественных ГЭПЭО рекомендуется

следующая схема: 1—5-й день — стрептозотоцин 500 мг/м^2 внутривенно; 1—5-й день — 5-фторурацил 400 мг/м^2 внутривенно; 1-й и 22-й день — адриамицин 50 мг/м^2 внутривенно. Указанный цикл повторяется каждые 6 нед. Максимальная доза адриамицина 500 мг/м^2. При повышении уровня креатинина или появлении протеинурии стрептозотоцин отменяется.

Предлагавшаяся комбинация 5-фторурацила и а-ИФ себя не оправдала.

Симптоматическое лечение

Инсулинома

Поскольку злокачественны менее 5% инсулином, длительная медикаментозная терапия требуется только тогда, когда имеется метастазирование инсулиномы или значительные сложности предоперационной топической диагностики. Эпизоды гипогликемии купируются приемом пищи или введением глюкозы. У части пациентов приступов гипогликемии можно избежать назначением диазоксида (прогликем, гиперстат) или октреотида. Диазоксид подавляет выброс инсулина из секреторных гранул как нормальных, так и опухолевых клеток. Этот эффект возможен только в тех случаях, когда инсулинома имеет типичные (тип 1) секреторные гранулы. При нетипичных гранулах или гранулах обоих типов диазоксид неэффективен. Диазоксид неэффективен также при инсулиномах, в которых мало депонирующих секреторных гранул (агранулярные опухоли) и секрет постоянно выделяется в кровяное русло. Эффективная доза диазоксида колеблется между 25 мг 2 раза в день и 200 мг 3 раза в день. Потребность в препарате не может рассматриваться как признак доброкачественности или злокачественности инсулином. Побочными эффектами являются анорексия, тошнота, гиперурикемия, задержка натрия и воды, угнетение кроветворения и миокардиодистрофия с нарушением ритма.

Предсказать эффективность октреотида при инсулиномах так же сложно, как и эффективность диазоксида. Эффективность октреотида, видимо, также связана с типичными секреторными гранулами. Подавление секреции инсулина октреотидом, вероятно, опосредовано через соматостатиновые рецепторы, которые имеют 50% инсулином. При терапии октреотидом следует иметь в виду, что теоретически его тормозящее действие может в большей степени проявиться в отношении контринсулярных гормонов, а не продуцирующим инсулин опухолью, что еще больше усилит склонность к развитию гипогликемий. Однако на практике до настоящего времени такого эффекта октреотида не отмечено.

Карциноидный синдром

Помимо серотонина, для развития симптоматики карциноидного синдрома имеют значение тахикинины, брадикинин, простагландины, гистамин. Поскольку октреотид наиболее эффективно подавляет диарею, при карциноидном синдроме обусловленную усиленной перистальтикой и секрецией жидкости тонкой кишкой, антагонисты серотонина (метисегрид, ципрогептадин) и другие ранее принятые средства отошли на второй план.

Устранить диарею октреотидом абсолютно у всех пациентов не удается, поскольку сам соматостатин, подавляя секрецию панкреатических ферментов, вызывает стеаторею и, таким образом, диарею. При тяжелой диарее необходимо дополнительно использовать препараты панкреатических ферментов.

Полностью избавить пациентов от приливов, которые у большинства обусловлены тахикининами и другими вазоактивными медиаторами, с помощью октреотида удается не всегда, хотя при терапии их частота и длительность снижаются. Улучшая функциональные легочные пробы, октреотид может оказаться необходимым для терапии и профилактики возникающего в рамках карциноидного синдрома бронхоспазма.

Гастринома

Для лечения возникающих при синдроме Золлингера — Эллисона рецидивирующих язв и диареи эффективны блокаторы протонной помпы и H_2-гистаминовых рецепторов. С введением в практику омепразола отпала необходимость в применявшейся ранее гастрэктомии. Для пациентов с синдромом Золлингера — Эллисона доза омепразола должна быть подобрана таким образом, чтобы перед очередным приемом препарата базальный уровень секреции составлял для пациентов с интактным желудком не более 10 ммоль/ч, а для пациентов с частично резецированным желудком — менее 5 ммоль/ч. Этого можно достичь одноразовым утренним приемом 40—80 мг омепразола. Реже приходится назначать препарат 2 раза в день.

Глюкагонома

Большинство глюкагоном остаются бессимптомными и обнаруживаются при обследовании больных с подозрением на синдром МЭН-1. Реже симптоматика представлена некролитической мигрирующей эритемой, гипергликемией, анемией, флеботромбозами, психическими нарушениями, диареей. При установлении диагноза глюкагонома в чаще уже дала метастазы. Препаратом выбора для подавления опухолевой секреции является октреотид.

ВИПома

Синдром панкреатической холеры (синдром Вернера — Моррисона; WDHA-синдром: водянистая диарея, гипогликемия, ахлоргидрия) характеризуется угрожающей жизни диареей, достигающей 10 л в день со всеми связанными с ней электролитными нарушениями. Развитие указанной симптоматики обусловлено гиперсекрецией ВИП (вазоактивный интестинальный пептид) и гистидин-изолейцинового пептида ГЭПЭО или ганглионейробластомой. Раньше уменьшения диареи в какой-то степени удавалось добиться карбонатом лития и индометацином. Значительно более эффективным средством оказался октреотид, который тормозит как опухолевую секрецию, так и непосредственно интестинальную секрецию воды и электролитов.

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ФОРМЫ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Протоковая аденокарцинома — абсолютно преобладающая опухоль. Другие микроскопические

формы – муцинозная некистозная аденокарцинома, перстневидно-клеточная аденокарцинома, железисто-плоскоклеточный рак, недифференцированный рак, смешанный протоково-эндокринный рак. Для протоковой аденокарциномы характерна крайняя биологически детерминированная агрессивность. Характерным для данной опухоли является выраженный инфильтрирующий рост. Микроскопически опухоль содержит клетки с протоковым иммунофенотипом, формирующим железистые структуры с фиброзом.

1.17 Диспансерное наблюдение за больным с синдромом поликистозных яичников

Цель занятия: изучить современные способы и методы диагностики, особенности клиники и лечения больных с СПКЯ.

Задачи: −закрепить знания об анатомии и топографии яичников;

−ознакомиться с эпидемиологией СПКЯ;

−освоить классификацию СПКЯ;

−научиться распознавать симптомы СПКЯ;

−изучить способы и методы инструментальной диагностики СПКЯ;

−изучить основные подходы к лечению пациентов с СПКЯ.

Блок информации по теме

Хроническая ановуляция у женщин с СПКЯ является фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, чему в значительной степени способствует наличие у многих женщин с СПКЯ избыточного веса. Наряду с репродуктивными нарушениями СПКЯ, особенно его классический фенотип, ассоциирован с инсулинорезистентностью, НТГ, СД, сердечно-сосудистыми заболеваниями.

СПКЯ — полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как наследственными факторами, так и факторами внешней среды. Ведущими признаками являются: гиперандрогения, менструальная и/или овуляторная дисфункция и поликистозная морфология яичников. МКБ-10 E28.2.

Диагностика СПКЯ основана на регистрации клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной, овуляторной функции, морфологии яичников с помощью ультрасонографии. Согласованные критерии ASRM/ESHRE (2003) расширяют круг пациенток, у которых можно диагностировать СПКЯ, так как предполагают наличие любых 2 из 3 признаков: олигоановуляции, гиперандрогенемии и/или гирсутизма, поликистозной морфологии яичников по УЗИ. Критерии AE-PCOS Society (2006) предусматривают обязательное наличие 2 из 2 признаков: гирсутизма и/или гиперандрогенемии; олигоановуляции и/или поликистозной морфологии.

Диагностика клинической гиперандрогении

.Эффективно: оценка гирсутизма по шкале Ферримана–Галлвея (Ф–Г).Распространённость гирсутизма при классическом СПКЯ достигает 75%. У представительниц европеоидной и негроидной рас патогномоничным является повышение значения суммы баллов по указанной шкале ≥ 8 баллов, хотя по некоторым данным о гирсутизме свидетельствует его повышение ≥ 6. NB! У представительниц Юго-Восточной Азии диагностически значимо повышение суммы баллов по шкале Ф-Г ≥ 3.

Рекомендуемый объём физикального обследования пациенток с СПКЯ включает оценку акне и алопеции, однако в качестве критериев диагностики СПКЯ акне и алопеция рассматриваются при сочетании с овуляторной дисфункцией или поликистозной морфологией яичников.

Лабораторная диагностика гиперандрогенемии.

Диагностическое значение при СПКЯ имеет повышение в сыворотке крови уровней общего тестостерона и свободного тестостерона, при этом наиболее информативным является повышение свободного тестостерона, ДЭАС и андростендион являются вспомогательными маркёрами биохимической гиперандрогении при СПКЯ. Наиболее эффективно: исследование концентраций общего тестостерона с помощью жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией (LC-MS), газовой хроматографии с масс-спектрометрией (GC-MS), а также РИА с экстракцией органическими растворителями с последующей хромотографией.

Недостаточно эффективны: методы определения общего тестостерона, основанные на иммуноферментном анализе; прямые методы определения уровня свободного тестостерона.NB! Наиболее полезным для диагностики гиперандрогенемии и последующего наблюдения пациентов является вычисление свободной фракции тестостерона на основании тестостерона, определённого с помощью высококачественных методов, и секс-стероид-связывающего глобулина.

Диагностика олигоановуляции. Критериями диагностики овуляторной дисфункции являются: нарушения менструального цикла (НМЦ): продолжительность цикла менее 21 дня или более 35 дней. При сохранном менструальном цикле необходимо измерение прогестерона в сыворотке крови на 20–24 дни цикла, и при снижении уровня прогестерона ниже 3–4 нг/мл цикл считается ановуляторным. О наличии хронической овуляторной дисфункции свидетельствует отсутствие овуляции в 2 циклах из 3.

Ультразвуковые критерии диагностики поликистозной морфологии яичников. В соответствии с согласованными критериями ASRM/ESHRE, принятыми в Роттердаме (2003), для диагностики поликистозных яичников при ультрасонографии необходимо наличие в яичнике 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2–9 мм, и/или увеличение овариального

объёма более 10 мл. NB! Увеличение овариального объёма считается более надёжным критерием диагностики СПКЯ, чем количество фолликулов.Предпочтительно использование трансвагинального доступа, при регулярных менструациях —в ранней фолликулярной фазе, а при олиго/аменорее —либо в любое время, либо на 3–5-й дни после менструации, индуцированной прогестероном. NB! Для диагностики поликистозныхяичников достаточно, если данным критериям отвечает хотя бы один яичник. При обнаружении доминантного фолликула (более 10 мм в диаметре) или жёлтого тела ультразвуковое исследование нужно повторить в следующем цикле. Данные критерии не следует применять у женщин, получающих комбинированные оральные контрацептивы. При наличии кист или асимметрии яичников требуется дополнительное обследование. NB! При трансвагинальном исследовании с использованием высокочастотных датчиков ≥8 МГц предлагается использовать критерии ультразвуковой диагностики ПКЯ Общества по гиперандрогениям и СПКЯ (AE-PCOS Society), которые предусматривают наличие 25 и более фолликулов диаметром от 2 до 10 мм в яичнике и/или объём яичника более 10 см3

Исключение заболеваний, имеющих сходные клинические проявления. Дифференциальная диагностика СПКЯ предполагает исключение заболеваний щитовидной железы, гиперпролактинемии и неклассической формы врождённой дисфункции коры надпочечников. Основным критерием диагностики неклассической формы врождённой дисфункции коры надпочечников (ВДКН) является повышение уровня 17-ОН-прогестерона. При «пограничных» значениях 17-ОН-прогестерона рекомендуется проведение стимуляционного теста с АКТГ.Безусловно значимым для диагностики ВДКН является повышение уровня 17-ОН-прогестерона (в первой фазе менструального цикла, до 8.00 утра) более 400 нг/дл или 13 нмоль/л.При наличии повышения базального уровня 17-ОН-прогестерона более 200 нг/дл (6 nmol/L) проводят АКТГ-стимуляционный тест с внутривенным введением 0,25 мг АКТГ; диагностически значимым является повышение уровня стимулированного 17-ОН-прогестерона более 1000 нг/дл или 33 нмоль/л. В ряде случаев для подтверждения диагноза могут быть применены генетическиеметоды исследования.

Ожирение. У пациенток с СПКЯ рекомендуется измерение роста и веса с вычислением ИМТ, для определения типа ожирения рекомендуется измерение окружности талии.

Диагностика нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентности. В качестве скрининга на НТГ и СД 2 у пациенток с СПКЯ рекомендовано проведение ПГТТ. В практической деятельности на первом этапе обследования рекомендуется исследовать уровень глюкозы натощак, а затем проводить ПГТТ. Если нет возможности проведения ПГТТ, для скрининга нарушений углеводного обмена у женщин с СПКЯ рекомендуется

определение гликозилированного гемоглобина.Повторное проведение ПГТТ рекомендуется каждые 3–5 лет или чаще, если имеется центральное ожирение, существенная прибавка веса и/или симптомы развития диабета.«Золотым стандартом» диагностики инсулинорезистентности (ИР) является эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест с внутривенным введением инсулина и одновременной инфузией глюкозы для поддержания стабильного уровня гликемии. Упрощённой моделью клэмп-теста является внутривенный глюкозотолерантный тест (ВГТТ), основанный на многократном определении гликемии и инсулина крови. Однако эти методы являются инвазивными, трудоёмкими и дорогостоящими, что не позволяет широко использовать их в клинических исследованиях. К методам непрямой оценки ИР относятся индексы HOMA и QUICKI, однако значения этих индексов существенно зависят от применяемого метода определения концентрации инсулина. В большинстве случаев исследование инсулина нецелесообразно. К клиническим маркёрам инсулинорезистентности у пациенток с СПКЯ относится негроидный акантоз (папиллярно-пигментная дистрофия кожи в виде локализованных участков бурой гиперпигментации в области кожных складок, которые гистологически характеризуются гиперкератозом и папилломатозом).

Лечение СПКЯ

Цели лечения: устранение проявлений андрогензависимой дермопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений СПКЯ. Индивидуальный план ведения пациентки составляется с учётом основных жалоб, репродуктивных установок, наличия риска сердечно-сосудистых заболеваний. Женщинам с СПКЯ, не заинтересованным в беременности, рекомендуются любые методы контрацепции с учётом критериев приемлемости. При применении КГК у большинства пациенток с СПКЯ польза превышает риски. КГК не оказывают негативного влияния на фертильность пациентки в будущем Методы лечения СПКЯ. Эффективно: монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК: КОК, пластырь, ринг) является первой линией терапии нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне.Эффективность КГК обусловлена подавлением секреции ЛГ, что приводит к снижению продукции овариальных андрогенов; эстрогенный компонент КГК способствует повышению уровней СССГ, что в свою очередь способствует снижению уровней свободно циркулирующего тестостерона; прогестин в составе КГК может осуществлять конкурентное взаимодействие с 5α-редуктазой на уровне рецепторов к андрогенам. Кроме того, КГК снижают продукцию надпочечниковых андрогенов, по-видимому, за счёт подавления продукции АКТГ. Если имеются противопоказания к использованию КГК или отмечается их непереносимость, в качестветерапии второй линии у

пациенток с СПКЯ и нерегулярными менструациями может быть рекомендован метформин.Для лечения гирсутизма рекомендуется использовать низкодозированные КГК, содержащие либо нейтральный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным действием. В случае умеренного гирсутизма рекомендуется монотерапия КГК; при неэффективности монотерапии или в случае умеренного и выраженного гирсутизма рекомендуется применять КГК в комбинации с антиандрогенами. Оценка эффективности лечения проводится не ранее чем через 6 месяцев.

Рекомендуется спиронолактон (50–100 мг в день), ципротерона ацетат (10–100 мг в день) в циклическом или непрерывном режиме. Финастерид не зарегистрирован в России для применения у женщин, флутамид не рекомендован для лечения гирсутизма в связи с гепатотоксичностью. Эффективно: в качестве дополнения к лекарственной терапии при гирсутизме рекомендуется применение косметических методов удаления волос. Оптимальным методом удаления волос при гирсутизме признана фотоэпиляция.Эффективность не доказана: метформин не рекомендован для лечения гирсутизма.При акне наряду с ГКГ эффективны системные антибиотики группы тетрациклинов, макролидов и изотретиноин. Системная антибактериальная терапия и изотретиноин назначаются дерматологом. Изотретиноин обладает выраженным тератогенным действием, поэтому при его применении необходима надёжная контрацепция. Методы коррекции метаболических нарушений и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективно: терапевтическая модификация образа жизни, включающая физические упражнения и диету, эффективна для снижения веса, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 и рекомендуется у пациенток с СПКЯ для лечения ожирения и избыточной массы тела. Снижение веса способствует нормализации менструальной функции и улучшению ряда метаболических показателей (преимущественно —углеводного обмена), однако ответ индивидуальный. Снижение веса при СПКЯ не оказывает существенного влияния на гирсутизм. Не рекомендуется применение метформина с целью лечения ожирения.

Лечение бесплодия при СПКЯ. Поскольку при СПКЯ высок риск ановуляторного бесплодия, у женщин, заинтересованных в беременности, рекомендуется оценивать менструальную и овуляторную функцию. Цель лечения — восстановление овуляторных менструальных циклов. При этом должны быть исключены другие причины бесплодия в паре (трубно-перитонеальный, мужской факторы). Основные принципы лечения бесплодия при СПКЯ определены в консенсусе, принятом группой экспертов в 2008 году в г. Тессалоники (Греция). Эффективно: рекомендуется использование кломифена цитрата (КЦ) в качестве терапии первой линии для лечения ановуляторного бесплодия при СПКЯ. Кломифен цитрат

назначается в среднем по 50–100 мг в день в течение 5 дней, начиная со 2–5-го дня спонтанного или индуцированного менструального цикла. Стартовая доза составляет, как правило, 50 мг в день, максимальная суточная доза —150 мг. Эффективность стимуляции овуляции достигает 70–80%, частота зачатия —22% на цикл. Лечение КЦ проводится в течение не более 6 овуляторных циклов.

Неэффективно: убедительных данных, свидетельствующих об эффективности метформина и его комбинации с кломифенцитратом в отношении живорождения по сравнению с монотерапией кломифенцитратом нет, поэтому рутинное использование метформина для индукции овуляции не рекомендуется.

Эффективно: в качестве второй линии терапии при неэффективности кломифенцитрата или отсутствии условий для его применения проводится стимуляция овуляции гонадотропинами или лапароскопия.При СПКЯ предпочтителен режим использования препарата ФСГ с постепенным увеличением дозировки гонадотропина (Step-up-режим). Стартовая доза препарата ФСГ составляет 37,5–50 МЕ в день, при отсутствии роста фолликулов через неделю стимуляции доза ФСГ увеличивается на 50%. При адекватном росте фолликулов дозировка ФСГ остаётся прежней. Step-down-режим предполагает использование высоких начальных доз ФСГ —100–150 МЕ в день с последующим снижением дозы, для использования данного протокола требуется больший клинический опыт. Продолжительность использования гонадотропинов не должна превышать 6 циклов. При проведении стимуляции гонадотропинами рекомендуется мониторировать овариальный ответ. Эффективность не доказана: комбинированное применение агонистов ГнРГ и гонадотропинов для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ не рекомендовано. Основные показания к лапароскопии у женщин с СПКЯ и бесплодием: резистентность к кломифенцитрату, высокий уровень ЛГ, прочие показания к лапароскопической операции у пациенток с СПКЯ (эндометриоз, трубно-перитонеальный фактор бесплодия), невозможность мониторинга при использовании гонадотропинов. Лапароскопический дриллинг не применяется с целью решения проблем, напрямую не связанных с бесплодием, а именно: для коррекции нерегулярного менструального цикла или гиперандрогении.

Эффективно: эффективность лапароскопического дриллинга и применения гонадотропинов сопоставимы. Монополярная электрокаутеризация и лазер применяются с одинаковой эффективностью. Для достижения эффекта при СПКЯ достаточно 4 пункций яичника, с большим их числом ассоциировано возрастание риска преждевременной овариальной недостаточности. У 50% пациенток после лапароскопии требуется индукция овуляции. Использование КЦ рекомендуется, если через 12 недель после лапароскопии овуляция отсутствует. После 6 месяцев применения кломифенцитрата возможно использование

гонадотропинов. Показания к применению ВРТ у женщин с СПКЯ и бесплодием: неэффективность стимуляции овуляции и лапароскопии; сопутствующая патология (трубно-перитонеальный фактор бесплодия, эндометриоз, мужской фактор), необходимость преимплантационной диагностики.

2. Тиреоидология

2.1 Дифференциальный диагноз заболеваний щитовидной железы с гиперфункцией

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать состояние гиперфункции ЩЖ; уметь проводить дифференциальную диагностику в рамках синдромов тиреотоксикоза; дифференцировано подходить к назначению лечения

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

Блок информации по теме
По происхождению тиреотоксикоза выделяют:
1.Заболевания ЩЖ:–Диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса)–Токсическая аденома (болезнь Пламмера)–Узловой и многоузловой токсический зоб–Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (тиреотоксическая фаза)–Подострый тиреоидит–Послеродовый тиреоидит–Лучевой тиреоидит–Рак щитовидной железы (РЩЖ) (высокодифференцированный)–Йод-индуцированный тиреотоксикоз–Семейный неаутоиммунный тиреотоксикоз
2.Заболевания других органов:–Struma ovarii (атипично расположенная гиперфункционирующая тиреоидная ткань)–Аденома гипофиза (ТТГ-продуцирующая)–Гипофизарная резистентность к тиреоидным

гормонам–Хорионэпителиома –опухоль, выделяющая хорионический гонадотропин, стимулирующий функцию щитовидной железы–Искусственный тиреотоксикоз

По патогенетическим признакам выделяют следующие формы тиреотоксикоза:–Тиреотоксикоз, обусловленный гиперпродукцией тиреоидных гормонов – развивается при болезни Грейвса, многоузловом токсическом зобе и некоторых других заболеваниях.

–Деструктивный тиреотоксикоз–развивается в результате разрушения фолликулов щитовидной железы и выхода тиреоидных гормонов в кровяное русло. Такой патогенетический вариант тиреотоксикоза развивается при подостром (тиреоидит Де Кервена), послеродовом, безболевом («молчащем») и цитокининдуцированном тиреоидитах.

–Медикаментозный (экзогенный) тиреотоксикоз развивается при передозировке препаратов тиреоидных гормонов.

По особенностям поглощения 131I выделяют:

1. С увеличением поглощения 131I:–Болезнь Грейвса–Многоузловой токсический зоб–ТТГ-секретирующая аденома гипофиза–Трофобластическая болезнь

2. Со снижением поглощения 131I: –Подострый тиреоидит–Аутоиммунный тиреоидит–Экзогенный приѐм тиреоидных гормонов–Амиодарон-индуцированный тиреоидит.

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 развиться 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 развиться дилятационная 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, коньюктивы, 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 ПТО 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 - 99mTc, 123I. 99mTc 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-индуциированным 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 терапиюнецелесообразно планировать у пациентов с выраженными осложнениями тиреотоксикоза (фибрилляция предсердий, остеопороз). Важным условием планирования длительной тиростатической 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 развѐрнутой гемограммы с подсчѐтом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печѐночного 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 радиойодтерапии 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 пероралъным 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 развиться во время операции на ЩЖ. Единственными противопоказаниями к лечению 131I являются беременность и грудное вскармливание. Гипотиреоз обычно развивается в течение 6-12 месяцев после введения 131I .

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 131I может быть назначена и без какой-либо подготовки.

Последующее наблюдение в течение первых 1-2 месяцев после терапии 131I 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 131I рекомендуется повторное лечение 131I. Если гипотиреоз развивается в ранние сроки после терапии 131I, 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 антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза или пламмерунга (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. Приѐм антитиреоидных 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 ≥0,1 мЕ/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 сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются антитиреоидные 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 антитиреоидные 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 (тирозола 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 приѐм 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, еѐ аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз антитиреоидных 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.

2.2 Дифференциальный диагноз заболеваний щитовидной железы с гипофункцией

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать

заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику в рамках синдрома гипотиреоза; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить синдром гипотиреоза

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения диагноза синдрома гипотиреоза

3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках гипотиреоза

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Гипотиреоз – дефицит тиреоидных гормонов. Диагноз устанавливают на основании клинической картины (типичное выражение лица, грубый голос и замедленная речь, сухая кожа) и сниженного уровня тиреоидных гормонов. Лечение включает устранение причины и введение тироксина.

Гипотиреоз встречается в любом возрасте, в том числе у пожилых лиц, у которых он слабо выражен и трудно распознается. Гипотиреоз может быть:

Первичным: обусловлен заболеванием щитовидной железы

Вторичным: обусловлен заболеванием гипоталамуса или гипофиза

Первичный гипотиреоз

Уровень ТТГ повышен. Самой частой причиной является аутоиммунное поражение ЩЖ. Обычно к первичному гипотиреозу приводит тиреоидит Хашимото (ХАИТ), часто ассоциирующийся с плотным зобом или – на поздних стадиях – с фиброзом щитовидной железы, сопровождающимся ее атрофией и снижением или полной потерей функции. Второй наиболее частой причиной является развитие посттерапевтического гипотиреоза, особенно после радиойодтерапии или хирургического лечения гипертиреоза. Гипотиреоз, развивающийся при передозировке пропилтиоурацила, тиамазола и йода, после отмены медикаментозного лечения обычно проходит.

Большинство больных, у которых зоб не связан с тиреоидитом Хашимото, находятся в эутиреоидном или гипертиреоидном состоянии, но при эндемическом зобе в результате йододефицита может иметь место и гипотиреоз. При йодном дефиците нарушается гомогенная структура щитовидной железы. В ответ на это выделяется ТТГ, который увеличивает размеры

щитовидной железы и её способность поглощать йод; в результате развивается зоб. В случае острого дефицита йода у пациента развиваются симптомы гипотиреоза.

При йодной недостаточности возникает врождённый гипотиреоидизм. Тяжелый йодный дефицит в отдельных регионах, приводя к врождённому гипотиреоидизму (ранее называемому эндемический кретинимзм), является основной причиной умственной отсталости.

Редко зобный гипотиреоз обусловлен врожденными дефектами ферментов синтеза тиреоидных гормонов.

Гипотиреоидизм встречается у пациентов, принимающих литий (тормозит секрецию тиреоидных гормонов). Гипотиреоз может наблюдаться у пациентов, принимающих амиодарон или другие йодсодержащие препараты, у пациентов, принимающих интерферон альфа, у пациентов, принимающих ингибиторы контрольных точек или некоторые противоопухолевые ингибиторы тирозинкиназы. Гипотиреоидизм может развиться вследствие лучевой терапии рака гортани или лимфомы Ходжкина. Стойкий гипотиреоз часто развивается после лучевой терапии, и функцию ЩЖ у таких больных необходимо оценивать каждые 6-12 месяцев.

Вторичный гипотиреоз

Вторичный гипотиреоз является следствием недостаточной продукции тиреотропин-рилизинг гормона (ТРГ) гипоталамусом или недостаточной продукции ТТГ-гипофизом. Иногда снижение секреции ТТГ, связанное с дефицитом ТРГ, называют третичным гипотиреозом.

Субклинический гипотиреоз

Диагностируют при повышенном уровне ТТГ в сыворотке у пациентов с минимальными симптомами гипотиреоза (или их полным отсутствием) и нормальным сывороточным уровнем свободного тироксина (Т4).

Субклиническая дисфункция ЩЖ встречается часто – у примерно 15% пожилых женщин и 10% пожилых мужчин – особенно при ХАИТ.

При уровне ТТГ в сыворотке > 10 мЕ/л велика вероятность развития явного гипотиреоза со снижением уровня свободного Т4 в течение следующих 10 лет. У таких пациентов также чаще развиваются гиперхолестеринемия и атеросклероз. Им следует назначать l-тироксин даже в отсутствие симптомов.

У пациентов с уровнями ТТГ между 4,5 и 10 мЕ/л и симптомами раннего гипотиреоза (утомляемость, депрессия) проводят пробную терапию l-тироксином.

Лечение l-тироксином показано беременным или планирующим беременность женщинам с субклиническим гипотиреозом для предотвращения неблагоприятных влияний гипотиреоза на течение беременности и плод. Пациенты должны ежегодно сдавать анализы крови на определение уровня ТТГ и свободного Т4 в сыворотке для оценки прогрессирования состояния в случае отсутствия лечения и с целью корректирования дозы L-тироксина.

Клинические проявления

Симптомы и признаки первичного гипотиреоза малозаметны. Могут быть затронуты различные системы органов.

Метаболические проявления: холодовая непереносимость, незначительный первичный набор веса (за счет задержки жидкости и снижения метаболизма), гипотермия

Неврологические проявления: забывчивость, парестезия кистей и стоп (вследствие синдрома запястного канала, вызванного отложением белковоподобного основного вещества в связках вокруг кистевых и голеностопных суставов); замедление фазы расслабления мышечного рефлекса. Психические проявления: изменения личности, депрессия, слабая мимика лица, деменция или выраженный психоз (микседематозное сумасшествие)

Дерматологические: отечность; микседема; редкие, жесткие и сухие волосы; грубая, сухая кожа с шелушением; каротинемия, особенно заметна на ладонях и подошвах (вызванная отложением каротина в высокожирных эпидермальных слоях); макроглоссия вследствие отложения белковоподобного основного вещества в языке

Офтальмологические проявления: периорбитальный отек вследствие инфильтрации мукополисахаридами гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфатами, висящие веки.

Желудочно-кишечные проявления: констипация.

Гинекологические проявления: меноррагия или вторичная аменорея

Сердечно-сосудистые проявления: замедленный сердечный ритм, увеличенное сердце (частично из-за дилатации, главным образом из-за экссудативного перикардита; экссудативный перикардит развивается медленно и редко вызывает гемодинамические нарушения)

Другое: плевральный/абдоминальный выпот (плевральный выпот развивается медленно и лишь в редких случаях вызывает респираторный дистресс-синдром или гемодинамические нарушения), грубый голос и замедленная речь

Микседема при гипотиреозе

Симптомы могут значительно отличаться у пациентов пожилого возраста.

Вторичный гипотиреоз встречается редко и обычно сопровождается нарушением функции других эндокринных желез, контролируемых гипоталамо-гипофизарной системой. У женщин с гипотиреозом на вторичный его характер указывает аменорея (а не меноррагия) в анамнезе.

Микседематозная кома

Обычно встречается у пациентов с длительным гипотиреозом. Характеризуется коматозным состоянием с резкой гипотермией (температура тела 24-32,2 °C), отсутствием рефлексов, судорогами, угнетением дыхания. Тяжелую гипотермию можно обнаружить только с помощью термометра с увеличенной шкалой низких температур. Диагноз (с учетом клиники, данных анамнеза и физикального обследования) необходимо устанавливать быстро, в отсутствие

немедленного лечения больной может умереть. К факторам, провоцирующим микседематозную кому, относятся инфекции, травмы, медикаментозные средства, угнетающие ЦНС и воздействие холода.

Диагностика

ТТГ

Свободный тироксин (Т4)

При первичном гипотиреозе отсутствует угнетение гипофиза по механизму обратной связи, и на фоне низкого содержания свободного Т4 в сыворотке уровень ТТГ всегда повышен. При вторичном гипотиреозе снижены уровни как свободного Т4, так и ТТГ (иногда уровень ТТГ остается нормальным, но в таких случаях снижена его биологическая активность).

У многих больных с первичным гипотиреозом содержание трийодтиронина (Т3) в сыворотке сохраняется нормальным, что связано, вероятно, с усиленной стимуляцией дефектной щитовидной железы тиреотропным гормоном, приводящей к преимущественному синтезу и секреции более активного гормона – Т3. Поэтому по уровню Т3 в сыворотке не всегда можно диагностировать гипотиреоз.

Скрининг производится путем измерения уровня ТТГ.

Лечение

l-тироксин; дозы подбирают с тем, чтобы поддерживать нормальный уровень ТТГ

Рекомендуется использовать L-тироксин перорально 1 раз в день в поддерживающих дозах в зависимости от возраста, индекса массы тела. Начальная доза у молодых или среднего возраста пациентов (здоровых во всех других отношениях) может составлять 100 мкг или 1,7 мкг/кг перорально 1 раз в день.

У пациентов с заболеванием сердца лечение начинают с меньших доз – с 25 мкг 1 раз в день. Терапию корректируют каждых 6 недель, пока не будет достигнута поддерживающая доза. Для беременных женщин иногда необходимо увеличение дозы. При одновременном использовании средств, снижающих всасывание Т4 или усиливающих его метаболический клиренс, может потребоваться увеличение дозы. Применять следует наименьшую дозу, обеспечивающую поддержание нормального уровня ТТГ (этот критерий нельзя использовать при вторичном гипотиреозе). При вторичном гипотиреозе назначают L-тироксин в таких дозах, которые поддерживают содержание свободного Т4 на нормальном уровне.

Лиотиронин (L-трийодтиронин) сам по себе для длительной заместительной терапии использовать не следует, поскольку он обладает малым периодом полураспада и его прием обусловливает подъемы уровня Т3 в сыворотке. Введение стандартных количеств заместителя (от 25 до 37,5 мкг 2 раза в день) приводит к быстрому возрастанию Т3 в сыворотке крови в течение 4 часов благодаря практически полному всасыванию; эти уровни возвращаются к

нормальным в течение 24 часов. Пациенты, принимающие лиотиронин, по меньшей мере несколько часов в сут находятся в состоянии медикаментозного гипертиреоза, что может увеличивать риск сердечных приступов.

Сходные изменения уровня Т3 в сыворотке происходят и при пероральном приеме смеси Т3 и Т4, хотя из-за меньшего количества Т3 пиковая концентрация Т3 в сыворотке ниже. При заместительной терапии синтетическими препаратами Т4 уровень Т3 в сыворотке изменяется иначе. Его увеличение происходит постепенно, и концентрация Т3 удерживается на нормальном уровне при использовании адекватных доз Т4. Препараты высушенной щитовидной железы животных содержат непостоянные количества Т3 и Т4 и не должны применяться, если только пациент уже не получает такие препараты и с их помощью поддерживает нормальный уровень ТТГ в сыворотке.

При вторичном гипотиреозе l-тироксин нельзя назначать, пока не будет доказана нормальная секреция кортизола (или не будет назначен кортизол), так как прием l-тироксина может спровоцировать адреналовый криз.

Микседематозная кома

При микседематозной коме используют следующие лечебные мероприятия:

- Введение Т4
- Кортикостероиды
- Все необходимые поддерживающие меры

Больного не следует согревать быстро, иначе могут развиться артериальная гипотония и аритмия.

Имеет место гипоксемия, и поэтому необходимо контролировать насыщение артериальной крови кислородом (PaO2). При нарушении дыхания требуется немедленная искусственная вентиляция легких. Необходимо быстро устранить провоцирующий фактор и тщательно контролировать жидкостный баланс, так как при гипотиреозе нарушена экскреция воды. Все лекарственные средства применять с осторожностью, при гипотиреозе они метаболизируются медленнее.

Важные положения в гериатрии

У пожилых людей терапия с применением L-тироксина начинается с малых доз, как правило, 25 мкг 1 раз в день. Для пациентов пожилого возраста иногда необходимо снижение поддерживающей дозы.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) – это хроническое органоспецифическое аутоиммунное заболевание ЩЖ, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией ее ткани и образованием антител к ткани ЩЖ (к тиреоглобулину и микросомальной фракции -тиреопероксидазе– ТПО) фолликулярного эпителия. Аутоиммунный тиреоидит впервые описан в 1912 г

японским хирургом Хашимото как лимфоматозныйзоб, поскольку для него характерна морфологически лимфоидная инфильтрация ткани ЩЖ. Выделяют две основные формы аутоиммунного тиреоидита (гипертрофическую –зоб Хашимото и атрофическую). Заболевание развивается постепенно, редко больные обращают внимание на увеличение ЩЖ, давление в области шеи, при больших размерах зоба могут возникать симптомы сдавления окружающих органов.

ДИАГНОСТИКА АИТ

1. Диагноз АИТ не может быть установлен только на основании данных пальпации щитовидной железы, а также обнаружения увеличения или уменьшения еѐ 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 ЩЖ для подтверждения диагноза АИТ не показана. Она проводится в рамках 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 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 железы 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 нецелесообразно.

6. Физиологические дозы йода (около 200 мкг/сутки) не способны индуцировать развитие гипотиреоза и не оказывают отрицательного влияния на функцию ЩЖ 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 ЩЖ.

2.3 Дифференциальный диагноз узловых образований в щитовидной железе

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику в рамках узловых образований ЩЖ; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие узловых образований ЩЖ

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения узловых образований ЩЖ

3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

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, ди-агностическая 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 – узлов нет (риск малигнизации отсутствует);*

□□*EU TIRADS 2 – риск малигнизации ≈ 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 медуллярный рак, подозрение на метастатическую карциному, подозрение на лимфому);

- VI категория – **злокачественная опухоль** (папиллярный рак, низкодифференцированный рак, медуллярный 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.

2.4 Диагностика заболеваний паращитовидных желез.

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику в рамках заболеваний паращитовидных желез; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить заболеванине паращитовидных желез

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения диагноза

3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках заболевания паращитовидных желез

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Ионы кальция играют важную роль в осуществлении множества физиологических функций:
−определяют нервно-мышечную возбудимость, влияя на проницаемость мембран для натрия;
−участвуют в регуляции тонуса симпатической и парасимпатической НС, в продукции и высвобождении гормонов, нейротрансмиттеров;
−стимулируют секреторные и инкреторные процессы пищеварительных и эндокринных желез;
−являются необходимым компонентом для сокращения в мышечных волокнах, поддержания сердечной деятельности и регуляции сосудистого тонуса;
−вместе с фосфором являются необходимыми для формирования и поддержания структуры костной ткани; −участвуют в регуляции процессов внутриклеточного метаболизма;
- обеспечивают стабильность клеточных мембран;
−служат для активации апоптоза и транскрипционного аппарата клеток (кофактор эндонуклеаз, участвующих в деградации ДНК при апоптозе);
−принимают участие в метаболических процессах (гликогенолиз, глюконеогенез, липолиз) в качестве «информационных» молекул для ферментативных реакций;
−являются важным фактором в каскадном механизме свертывания;
−играют важную роль в иммунологической активности (активация лимфоцитов, бластная трансформация в ответ на стимуляцию митогенами).

Первичный гиперпаратиреоз

ПГП —избыточное выделение паратгормона (ПТГ), вызванное дефектом клеток паращитовидных желез, нечувствительное или малочувствительное к супрессивному влиянию гиперкальциемии. Причины: единичная аденома, множественные аденомы или гипертрофия паращитовидных желез, рак паращитовидных желез. Редко наследственно обусловленный, в качестве составляющей МЭН1, МЭН2А или синдрома гиперпаратиреоза с опухолью верхней или нижней челюсти (HPT-JT), или вследствие мутации, инактивирующей ген, кодирующий кальций-чувствительный рецептор (CASR).

Повышенное выделение ПТГ способствует остеолизу и выходу кальция из костной ткани, увеличению всасывания кальция из кишечника, приводящее к гиперкальциемии, повышению кальциурии и фосфатурии.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Заболеваемость среди женщин в 2–3 раза выше. Пик заболеваемости — после 50 лет. Клиническая картина зависит от продолжительности повышенной секреции ПТГ и тяжести гиперкальциемии. В течение многих лет симптомы отсутствуют и гиперпаратиреоз обнаруживается случайно, при выявлении гиперкальциемии в биохимических

исследованиях, или развивается один симптом, либо неправильно диагностированное и неэффективно леченное заболевание (ревматоидный артрит, рецидивирующая язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, рецидивирующий панкреатит, рецидивирующая мочекаменная болезнь, нефрогенный несахарный диабет).
Субъективные симптомы: общая слабость, депрессия, костно-суставные боли или объективные симптомы осложнений хронической гиперкальциемии и симптомы со стороны почек (почечная колика, полиурия или симптомы хронической болезни почек). Объективные симптомы: костные обусловлены общим или местным истончением костей или очаговыми дефектами по типу фиброзно-кистозного остеита (боли в позвоночнике, суставах и трубчатых костях, патологические переломы ребер, позвонков или других костей, деформация позвоночника и трудности при ходьбе [«утиная» походка] — с процессом на настолько поздней стадии сталкиваются редко). В ряде случаев развиваются эпулисы (опухоль десны).
ДИАГНОСТИКА
1. Исследования крови: гиперкальциемия (иногда увеличена только концентрация ионизированного кальция), повышенный уровень ПТГ (либо около верхней границы нормы — что является аномалией при сопутствующей гиперкальциемии) и повышенная активность костного изофермента щелочной фосфатазы; значительно реже гипофосфатемия. Значение концентрации ПТГ полностью обретает свою диагностическую ценность только после полного восстановления дефицита витамина D. Концентрация общего кальция зависит от концентрации белков плазмы, преимущественно альбумина: повышение альбуминемии на каждые 10 г/л (выше 40 г/л) увеличивает концентрацию общего кальция на 0,2 ммоль/л, и наоборот — снижение альбуминемии на каждые 10 г/л (ниже 40 г/л) уменьшает кальциемию на 0,2 ммоль/л. В условиях нормального pH крови 40–50 % сывороточного кальция находится в ионизированном состоянии. Ацидоз повышает и алкалоз снижает концентрацию ионизированного кальция. Нарушение правил хранения образца крови (при температуре >4 °C или >2 ч) вызывают изменения уровня ионизированного кальция.
2. Исследования мочи: повышенная экскреция кальция (>5 ммоль/сут [200 мг/сут]) и фосфатов, низкий удельный вес мочи, микрогематурия (при почечнокаменной болезни), протеинурия (при интерстициальном нефрите).
3. ЭКГ: могут быть заметны признаки гиперкальциемии
4. Визуализирующие методы исследования: визуализация паращитовидных желез — УЗИ (позволяет обнаружить только значительно увеличенные паращитовидные железы), КТ, сцинтиграфия с применением МИБИ, меченного 99mTc (99mTc-сестамиби; выявляет 70–80 % аденом, позволяет локализовать эктопические аденомы, но интерпретация снимков

требует большого опыта; выполняется только у пациентов с подтвержденным гиперпаратиреозом), ПЭТ с применением метионина, меченного 11С. Рентгенограммы костей — на поздних стадиях ПГП — системная атрофия костей, поднадкостничная резорбция (наиболее выражена в фалангах пальцев рук), на очень поздних стадиях — костные кисты (в нижней челюсти, ребрах, длинных костях), остеолиз (пяточной, лобковой кости, дистальной части ключиц, компактной пластинки вокруг зубов), костей свода черепа [вид «соли с перцем»], истончение кортикального слоя длинных трубчатых костей, патологические переломы костей. Обзорное РГ исследование — мочекаменная болезнь, кальциевые отложения в поджелудочной железе, кальцификаты в мягких тканях.

5. Денситометрия костей: признаки остеопении или остеопороза.

6. Офтальмологическое обследование: возможны кальциевые отложения в роговице (лентовидная «линейная» кератопатия).

Диагностические критерии

Явный ПГП — клинические симптомы гиперкальциемического синдрома и костной деструкции, а также аномальные результаты биохимических исследований: гиперкальциемия с повышенной концентрацией ПТГ и гиперкальциурия, повышение активности костного изофермента щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Необходимо выполнить рентгенографические исследования костей, а также визуализирующие и функциональные исследования почек.

Бессимптомный ПГП — аномальные результаты биохимических исследований (как и при явном [манифестном] первичном гиперпаратиреозе, но без клинических симптомов, типичных для ПГП), которые, как правило, выявляют случайно. Бессимптомный ПГП может также протекать как нормокальциемия с повышением концентрации ПТГ (после исключения дефицита витамина D), или как гиперкальциемия с нормальной (не угнетённой) концентрацией ПТГ. Результат исследования минеральной плотности костной ткани [МПКТ] методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [DXA] может не соответствовать норме (чаще всего Т-критерий <–2,5). По истечении многих лет заболевания, бессимптомная форма первичного гиперпаратиреоза превращается в симптомную.

Диагностические трудности:

1) повышенная концентрация ПТГ в сыворотке и нормальная кальциемия – нормокальциемическая форма гиперпаратиреоза, проявляющаяся только повышением ПТГ → необходимо исключить дефицит витамина D, который может быть причиной повышения уровня ПТГ в сыворотке (заместительная терапия витамином D под контролем кальциемии

может привести к нормализации ПТГ); со временем в части случаев развивается гиперкальциемия и классический бессимптомный ПГП;

2) нормальный или незначительно повышенный уровень ПТГ и гиперкальциемия — повышенная концентрация кальция в сыворотке может у части больных с ПГП в некоторой степени угнетать выделение ПТГ, которое в таких случаях остается еще ниже верхней границы нормы или незначительно ее превышает;

3) «неопределяемый» ПТГ и гипофосфатемическая гиперкальциемия — гиперпаратиреоз обусловленный выделением измененной в результате мутации частицы ПТГ, которая является биологически активной, но её невозможно выявить при помощи антител, используемых для определения ПТГ.

Дифференциальная диагностика

В случаях бессимптомного ПГП следует не упустить из виду причины вторичного повышения концентрации ПТГ в сыворотке крови (вторичный гиперпаратиреоз), прежде всего дефицит 25-OH-D (снова определите уровень ПТГ уже после достижения N концентрации), снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м2, терапия диуретиками, бисфосфонатами, деносумабом или литием.

Заболевания, протекающие с гиперкальциемией, остеопения, остеопороз или остеомаляция, первичные опухоли костей и метастазы в кости, плазмоцитома, болезнь Педжета. Могут представлять трудности при дифференциальной диагностике: семейная гипокальциурическая гиперкальциемия (кальциурия <5 ммоль/сут); аденома паращитовидных желез у больного с опухолевой гиперкальциемией (повышенная концентрация ПТГ и ПТГ-подобного пептида [PTHrP]); опухолевая параэндокринопатия (секреция ПТГ и других факторов, приводящих к остеолизу, опухолями, несвязанными с паращитовидными железами).

ЛЕЧЕНИЕ

Оперативное лечение

Срочность показаний определяется тяжестью симптомов и уровнем кальция в сыворотке. Удаление аденомы или рака, а в случае гиперплазии паращитовидных желез — оставляют половину одной железы, а оставшиеся удаляются (субтотальная паратиреоидэктомия) или удаляют все паращитовидные железы (тотальная паратиреоидэктомия) с трансплантацией небольшого фрагмента одной из них в мышцы верхней конечности (оставшиеся железы замораживают и хранят, чтобы иметь возможность их имплантации в случае появления послеоперационного гипопаратиреоза). Эффективность паратиреоидэктомии оценивается на основе интраоперационного определения концентрации ПТГ в крови через 10–20 минут после удаления патологических изменений (если операция прошла успешно — концентрация оказывается на >50 % ниже исходной). Все чаще операции по поводу одиночной опухоли с

известным расположением проводятся при помощи минимально инвазивных методик паратиреоидэктомии в сочетании с интраоперационным определением концентрации ПТГ. Стандартная операция заключается в билатеральном поиске и оценке всех паращитовидных желез.

Показания:

1) явный ПГП — всегда необходимо стремиться к оперативному лечению;

2) в случае бессимптомного ПГП — гиперкальциемия (концентрация общего кальция в сыворотке, превышающая верхнюю границу нормы на ≥0,25 ммоль/л [1 мг/дл], или концентрация ионизированного кальция, превышающая верхнюю границу нормы на ≥0,125 ммоль/л [0,5 мг/дл]); СКФ <60 мл/мин/1,73 м2; Т-критерий при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии [DXA] <–2,5 (в любой из оцениваемых частей скелета) у женщин после менопаузы и у мужчин в возрасте >50 лет; возраст <50 лет.

После операции может возникнуть значительная гипокальциемия и гипофосфатемия (т. н. синдром голодных костей).

Оперативное лечение семейной гипокальциурической гиперкальциемии вызывает споры. Большинство специалистов считает, что паратиреоидэктомию выполнять не следует. У больных с ПГП при синдромах МЭН1 и МЭН2, а также при синдроме HPT-JT, при выборе лечения диагностическое значение имеют генетические исследования; лечебные действия должны быть направленными на достижение длительной нормокальциемии, на избежание длительной гипокальциемии, а также повторной операции.

Фармакологическое лечение

1. Лечение гиперкальциемии, в т. ч. гиперкальциемического криза.

2. Восполнение дефицита витамина D (целевая концентрация 25-OH-D ≥75 нмоль/л [30 нг/мл]). Заместительная терапия витамином D (у лиц с его дефицитом) ведет к снижению концентрации ПТГ в сыворотке крови без повышения кальциемии и кальциурии.

3. Кальцимиметики (повышающие чувствительность кальциевых рецепторов к внеклеточному кальцию), применяемые в случае противопоказаний к операции (подавляют выделение ПТГ, но отмена препарата приводит к рецидиву гиперкальциемии) – цинакальцет 30 мг 2 × в день, можно постепенно увеличивать каждые 2–4 нед. до 90 мг 2 × в день, максимальная доза 90 мг 4 × в день. Целью лечения является достижение нормокальциемии.

4. Бисфосфонаты — с целью торможения костной резорбции остеокластами; применяется также с целью снижения тяжести синдрома голодных костей после паратиреоидэктомии.

5. Нормализация гипокальциемии и гипофосфатемии после паратиреоидэктомии.

МОНИТОРИНГ

У больных с бессимптомным ПГП без показаний к оперативному лечению необходимо контролировать уровень кальция и креатинина в сыворотке каждые 12 месяцев и проводить денситометрическое исследование костей в 3 локализациях каждые 1−2 года. Параметры кальциево-фосфорного обмена и концентрацию ПТГ необходимо определять после подтверждения нормального уровня 25(OH)D.

Первичный гипопаратиреоз

Патологическое состояние, протекающее с гипокальцемией и гиперфосфатемией, вызванное снижением или отсутствием паратгормона (ПТГ), или выделением биологически неактивного ПТГ. Причины:

1) удаление паращитовидных желез во время тиреоидэктомии (≈80 % всех случаев гипопаратиреоза) или других хирургических вмешательств в области шеи;

2) разрушение паращитовидных желез в результате воспалительного процесса, облучения ЩЖ, отложения железа (гемохроматоз), меди (болезнь Вильсона-Коновалова) или амилоида (амилоидоз), травмы шеи, аутоиммунного процесса (аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа (APS-1) или 2 типа (APS-2);

3) врожденные пороки — отсутствие паращитовидных желез (синдром Ди Джорджи), врожденный гипопаратиреоз сцепленный с полом или аутосомным типом наследования;

4) митохондриальные заболевания — синдром Кернса-Сейра, синдром MELAS;

5) выделение ПТГ с измененной структурой, не связывающимся с рецептором;

6) нарушение секреции ПТГ вызванное гипомагниемией, дыхательным алкалозом или активирующей мутацией кальций-чувствительного рецептора.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Симптомы гипокальциемии — судорожные приступы (явная тетания), латентная тетания или приступы эквивалентные тетании. В результате хронической гипокальциемии могут возникать неврологические нарушения (хорея, паркинсонизм, спастическая параплегия), психические нарушения (депрессия, невроз, психозы), трофические изменения тканей эктодермального происхождения (слоистая катаракта, грубая и сухая кожа с повышенной склонностью к экземе и кандидозу, ломкие волосы и ресницы, поперечные бороздки на ногтях, лейконихия, расслоение ногтей, кольцевые или точечные дефекты зубной эмали). Хронический гипопаратиреоз может длительное время протекать бессимптомно.

ДИАГНОСТИКА

1. Анализ крови: гипокальциемия, гиперфосфатемия и низкий или неопределяемый уровень ПТГ, снижение концентрации 1,25(OH)2D3.

2. Анализ мочи: повышение экскреции фосфатов и цАМФ с мочой в ответ на введение пациенту экзогенного ПТГ (проба Элсворта-Ховарда).

3. ЭКГ: признаки гипокальциемии.
4. Визуализирующие методы исследования: возможно выявление кальцификатов в базальных ганглиях головного мозга и других мягких тканях, а также повышение костной плотности (остеосклероз).
5. Исследование нервной проводимости и электромиография: снижение порога возбудимости и хронаксии нервов, а также возникновение спонтанных двухфазных высокочастотных потенциалов в скелетных мышцах.
Диагноз основывается на результатах биохимических исследований (гипокальциемия и гиперфосфатемия с низкой или неопределяемой концентрацией ПТГ), которые могут сопровождаться симптомами тетании или приступами, эквивалентными тетании, а также трофическими изменениями тканей эктодермального происхождения.
Дифференциальная диагностика
Другие причины гипокальциемии, псевдогипопаратиреоз.
ЛЕЧЕНИЕ
Этиотропное лечение чаще невозможно и действия заключаются в коррекции гипокальциемии и гиперфосфатемии

2.5 Диагностика заболеваний с гипо- и гиперкальциемией.

Цель занятия: научиться диагностироватьз аболевания паращитовидных желез, дифференцированно назначать диетотерапию и медикаментозное лечение.

Задачи занятия: 1. Узнать: −гормональную регуляцию фосфорно-кальциевого обмена; −определение гипо- и гиперпаратиреоза; −этиопатогенез заболеваний, протекающих с нарушением гормонообразующей функции паращитовидных желез; −особенности клинической картины заболеваний паращитовидных желез; −диагностику и дифференциальный диагноз гипо- и гиперпаратиреоза, гипо- и гиперкальциемии. 2. Овладеть навыками: −выявления больных с заболеваниями паращитовидных желез; −обследования больных с заболеваниями паращитовидных желез (научиться определять симптомы Хвостека, Труссо, Вейса, Люста); −интерпретации результатов обследования. 3. Научиться: −собирать анамнез; −составлять план обследования; −проводить клиническое обследование пациента; −составлять алгоритм диагностики; −проводить дифференциальную диагностику и обосновывать диагноз; −определять метод лечения (диетотерапия, медикаментознаятерапия, хирургическое лечение)

Блок информации по теме

Гипокальциемия

Снижение концентрации кальция в плазме <2,25 ммоль/л (<9 мг/дл).

Причины:

1) недостаточное поступление кальция с пищей;

2) нарушение всасывания кальция из пищеварительного тракта — синдром нарушенного всасывания и усвоения (мальабсорбции и мальнутриции), дефицит витамина D;

3) чрезмерное накопление кальция в мягких тканях и костях — острый панкреатит, синдром «голодных костей» после резекции паращитовидных желез, гиперфосфатемия, бисфосфонаты, отравление фторидами, фоскарнет;

4) чрезмерная потеря кальция с мочой — использование петлевых диуретиков, дефицит или резистентность к ПТГ, канальцевый ацидоз;

5) абсолютный или относительный дефицит витамина D — нарушенное 25-гидроксилирование витамина D у больных с паренхиматозным заболеванием печени, нарушенное 1α-гидроксилирование 25(OH)D3 у больных с острой или хронической почечной недостаточностью, недостаточное всасывание витамина D из пищеварительного тракта (целиакия, механическая желтуха, дефицит ферментов поджелудочной железы), усиленная инактивация витамина D у больных, принимающих некоторые противоэпилептические препараты (производные гидантоина и барбитуровой кислоты), гиперфосфатемия и синдром распада опухоли;

6) дефицит ПТГ — гипопаратиреоз;

7) резистентность тканей к ПТГ — псевдогипопаратиреоз.

Псевдогипокальциемия — ложно низкая концентрация кальция в плазме обусловлена наличием в крови радиологического контраста, содержащего гадолиний.

Клинические симптомы являются результатом дефицита ионизированного (биологически активного) кальция и прежде всего — следствием дисфункции нервной и нервно-мышечной систем. Гипокальциемия проявляется тетанией или её эквивалентами. Для приступа тетании характерно онемение и симметричные тонические сокращения мышц рук («рука акушера»), далее — предплечий и плеч, в свою очередь, лица (спазм век, «губы карпа»), грудной клетки и нижних конечностей (эквиноварусная деформация), с сохранением сознания. Скрытую тетанию выявляют: симптом Хвостека (сокращение мышц лица после удара молоточком по лицевому нерву ≈2 см кпереди от мочки уха, чуть ниже скуловой дуги), симптом Труссо («рука акушера» после компрессии плеча в течение 3 мин манжеткой сфигмоманометра, накаченного на 20 мм рт. ст. выше систолического давления), а также возможность вызвать приступ тетании с помощью гипервентиляции. Эквиваленты тетании: спазм век,

светобоязнь, диплопия, спазм мышц гортани, бронхоспазм (приступ астмы), спазм коронарных артерий (стенокардия), брюшных (боль живота), периферических (псевдосиндром Рейно) или мозговых (приступ мигрени, временная потеря сознания). На ЭКГ может быть виден удлиненный QT (в результате удлинения ST). Хроническая гипокальциемия часто протекает бессимптомно, если концентрация ионизированного кальция в норме или практически в норме.

ДИАГНОСТИКА

На основании концентрации кальция в плазме <2,25 ммоль/л (<9 мг/дл). Низкая концентрация ионизированного кальция подтверждает дефицит биологически активной формы.

Исследования, выполненные с целью определения причины гипокальциемии: концентрация креатинина, фосфатов, магния, калия, щелочной фосфатазы, ПТГ и витамина D в плазме; суточная экскреция кальция с мочой; визуализирующие методы исследования (поиск отклонений в костной системе или лимфатических узлах, опухолей).

ЛЕЧЕНИЕ

1. Прежде всего, следует лечить основное заболевание.

2. Симптоматическая гипокальциемия (тетания) → введите внутривенно 1000–2000 мг в 5 % растворе глюкозы или 0,9 % растворе натрия хлорида за 10–20 мин (10–20 мл 10 % раствора) глюконата кальция или хлорид кальция; повторяйте инъекции в случае возобновления симптомов. Коррекция гипокальциемии может быть продолжена постоянной в/в инфузией калькия глюконата — для этого 5,5 г глюконата кальция (55 мл 10 % раствора глюконата кальция; эквивалент 500 мг элементаля кальция) разводится в 500 мл 5 % водного раствора глюкозы или 0,9 % натрия хлорида. Приготовленный следующим образом раствор содержит 1 мг элементаля кальция в 1 мл раствора. Изначальная скорость инфузии 0,5 мл/кг м. т. Мониторируйте уровень ионизированного кальция каждые 4–6 ч (у людей с гипоальбуминемией определяйте ионизированный кальций). Одновременно начните пероральное лечение кальцием и витамином D. Устойчивая симптоматическая гипокальциемия может быть результатом гипомагниемии.

3. Хроническая гипокальциемия, причина которой не может быть устранена → кальций 1000–3000 мг/сут. п/о в виде карбоната кальция или ацетат кальция, а также витамин D, обычно в форме активных метаболитов — альфакальцидол или кальцитриол, 0,5–2 мкг/сут. Периодически контролируйте кальциемию или кальциурию (гиперкальциурия является первым симптомом слишком интенсивного лечения).

4. Гипокальциемия, обусловленная чрезмерной потерей кальция с мочой → тиазидные диуретики, гидрохлортиазид перорально 25–50 мг/сут. как вспомогательная терапия (снижающая кальциурию).

Гиперкальциемия

Повышение концентрации кальция в плазме >2,75 ммоль/л (>11 мг/дл).

Причины:

1) гиперкальциемия с высокой концентрацией ПТГ (ПТГ-зависимая) — первичный гиперпаратиреоз (спорадический, индуцированный солями лития), синдром МЭН1, МЭН2А, МЭН4, мутации, инактивирующие кальциевые рецепторы (семейная гипокальциурическая гиперкальциемия, злокачественная гиперкальциемия новорожденных с гиперсекрецией ПТГ), антитела, связывающие кальциевые рецепторы, секреция ПТГ опухолями;

2) гиперкальциемия с низкой концентрацией ПТГ (ПТГ-независимая) — опухоли (усиленная экскреция ПТГрП [PTHrP] и других веществ), гипертиреоз (усиленный остеолиз), отравление витамином D или его метаболитами, синтез 1,25(OH)2D3 гранулемами (саркоидоз) или лимфомами, отравление витамином А (усиленный остеолиз), молочно-щелочной синдром, длительная иммобилизация (мобилизация кальция из костей), тиазидные диуретики, теофиллин (снижение экскреции кальция с мочой), синдром Вильямса;

3) гиперкальциемия с нормальной концентрацией ПТГ — синдром Янсена (мутация, активирующая рецепторы ПТГ-ПТГрП).

Наиболее частыми причинами гиперкальциемии (90 %) являются гиперпаратиреоз и опухоли.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Легкая гиперкальциемия (<3,0 ммоль/л) может протекать бессимптомно. При средней и тяжелой или быстро нарастающей гиперкальциемии появляются симптомы гиперкальциемического синдрома: нарушения функции почек (полиурия, гиперкальциурия, нефрокальциноз и нефролитиаз), пищеварительного тракта (отсутствие аппетита, тошнота, рвота, запор, язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки, панкреатит, холедохолитиаз), сердечно-сосудистые (артериальная гипертензия, тахикардия, аритмии, гиперчувствительность к сердечным гликозидам), нервно-мышечные симптомы (ослабление мышечной силы, ослабление сухожильных рефлексов, транзиторный паралич мышц лица), мозговые симптомы (головная боль, депрессия, дезориентация, сонливость, кома), обезвоживание. Гиперкальциемический криз: нарушение сознания, тошнота, рвота, боли в животе, аритмии, полиурия и обезвоживание сопутствующие тяжелой гиперкальциемии (обычно >3,75 ммоль/л).

Гиперкальциемия может быть причиной удлинения интервала PQ и укорочения интервала QT на ЭКГ.

ДИАГНОСТИКА

На основании концентрации кальция в плазме >2,75 ммоль/л (>11 мг/дл). У людей с гипо- и гиперальбуминемией скорректируйте кальциемию.
SCa + 0,8 × (4 – Sальбумин)
SCa — концентрация общего кальция в сыворотке (мг/дл), Sальбумин — концентрация альбумина в сыворотке (г/дл).
Концентрация ионизированного кальция является лучшим показателем тяжести гиперкальциемии. У всех больных следует измерить в плазме концентрацию креатинина, хлоридов, фосфатов, магния, калия, ПТГ и ТТГ, активность ЩФ и выполнить анализ КЩС и газов крови. Причиной гиперкальциемии с нормальной или повышенной концентрацией ПТГ в большинстве случаев является гиперпаратиреоз. Если концентрация ПТГ низкая → искать опухолевую причину, если имеющиеся данные не указывают на другую причину гиперкальциемии ПТГ-независимой. Новообразования, наиболее часто диагностируемые как причина гиперкальциемии: рак молочной железы, рак легкого, рак почки, миеломная болезнь, лимфомы и лейкемии. В случае подозрения экзо- и эндогенного избытка витамина D следует определить концентрацию его метаболитов в крови. Существует возможность определения концентрации ПТГрП.
ЛЕЧЕНИЕ

1. Прежде всего, лечите основное заболевание.

2. Уменьшите количество кальция в организме с помощью:

1) увеличения экскреции кальция почками — обильная гидратация больного (до ≈5 л 0,9 % NaCl) и одновременно назначьте фуросемид в/в 20–40 мг после предварительной оценки функции почек, внимательно мониторируйте диурез.

2) снижения абсорбции кальция из кости — можете использовать кальцитонин в/в 100 МЕ 2–4 × в день, памидронат в/в 60–90 мг в 200 мл 0,9 % NaCl в течение 2 ч или золедроновую кислоту в/в 4 мг в 50 мл 0,9 % NaCl в течение 15 мин, при раковой гиперкальциемии стойкой к лечению бисфосфонатом, деносумаб 120 мг п/к каждые 7 дней в течение 3 нед., в дальнейшем — каждые 4 нед.

3) ингибирования всасывания кальция из пищеварительного тракта — назначьте гидрокортизон 100 мг в/в каждые 6 ч.

3. У больных с почечной недостаточностью и симптоматической гиперкальциемией может быть необходима элиминация кальция с помощью диализа.

2.6 Клинический разбор больных с деструктивными формами тиреоидитов

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать

заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить тиреоидит

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения тиреоидита

3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках различных вариантов тиреоидитов

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

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 (тонзилиты, 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 термоаблация). 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, ECHO-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 Т3 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.

 Амиодарон оказывает самостоятельный токсический эффект, усиливаемый содержанием йода в молекуле, при этом его активный метаболит дизэтиламиодарон 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 амиодарона 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 амиодароном тиреопатий.

Амиодарон-индуцированный гипотиреоз

 Амиодарон-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 амиодароном (как правило в течение 2-4 мес), или же персистировать. При этом длительно сохраняющийся после отмены амиодарона гипотиреоз, почти всегда обусловлен формированием хронического аутоимунного тиреоидита. Обращает внимание, что четкая связь между суточной или кумулятивной дозой амиодарона и риском развития амиодарон-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 аутоимунного компонента в патогенез состояния. Данные большинства исследований говорят о том, что появление не выявлявшихся ранее антител к ЩЖ после назначения амиодарона** 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.

Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз

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

 Амиодарон-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 амиодарона**.

 Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз II типа возникает у лиц без предшествующих или сопутствующих заболеваний ЩЖ и связан с развитием деструктивных процессов вследствие действия самого амиодарона, 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 амиодарона.

 Тиреотоксикоз смешанного типа, сочетающий черты амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза 1 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 амиодарон-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 Е2 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 безболевом 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 распространятся 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:
- Тиреодит Де Кервена (гранулематозный тиреоидит, гигантоклеточный тиреоидит);
- Подострый лимфоцитарный тиреодит (спорадический, синонимы: безболевой, «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) Амиодарон- индуцированные тиреоидиты:
 амиодарон-индуцированный гипотиреоз: субклинический/манифестный, транзиторный/постоянный;
 амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз:
 тип I (йодиндуциорованный);
 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 (безболевой, «немой»);
- послеродовой тиреоидит;
- амиодарон-индуцированный тиреоидит 2-го типа; - цитокининдуцированный тиреоидит;
- литий – ассоциированный тиреоидит;
- тиреоидит вследствие применения рентгеноконтрастных йодсодежащих 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 *б*олезнь 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 99mTc-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 сцинтиграммах 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 **цитокининдуцированных тиреоидитов** весьма вариабельна и зависит от функционального статуса ЩЖ. В 50-70% случаев встречается цитокининдуцированный 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 цитокининдуцированных 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 цитокининдцированных 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 параканкрозным 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 дифференциировать 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-лактамные 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 гипотиреоидной 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 (тяжёлое 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 тиреоглобулинуи микросомальнойфракции -тиреопероксидазе–ТПО) фолликулярного эпителия. Аутоиммунный тиреоидитвпервые 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 Хашимотои 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.

2.7 Клинический разбор больных с объемными образованиями щитовидной железы

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику в рамках узловых образований ЩЖ; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие узловых образований ЩЖ

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения узловых образований ЩЖ

3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме – см. Тема 2.3

2.8 Клинический разбор больных с субклиническим гипотиреозом

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить диффдиагностику в рамках синдрома гипотиреоза; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить синдром гипотиреоза

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения диагноза синдрома гипотиреоза

3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках гипотиреоза

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме – см. Тема 2.2

2.9 Клинический разбор больных с подострым тиреоидитом

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:
1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить тиреоидит
2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения тиреоидита
3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках различных вариантов тиреоидитов
4 Уметь сформулировать клинический диагноз
5 Уметь назначить адекватную терапию
6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме – см. Тема 2.6

2.10 Клинический разбор больных с эндокринной офтальмопатией

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:
1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить эндокринную офтальмопатия
2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения эндокринной офтальмопатии
3 Уметь провести дифференциальный диагноз в рамках различных вариантов офтальмопатий
4 Уметь сформулировать клинический диагноз
5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Лечение тиреоидной офтальмопатии

Устойчивый эффект невозможен без действенного лечения гипертиреоза. Само достижение ремиссии может привести к значительному уменьшению либо ремиссии офтальмопатии на протяжении 2–3 мес. Противовоспалительную терапию ГКС следует начинать своевременно, в фазе активного воспаления. Показанием к ее началу может быть быстрое нарастание симптомов офтальмопатии. Алгоритм действий зависит от выраженности офтальмопатии:

1) с угрозой потери зрения → немедленно начинайте в/в терапию ГКС, рассмотрите возможность оперативного лечения (декомпрессия орбит);

2) тяжелая либо средней тяжести → начинайте иммуносупрессивную терапию ГКС (если процесс активный — CAS ≥3/7), либо рассмотрите возможность оперативного лечения (если процесс не активный);

3) легкая — симптомы заболевания существенно не влияют на повседневную жизнь и не дают оснований ни для иммуносупрессивного, ни для оперативного лечения; назначайте терапию, облегчающую симптомы.

Кортикостероидотерапия

ГКС являются препаратами первого выбора при офтальмопатии тяжелой либо средней степени тяжести, после тщательной оценки и подтверждения активной фазы заболевания. ГКС назначают в/в — пульс-терапия метилпреднизолоном в общей дозе 4,5–8,0 г, напр. 1 г каждую неделю на протяжении 6 нед., или 0,5 г 2 × в нед. на протяжении 1–4 нед., а позже 0,25–0,5 г/нед. до 8–12 нед.); реже п/о (эффективность ниже, а риск побочных последствий выше) — преднизон 1 мг/кг/сут. в течение 6–8 нед., далее постепенно уменьшайте на протяжении 3 мес.

Облучение глазных орбит

Вспомогательный метод лечения. Сочетание ГКС и лучевой терапии обеспечивает лучший и более устойчивый эффект, чем применение только одного из этих методов; единственным противопоказанием является диабетическая ретинопатия.

Оперативное лечение

Единственный способ лечения отдаленных исходов после купирования активной фазы. Часто производится в несколько этапов, с декомпрессией орбит и лечением косоглазия, возникающего вследствие фиброза глазодвигательных мышц, с операциями на веках. Решение о неотложной декомпрессии орбиты принимают при появлении симптомов

сдавления зрительного нерва и неэффективности иммуносупрессивного лечения на протяжении 1–2 нед.

Тиреоидная офтальмопатия: при отсутствии лечения может купироваться без отдаленных последствий, особенно если она легкой степени, но при активной тяжелой форме существует высокий риск устойчивого повреждения тканей орбит (нарушения подвижности глазных яблок, остроты зрения, слепота), особенно при злокачественном экзофтальме. Своевременно начатое лечение (в активной фазе) позволяет избежать серьезных последствий. Если же прогрессирование экзофтальма и вовлечение в процесс мягких тканей и мышц глазных яблок являются значительными, если возникает повреждение роговицы либо сдавление зрительного нерва, то риск устойчивого повреждения органа зрения и стойких изменений во внешнем виде считается высоким. Хирургическая коррекция косоглазия и экзофтальма выполняется после купирования активной фазы.

В основе патологического процесса ЭОП лежит поражение мягких тканей орбиты на фоне нарушенной функции щитовидной железы. Характер и степень поражения щитовидной железы при этом могут быть различными.

Патогенез

Большинство исследователей считают, что ретробульбарная клетчатка является первоначальной антигенной мишенью. Именно на перимизиальных фибробластах, эндотелии сосудов жировой ткани, а не на экстраокулярных миоцитах была обнаружена экспрессия маркеров ЭОП (теплошоковых протеинов 72 кД, HLA-DR-антигенов, межклеточных молекул адгезии ICAM-1, молекул эндотелиальной адгезии лимфоцитов). Образование адгезирующих молекул, экспрессия HLA-DR приводят к инфильтрации ретробульбарных тканей иммуноцитами и запуску иммунных реакций.

Не исключено, что фибробласты орбиты имеют собственные антигенные детерминанты, которые и распознает иммунная система. Предполагается, что фибробласты орбиты (преадипоциты), в отличие от фибробластов других локализаций, способны к дифференцировке в адипоциты.

В настоящее время существуют две теории патогенеза ЭОП.

1. В качестве механизма рассматривают перекрестное реагирование антител к ЩЖ с тканями орбиты, наиболее часто встречающееся при ДТЗ. На это указывает частое сочетание (в 90% случаев) ЭОП и ДТЗ и одновременное их развитие, уменьшение выраженности глазных симптомов при достижении эутиреоза. У больных с ДТЗ и ЭОП отмечается высокий титр антител к рецептору ТТГ, который снижается на фоне тиреостатической терапии.

2. По мнению других авторов, ЭОП – самостоятельное аутоиммунное заболевание с преимущественным поражением ретробульбарных тканей. В 5–10% случаев при ЭОП не выявляется дисфункции щитовидной железы. При ЭОП выявляются антитела к мембранам глазодвигательных мышц (с мол. массой 35 и 64 кД; антитела, стимулирующие рост миобластов), фибробластам и орбитальной клетчатке. Причем антитела к глазодвигательным мышцам выявляются не у всех больных, в то время как антитела к орбитальной клетчатке можно считать маркером ЭОП. Под действием пусковых механизмов, возможно, вирусной или бактериальной инфекции (ретровирусы, Yersenia enterocolitica), токсинов, курения, радиации, стресса у генетически предрасположенных лиц в мягких тканях орбиты экспрессируются аутоантигены. При ЭОП имеется антигенспецифический дефект Т-супрессоров. Это делает возможным выживание и размножение клонов Т-хелперов, направленных против аутоантигенов щитовидной железы и мягких тканей орбиты. В ответ на появление аутоантигенов Т-лимфоциты и макрофаги, инфильтрируя ткани орбиты, высвобождают цитокины. Цитокины индуцируют образование молекул основного комплекса гистосовместимости II класса, теплошоковых протеинов и адгезивных молекул. Цитокины стимулируют пролиферацию ретробульбарных фибробластов, выработку коллагена и гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ с белками образуют протеогликаны, способные связывать воду и вызывать отек мягких тканей орбиты.

При гипертиреозе дефект иммунологического контроля усугубляется: при декомпенсированном ДТЗ уменьшается количество Т-супрессоров. При ДТЗ снижается также активность естественных киллеров, что приводит к синтезу аутоантител В-клетками и запуску аутоиммунных реакций.

Развитие ЭОП при гипотиреозе можно объяснить следующим образом. В норме трийодтиронин (Т3) ингибирует синтез ГАГ. При гипотиреозе в связи с дефицитом Т3 ингибирующий эффект уменьшается. Высокий уровень ТТГ приводит к увеличению

экспресии HLA-DR на тиреоцитах, что усиливает патологический процесс в орбитах.

Клиническая картина

Клинические наблюдения за больными с ЭОП позволяют выделить три формы заболеваний: тиреотоксический экзофтальм, отечный экзофтальм и эндокринную миопатию. В ходе развития патологического процесса тиреотоксический экзофтальм может перейти в отечный, который может завершиться эндокринной миопатией. При последних двух формах морфологически в экстраокулярных мышцах и орбитальной клетчатке в начале процесса наблюдают интенсивную клеточную инфильтрацию, на смену приходит стадия фиброза.

Тиреотоксический экзофтальм

Тиреотоксический экзофтальм встречается всегда на фоне тиреотоксикоза. Может быть односторонним. Сопровождается тремором рук, тахикардией, снижением массы тела, нарушением сна. Больные жалуются на раздражительность, постоянное чувство жара. Глазная щель у таких больных распахнута, хотя экзофтальма при этом нет, либо он не превышает 2 мм. Увеличение глазной щели происходит за счет ретракции верхнего века (мышца Мюллера – средний пучок леватора верхнего века находится в состоянии спазма). При тиреотоксическом экзофтальме больные редко мигают, характерен пристальный взгляд. Могут быть обнаружены и другие микросимптомы: симптом Грефе (при взгляде книзу появляется отставание верхнего века и обнажается полоска склеры над верхним лимбом), нежный тремор век при их смыкании, но веки смыкаются полностью. Объем движений экстраокулярных мышц не нарушен, глазное дно остается нормальным, функции глаза не страдают. Репозиция глаза не затруднена. Использование инструментальных методов исследования, включая КТ и МРТ, доказывает отсутствие изменений в мягких тканях орбиты. Описанные симптомы исчезают на фоне медикаментозной коррекции дисфункции щитовидной железы.

Отечный экзофтальм

Отечный экзофтальм возникает на фоне гипертиреоза (чаще), гипотиреоза или при эутиреоидном состоянии. Процесс чаще двусторонний, но поражение обоих глаз чаще происходит разновременно, интервал иногда составляет несколько месяцев. Начало патологического процесса знаменуется частичным интермиттирующим птозом: верхнее веко по утрам несколько опускается, к вечеру оно занимает нормальное положение, но при этом сохраняется тремор закрытых век. Глазная щель на этой стадии закрывается полностью. В дальнейшем частичный птоз быстро переходит в стойкую ретракцию верхнего века. В механизме ретракции принимают участие три фактора: спазм мышцы Мюллера (на первом этапе), который может быть кратковременным, а затем становится постоянным; постоянный спазм мышцы Мюллера приводит к повышению тонуса верхней прямой мышцы и леватора;

длительный повышенный мышечный тонус вызывает возникновение контрактуры в мюллеровской и верхней прямой мышцах. В этот период развивается стационарный экзофтальм. Иногда появлению экзофтальма предшествует мучительная диплопия, обычно с вертикальным компонентом, так как первоначально страдает нижняя прямая мышца. Описанная картина представляет собой компенсированную стадию процесса. Появление белого хемоза у наружного угла глазной щели и вдоль нижнего века, возникновение невоспалительного отека периорбитальных тканей и внутриглазной гипертензии характеризуют собой стадию субкомпенсации. Морфологически в этот период находят резкий отек орбитальной клетчатки, интерстициальный отек и клеточную инфильтрацию экстраокулярных мышц (лимфоцитами, плазмоцитами, тучными клетками, макрофагами и большим количеством мукополисахаридов), последние оказываются резко увеличенными в 6–8, иногда в 12 раз. Экзофтальм нарастает быстро, репозиция глаза становится невозможной, глазная щель не закрывается полностью. В месте прикрепления экстраокулярных мышц к склере появляются застойно полнокровные, расширенные и извитые эписклеральные сосуды, которые формируют фигуру “креста”. Симптом “креста” – патогномоничный признак отечного экзофтальма. Внутриглазное давление остается нормальным только при положении глаза прямо. При взгляде кверху оно повышается на 3–6 мм рт.ст. за счет сдавления глаза увеличенными плотными верхней и нижней прямыми мышцами. Этот признак типичен для ЭОП и никогда не встречается при опухолях орбиты. По мере нарастания патологического процесса ЭОП переходит в стадию декомпенсации, для которой характерно агрессивное нарастание клинических симптомов: экзофтальм достигает больших степеней, появляется несмыкание глазной щели за счет резкого отека периорбитальных тканей и век, глаз неподвижен, возникает оптическая нейропатия, которая может достаточно быстро перейти в атрофию зрительного нерва. В результате сдавления цилиарных нервов развивается тяжелейшая кератопатия или язва роговицы. Без лечения отечный экзофтальм по истечении 12–14 мес завершается фиброзом тканей орбиты, что сопровождается полной неподвижностью глаза и резким снижением зрения (бельмо роговицы или атрофия зрительного нерва).

Эндокринная миопатия

Эндокринная миопатия – процесс двусторонний, возникает на фоне гипотиреоза или эутиреоидного состояния. Заболевание начинается с диплопии, интенсивность которой нарастает постепенно. Диплопия обусловлена резкой ротацией глаза в сторону, ограничением его подвижности. Развивается экзофтальм с затрудненной репозицией. Другие симптомы, присущие отечному экзофтальму, отсутствуют. Морфологически у таких больных не находят резкого отека орбитальной клетчатки, имеется резкое утолщение одной

или двух экстраокулярных мышц, плотность которых резко повышена. Стадия клеточной инфильтрации очень короткая, и через 4–5 мес развивается фиброз.

Лечение

Лечение ЭОП проводится совместно офтальмологом и эндокринологом с учетом степени тяжести заболевания и нарушения функции ЩЖ. Непременным условием успешного лечения является достижение эутиреоидного состояния.

Симптоматическое лечение заключается в назначении пациенту антибактериальных капель, искусственной слезы, солнцезащитных очков и обязательно глазной мази на ночь.

Восстановительное хирургическое лечение назначают при эндокринной миопатии с целью улучшения функций пораженных экстраокулярных мышц или при резкой ретракции верхнего века для восстановления его нормального положения.

2.11 Клинический разбор больных с автономией щитовидной железы

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать заболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие автономии ЩЖ

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения автономии ЩЖ

3 Уметь провести дифференциальный диагноз

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Единичный автономный узел

—аденома либо гиперпластический узел, с автономным функционированием на сцинтиграфии, обычно (но не всегда) приводящий к развитию гипертиреоза. Чаще всего возникает в результате соматической мутации рецептора к ТТГ, либо гена, кодирующего

сопряженный с ним G-белок (его α-субъединицу). В отличие от узлового зоба связь с недостаточным потреблением йода отсутствует.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы гипертиреоза сходны с таковыми при узловом токсическом зобе — типичным является развитие процесса от компенсированного автономного узла до полносимптомного гипертиреоза.

ДИАГНОСТИКА

При помощи сцинтиграфии, по результатам объективного исследования и УЗИ выявляется единичный узел; выделение ТТГ может быть снижено (но в пределах нормы), либо угнетено по причине избытка ГЩЖ (субклинический, либо манифестный гипертиреоз).

ЛЕЧЕНИЕ

Терапией выбора является применение 131I. Из-за низкой концентрации ТТГ йодопоглотительная способность остальной паренхимы снижена (поэтому риск развития гипотиреоза после курса терапии невысокий) — 131I следует принимать после отмены тионамидов, когда концентрация ТТГ составляет <0,1 мМЕ/л. Если есть показания к ТАБ, биопсия не должна непосредственно предшествовать терапии 131I, так как это может спровоцировать преходящее (1–2 нед.) угнетение йодопоглотительной способности узла.

2.12 Клинический разбор больных с осложнениями струмэктомии

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать и выявлять осложнения струмэктомиизаболевание; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие осложнений после проведения струмэктомии пациенту

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения осложнений струмэктомии

3 Уметь провести дифференциальный диагноз

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

При операциях ЩЖ возникают осложнения, связанные с повреждением щитовидных артерий, возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез — ОЩЖ, что обусловлено исключительной вариабельностью топографии данных анатомических структур.

Наиболее частым специфическим осложнением операций на ЩЖ является поражение возвратных гортанных нервов, проявляющееся нарушениями фонации и/или дыхания, а травма верхнего гортанного нерва вызывает анестезию надгортанника, поэтому пища, особенно жидкая, попадает в гортань и больной «поперхивается». И так как все проходит в течение 2—3 дней, обычно это редко рассматривают как осложнение.

Заканчивая операцию, хирург должен тщательно осмотреть рану и убедиться в отсутствии кровотечения, иначе в ближайшем послеоперационном периоде можно столкнуться с кровотечением или с образованием гематомы. Клинически это в отсутствие адекватного оттока (недостаточный дренаж) вызывает деформацию передней поверхности шеи, а также ухудшение дыхания больного, что требует срочного хирургического вмешательства в виде ревизии раны.

К стандартным осложнениям можно отнести свищи в зоне операции, как правило лигатурные, в очень редких случаях — наружные трахеальные свищи как результат слишком сильной коагуляции трахеи.

Известно, что голосовые связки могут быть парализованы в состоянии разведения в стороны, при повреждении возвратного гортанного нерва они располагаются по средней линии — тогда происходит обтурация просвета гортани. Поэтому при наличии такого осложнения необходима срочная трахеотомия по жизненным показаниям. Обычно это делается сразу после операции при выходе больного из наркоза и удалении эндотрахеальной трубки.

Решение данной проблемы при стойком двустороннем параличе возвратного нерва заключается в выполнении реконструктивной операции (аритеноидэктомия с латерофиксацией), чтобы избавить больного от трахеотомической трубки.

Односторонний паралич суживает просвет гортани наполовину, клинически проявляясь одышкой при физической нагрузке. Голосовая функция при этом страдает незначительно, но это чрезвычайно важно людям с определенными профессиями. Достоверно определить, поврежден ли возвратный нерв, можно только при визуальном осмотре гортани при помощи ларингоскопии.

При временном парезе возвратного нерва (в результате травмы или нарушения кровоснабжения) после 2—3 нед лечения голосовая функция полностью восстанавливается.

Относительно лечения тиреоидита Риделя все авторы сходятся во мнении необходимости хирургического вмешательства, но по поводу объема операции имеются разногласия. Известно, что Ридель наблюдал излечение после иссечения небольшого участка железы. О подобном

феномене писали и другие хирурги.

Этими же проблемами объясняется то, что при хроническом аутоиммунном тиреоидите с выраженной компрессией ряд авторов рекомендуют производить иссечение перешейка железы с подшиванием с той и другой стороны к плоскости разреза претрахеальных мышц. Такая минимальная операция полностью устраняет сдавление трахеи и дает материал для гистологического подтверждения диагноза.

Грубые нарушения функции ОЩЖ во время операции проявляются клинически хорошо известной симптоматикой (онемение губ, покалывания кончиков пальцев, судороги). Субклинический гипопаратиреоз можно выявить только лабораторными методами (определение концентрации кальция). Следует различать временный и стойкий гипопаратиреоз. Важно вовремя начать адекватное лечение, поскольку в его отсутствие возможны летальные исходы. Для купирования острого приступа судорог внутривенно медленно вводят 10—20 мл (в тяжелых случаях — 40—50 мл и более) 10% раствора кальция хлорида или глюконата. Для предупреждения приступа внутримышечно вводят раствор кальция глюконата, тахистин, витамин D3.

Более редкие осложнения встречаются при расширенных операциях. Это пневмоторакс, пересечение пищевода, повреждение крупных нервов и магистральных сосудов шеи; особо следует отметить лимфорею при повреждении грудного лимфатического протока в терминальной его части, что происходит из-за плохой визуализации последнего или отсутствия у оперирующих хирургов данных о топографоанатомических вариантах его расположения.

Еще одно из осложнений послеоперационного периода — тиреотоксический шок. Стойкое устранение тиреотоксикоза до хирургического вмешательстваможе помочь от послеоперационного тиреотоксического криза. Консервативная терапия обычно осуществляется мерказолилом в дозе 60 мг/сут от 1 до 3 мес с контролем уровня тиреоидных гормонов.

При повторных операциях на ЩЖ число осложнений возрастает, что связано со спаечным процессом в зоне вмешательства.

Осложнения в послеоперационном периоде у больных с заболеваниями ЩЖ и ОЩЖ встречаются часто и зависят от объема хирургического вмешательства. Для профилактики основных встречающихся послеоперационных осложнений необходимо знать топографоанатомические варианты расположения возвратных гортанных нервов, ОЩЖ и терминальной части грудного лимфатического протока.

Применение эндоскопической видеоассистированной тиреоидэктомии и паратиреоидэктомии показано пациентам, у которых есть склонность к образованию келоидных рубцов, и молодым

пациентам. При хирургическом лечении первичного гиперпаратиреоза необходимо интраоперационное морфологическое подтверждение адекватности оперативного пособия во всех случаях, в том числе при доказанном до операции доброкачественном характере заболевания.

2.13 Клинический разбор больных с полинейропатией при гипотиреозе

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать и выявлять наличие нейропатии при гипотиреозе; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие полинейропатии, связанной с гипотиреозом

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения полинейропатии при гипотиреозе

3 Уметь провести дифференциальный диагноз

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Нейропатия при гипотиреозе проявляется парестезией и болезненной дизестезией. У пациентов могут отмечаться симптомы мононейропатии, полинейропатии и нейропатии черепных нервов. Частое проявление мононейропатии – туннельный синдром. Развивается вследствие сдавления отечными тканями срединного нерва в канале запястья. Больные жалуются на онемение, покалывание и боль в области иннервации нерва – ладонной поверхности большого, указательного, среднего и медиального края безымянного пальцев. Доказана связь гипотиреоза и мононейропатий, развившихся вследствие компрессии заднего большеберцового нерва и латерального подкожного нерва бедра. Периферическая полинейропатия встречается редко. Описаны изолированные нейропатии II, V, VII и VIII черепных нервов, приводящие к снижению слуха, нейросенсорной тугоухости и тиннитусу. При гипотиреозе также могут наблюдаться атаксия и плохая координация движений из-за нарушения кровоснабжения и дегенеративных

изменений мозжечка в виде шаткости при ходьбе, головокружения, дизартрии, нистагма и поражения черепных нервов.

Возможно поражение черепных нервов. У пациентов отмечается обратимая нейросенсорная тугоухость (такие пациенты могут обратиться к ЛОР-врачу с жалобами на снижение слуха и шум в ушах). Возможны так же обратимые при лечении основного заболевания нарушения обоняния и вкуса. У пациентов с гипотиреозом чаще по отношению к остальной популяции наблюдается парез мимической мускулатуры, в следствие невропатии лицевого нерва. При нейроофтальмологическом осмотре можно выявить два разных симптомокоплекса: у одних пациентов регистрируется невропатия зрительного нерва (и как итог- снижение остроты зрения, атрофия диска зрительного нерва и центральная скотома), у других пациентов- появление дефектов полей зрения и отек дисков зрительных нервов. Во втором случае появление дефектов полей зрения выявляется только у пациентов с первичным гипотиреозом из-за сдавления хиазмы компенсаторно увеличенным гипофизом.

Когнитивные нарушения, особенно в старшей возрастной группе, могут проявляться заторможенностью, ухудшением краткосрочной памяти, снижением внимания.

Гипотиреоидная хроническая энцефалопатия характеризуется нарушением памяти, внимания, замедленностью мышления, заторможенностью, головной болью, быстрой утомляемостью, сонливостью. При сочетании тяжелой микседемы и пожилого возраста пациента возможно развитие деменции подкоркового типа, проявлениями которой являются апатия, сонливость в дневное время, резкое замедление психической деятельности и речи. Были зарегистрированы случаи галлюцинации и делирия у пациентов на фоне гипотиреоза.

Реже первичный гипотиреоз вследствие хронического аутоиммунного тиреоидита ассоциируется с энцефалопатией. Сочетание этих заболеваний стали называть энцефалопатией Хасимото. Судороги способны осложнить течение микседематозной комы и энцефалопатии Хасимото. Подостро или остроразвивающиеся угнетение и спутанность сознания, деменция, парциальные и/или генерализованные эпилептические припадки, миоклония, тремор и

различная очаговая неврологическая симптоматика. При быстром нарастании симптомов говорят об инсультообразном начале. У остальных пациентов данная энцефалопатия напоминает или прогрессирующую мозжечковую, или оливопонтоцеребеллярную дегенерацию.
Возможно развитие депрессий, делириозных состояний (микседематозный делирий), брадифрении.
При гипотиреозе наблюдаются пароксизмы панических атак с периодическими приступами тахикардии.
При всех нозологических единицах, сопровождающихся синдромом гипотиреоза возможны различные неврологические нарушения, заподозрить наличие которых может как врач-эндокринолог, так и врач-невролог, к которому впервые обратился данный пациент.
Гипотиреоидная миопатия проявляется слабостью проксимальных мышц тазового пояса, которая нарастает в течение нескольких месяцев или лет. У многих пациентов мышечная слабость сопровождается замедлением сокращения и релаксации мышц, их напряженностью, которая часть расценивается неврологом как скованность. Реже встречаются миалгии. При исследовании сухожильных рефлексов они вызываются со значительной задержкой.
Миотонический феномен заключается в замедленном расслаблении мышц. Именно из-за замедленного расслабления мышц, а не из-за увеличения размера мышечных волокон у пациентов, особенно детского возраста происходит гипертрофия мышц конечностей и языка, который объединяют под названием синдром Гоффмана. Мышечные гипертрофии имеют сходство с истинной гипертрофией, в таком случае пациенту ошибочно может быть поставлен диагноз врожденной миотонии. У трети пациентов может наблюдаться отечность мышц. Из-за гипертрофии языка, которая может так же появляться из-за отложения мукополисахаридов в нем, отека и миопатии в области ротоглотки и гортани, давления зоба у пациентов могут возникать обструктивные апноэ во сне, которые с высокой вероятностью заставят пациента обратиться к врачу. Регрессия симптомов апноэ может произойти на фоне успешной коррекции основного заболевания, которое провалилось синдромом гипотиреоза.
Может быть диагностирована дистальная сенсорная или сенсомоторная полиневропатия (по типу «перчаток и носков»). Полиневропатия может быть умеренно или слабо выражена. Частой жалобой таких пациентов являются парестезии в конечностях. При неврологическом обследовании выявляются выпадение ахилловых рефлексов, нарушения чувствительности: вибрационной и мышечно-суставной.
Полиневропатию неободимо дифференцировать от синдрома множественной мононевропатии, при котором проявления являются асимметричными. Увеличение щитовидной железы может провоцировать сдавление диафрагмального нерва, симпатического ствола и возвратного нерва, вызывая соответсвенно парез диафрагмы, синдром Горнера и дисфонию.

При гипотиреоидной миопатии обнаруживается умеренная слабость мышц, иногда их похудание, редко атрофии, глубокие рефлексы сохранены, фасцикуляций нет. При ЭМГ и биопсии мышцы обнаруживают неспецифические миопатические изменения.

Синдром Гоффмана чаще характеризуется похуданием мышц шеи, туловища и конечностей. Мышечная гипертрофия наблюдается в икроножных мышцах и четырехглавых мышцах бёдер. На электромиографии отмечают усиление активности введения, сложные повторные разряды, часто отсутствуют признаки миотонии. При произвольных усилиях обнаруживается типичная миопатическая активность.

Дифференциальная диагностика синдрома Гоффмана

Заболевание	**Этиология**	**Клиника**	**Диагностика**
Синдром Гоффмана	Гипертрофия мышечных волокон вследствие гипотиреоза.	Гипертрофия и болезненность мышц, спазмы, псевдомиопатия.	↓Т3,Т4, ↑ТТГ, ↑АТ-ТГ, изменения при ЭМГ, биопсии.
Миотония Томсена	Нарушение мионевральной проводимости вследствие мутации гена CLCN1	Гипотония мышц в покое, гипертонус и спазм при движении, длительное расслабление после начала движения.	Семейный анамнез, ДНК-тест, миотонический симптом, характерные изменения при ЭМГ, ЭНМГ, биопсии.
Паркинсонизм	Нарушение обмена катехоламинов в экстрапирамидной системе.	Гипокинезия, ригидность, тремор, постуральная неустойчивость.	Неврологический осмотр, реакция на леводопу, ПЭТ, МРТ, РЭГ, УЗДГ сосудов шеи и головного мозга.
Отечная форма полимиозита	Системное аутоиммунное заболевание, выработка АТ к мышцам.	Болевой синдром, мышечная слабость, ригидность, атрофия, поражение суставов и внутренних органов.	Лейкоцитоз, ↑СОЭ, ↑АЛТ,АСТ,КФК, изменения при ЭМГ, также ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и сердца, рентген, биопсия мышц.
Гликогенез (синдром Мак-Адра)	Дефект гена, отвечающего за фермент гликоген-фосфорилазу.	Слабость и боли в мышцах, судороги.	Генетическое исследование, ↑КФК, ↑ молочной кислоты, ЭМГ, биопсия мышц, транзиторная миоглобинурия, ишемический нагрузочный тест, ЭХО-КГ.

Для диагностики полинейропатии может быть достаточно неврологического обследования, включающего простые тесты для проверки рефлексов, мышечной силы, чувствительности к температуре и другим ощущениям, координации. Полиневропатию необходимо дифференцировать от синдрома множественной мононевропатии, при котором проявления являются асимметричными.

2.14 Клинический разбор больных с тиреотоксикозом на фоне гепатита С

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать и выявлять наличие тиреотоксикоза при фоновом течении вирусного гепатита С; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие тиреотоксикоза у больного с вирусным гепатитом С

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения тиреотоксикоза

3 Уметь провести дифференциальный диагноз

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

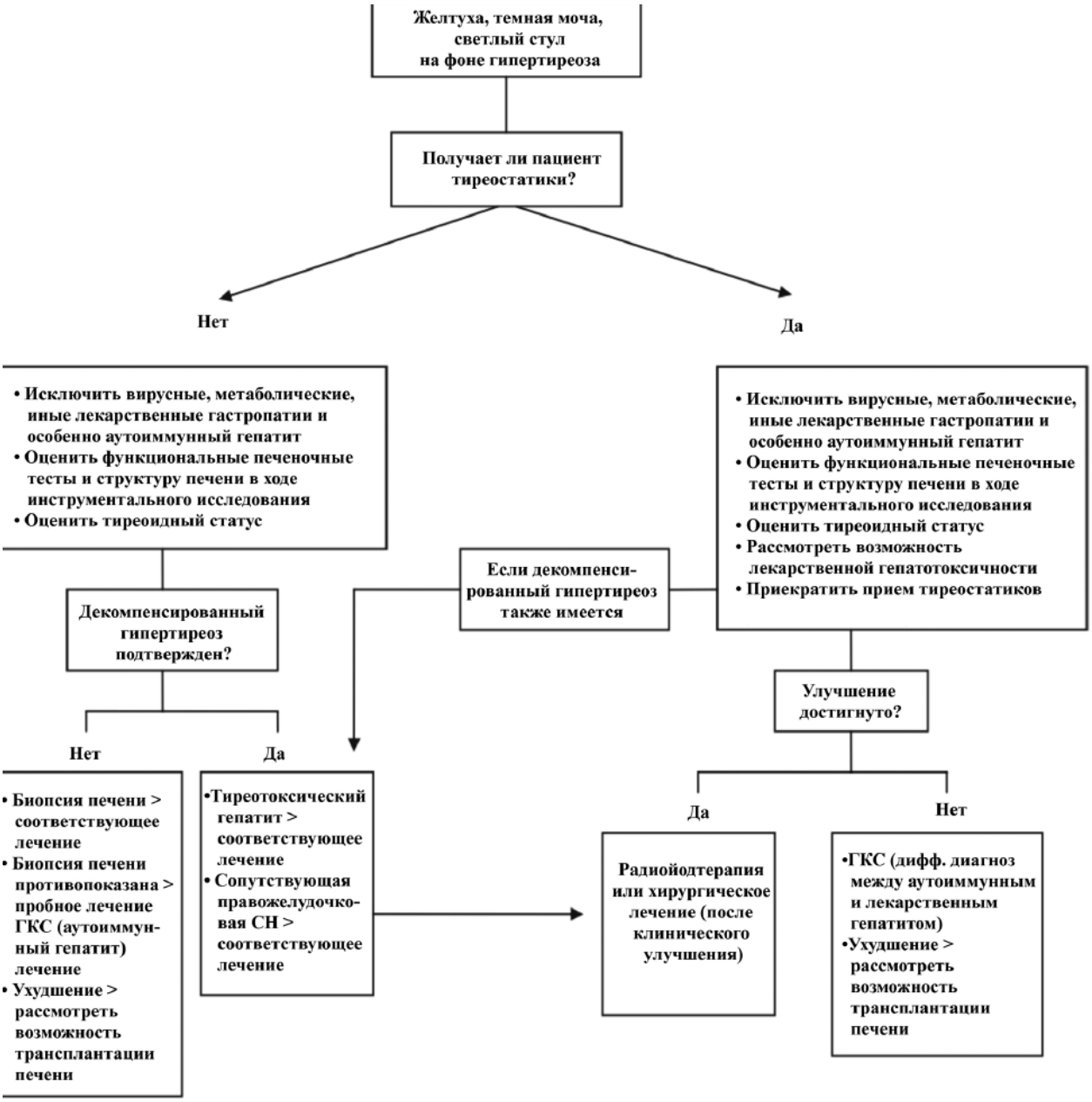
Блок информации по теме

Поражение печени при гипертиреозе в большинстве случаев ограничивается бессимптомным изменением лабораторных показателей и гораздо реже приобретает клиническое воплощение. Клинически значимые случаи поражения печени на фоне гипертиреоза редки и представлены единичными описаниями. Одна из наиболее основательных «коллекций» принадлежит D. Mazo и соавт., обобщившим сведения о 8 случаях, 2 из которых завершились летальным исходом, а один потребовал трансплантации печени.

Заболевания печени у больных гипертиреозом могут выступать в трех ипостасях: лекарственные гепатиты, развивающиеся в ответ на прием тиреостатиков, сопутствующие аутоиммунные заболевания печени и, наконец, гепатопатии как непосредственное проявление тиреотоксикоза. Гепатотоксичность тиреостатиков проявляется менее чем в 0,5% случаев и чаще бывает связана с применением пропилтиоурацила, чем метимазола, в основном метаболизирующегося почками. Отмечены случаи токсического гепатита и на фоне лечения радиоактивным йодом. Универсальная аутоиммунная природа патологического процесса объясняет случаи сочетания болезни Грейвса с аутоиммунным гепатитом и первичным билиарным циррозом.

Из трех вариантов поражения печени при тиреотоксикозе лишь последний, очевидно, может

рассматриваться в контексте патогенного влияния тиреоидных гормонов. В уже упомянутой статье D. Mazo и соавт. из 8 описанных случаев 2 было представлено аутоиммунным гепатитом, еще 3 — лекарственным гепатитом, индуцированным пропилтиоурацилом, и лишь оставшиеся 3 случая — собственно отражением тиреотоксикоза. Механизм развития тиреотоксического гепатита объясняется диспропорцией между кровоснабжением и метаболическими затратами печени, развивающейся в условиях повышенного сердечного выброса. Правожелудочковая сердечная недостаточность, вызванная тиреогенной миокардиодистрофией, может усугубить повреждение печени. Концепция прямого токсического действия избытка гормонов щитовидной железы на печень подтверждения не нашла



Оставаясь в течение длительного периода нераспознанным, инфицированные ВГС становятся основным источником инфекции, сохраняющей своих возбудителей как биологический вид. Длительная персистенция возбудителя приводит к частой хронизации,

которая на протяжении многих лет может не вызывать субъективных нарушений в самочувствии больных, не давая повода выявить заболевание. Сегодня именно HCV-инфекция является основной причиной формирования всей группы хронических болезней печени — хронического гепатита, цирроза, гепатокарциномы. Манифестируя на стадии хронического гепатита и цирроза печени, с возможными внепеченочными проявлениями HCV-инфекция резко ограничивает терапевтические возможности клинициста.
Механизмом, с которым связано повреждение гепатоцитов, как правило, уже на этапе хронизации HCV-инфекции является специфический или неспецифический иммунный, а в последующем и аутоиммунный ответ организма. Особенности гуморального иммунного ответа при ХГС отражают: высокую частоту выявления анти-GOR-вирусспецифических аутоантител к GOR-эпитопу гепатоцитов хозяина; продукцию криоглобулинов; появление неспецифических антинуклеарных, антигладкомышечных антител и печень/почки микросомальных антител I типа; частоту выявления некоторых органоспецифических аутоантител (антитела к тиреоглобулину, микросомам щитовидной железы). Это предрасполагает к поражению других органов с развитием внепеченочных проявлений (кератоконъюнктивит, красный плоский лишай, мембранопролиферативный гломерулонефрит, В-клеточная лимфома, млазмоцитома, MALT-лимфома, смешанная криоглобулинемия, тиреоидит, синдром Шегрена, поздняя кожная порфирия, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура).
Тиреоидные гормоны в печени йодируются, дезаминируются, декарбоксилируются, соединяются с глюкуроновой и серной кислотами. Уровень гормонов щитовидной железы важен для обмена билирубина. Под действием тиреоидных гормонов возрастает количество печеночных мРНК. Этот эффект от части опосредуется влиянием Т3 на продукцию других факторов (например, гормона роста) и непосредственно регулируется Т3. Особый интерес среди них привлекает так называемый ген S-14. Он облегчает транскрипцию генов липогенных ферментов. В гепатоците происходит выработка белков переносчиков гормонов щитовидной железы. В нормальных условиях более 99,95% присутствующего в крови Т4 и более 99,5% Т3 связано с белками плазмы. Роль белков, связывающих тиреоидные гормоны, в организме велика. Они связывают избыточное количество этих гормонов, ограничивая в строгих пределах фракцию свободных гормонов, и, с одной стороны, предупреждают их потерю через выделительную систему (печень и почки), а с другой стороны — регулируют скорость доставки тиреоидных гормонов на периферию, где они оказывают основное метаболическое действие. Свободная фракция составляет лишь 0.04% для Т4 и 0,4% для Т3 и именно она обусловливает биологическое действие тиреоидных гормонов на распределение Т4 и Т3 среди различных связывающих белков влияют pH и ионный состав плазмы. В плазме

примерно 80% Т4 скомплексировано с тироксин-связывающим глобулином 15% — с тироксин-связывающим преальбумином (ТСПА), а остальная часть — с альбумином сыворотки. Трийодтиронин слабо связывается с преальбумином, а его сродство с ТСГ составляет всего 3% от таковой Т4. Основным белком, переносящим гормоны щитовидной железы, является тироксин связывающий глобулин, он имеет молекулярную массу 63000 Да и представляет собой гликопротеин, синтезируемый в печени. Период его полураспада составляет 5 дней и скорость разрушения 15 мг/сут. Углеводный компонент представлен сиаловой кислотой и играет существенную роль в комплексировании гормонов. Концентрация тироксин-связывающего глобулина в крови составляет 16-29 мкг/мл или 286-552 нмоль/л. Молекулярная масса ТСПА — 55000 Да. Подобно ТСГ ТСПА обладает гораздо большим сродством к Т4, чем к Т3.

Важно отметить, что тяжелые нетиреоидные заболевания, а также голодание сопровождаются быстрым и значительным падением уровня ТСПА в сыворотке. Изменения концентрации белков, связывающих тиреоидные гормоны, приводят к изменениям содержания самихТ4 и Т3. При повышении тироксин-связывающего глобулина уровни общего Т4 и общего Т3 в сыворотке возрастают, а при дефиците тироксин-связывающего глобулина — снижаются. Кроме этого, важную роль играет функциональное состояние молекулы ТСГ, то есть наличие тироксин-связывающих участков. Для изучения этого феномена предложен лабораторный тест, обозначенный как Т-захват (Т-up), позволяющий оценить функциональное состояние доступных участков для связывания Т4 на белках крови. Увеличение концентрации тироксин-связывающего глобулина вначале приводит к кратковременному снижению свободного Т4 и свободного Т3. Затем секреция Т4 и Т3 усиливается. И их общее содержание в сыворотке повышается до тех пор, пока не восстановится нормальный уровень свободного Т4 и свободного Т3. Таким образом, уровни свободных Т4 и Т3 в сыворотке не изменяются, поэтому не изменяется и интенсивность процессов, регулируемых Т4 и Т3 в тканях-мишенях. Повышение содержания ТСГ наблюдается при приеме эстрогенов, беременности, хронически активном гепатите, биллиарном циррозе печени. Снижение тироксин-связывающего глобулина наблюдается при лечении глюкокортикоидами, андрогенами, нефротическом синдроме, тиреотоксикозе и недостаточности белкового питания. Существуют врожденные аномалии продукции этого белка, которые могут сказаться на концентрации тиреоидных гормонов в сыворотке крови. Хронические вирусные заболевания печени часто приводят к развитию дисфункции щитовидной железы, в частности повышению уровня ТСГ и Т4 сыворотки крови; снижение уровня Т3 за счет уменьшения его секреции, дейодирования и усвоения гепатоцитами

тироксина; повышения уровня реверсивного Т3. Уровень тироксина также может снижаться из-за неполноценной продукции ТСГ или за счет снижения связывания Т4 на периферии.
По некоторым данным, вирус гепатита С непосредственно поражает такие органы, как слюнные железы, поджелудочная и щитовидная железа, по другим данным, вирус запускает аутоиммунные процессы поражения тканей и органов. Вирус гепатита С, локализуясь в тиреоидной ткани, вероятно, напрямую может вызвать ее поражение. С другой стороны, возможно, аутоиммунные реакции обусловлены такой особенностью вируса, как способность к мимикрии некоторых компонентов тиреоидной ткани. По экспериментальным данным, Т-лимфоциты, инфильтрующие ткани щитовидной железы при хроническом гепатите С, вырабатывают антитела к тиреоидным аутоантигенам. Ряд авторов считает, что поражение щитовидной железы не связано с хроническим вирусным гепатитом С; другие констатируют, что HCV-инфекция активизирует скрытно протекающие заболевания щитовидной железы; а третья группа исследователей показывает, что вирус, реплицируясь в ткани щитовидной железы, оказывает прямое тиреоцитотоксическое действие с формированием аутоиммунных механизмов повреждения этого органа.
Неоднозначно мнение о возможных осложнениях интерферонотерапии и влиянии ее на развитие аутоиммунной патологии. Побочные эффекты терапии интерфероном описаны подробно. Они наблюдаются приблизительно в 90% случаев, однако вынуждают прекратить лечение только у 3-8% пациентов. Наиболее часто встречается гриппоподобный синдром, тромбоцито- и лейкопения, реже наблюдаются сердечно-сосудистые осложнения, такие как тахикардия, гипо- и гипертония, в некоторых случаях аритмия, ишемия миокарда.
Интерферон обладает иммуномодулирующим эффектом. Это приводит к повышению продукции патологических аутоантител, усилению цитотоксической активности Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров, торможению функции Т-супрессоров, индукции белков 1-го класса главного комплекса гистосовместимости на поверхности инфицированных клеток, активации макрофагов, что, вероятнее всего, и приводит к появлению аутоиммунных нарушений, связанных с терапией интерфероном, включающих поражение щитовидной железы, аутоиммунную гемолитическую анемию и тромбоцитопению, системную красную волчанку, ревматоидный артрит. Патогенез аутоиммунных осложнений интерферонотерапии остается в настоящее время неясным. Известно, что деструкция тироцитов при тиреоиде Хашимото опосредуется тиреоидит-пероксидазно и тиреоглобулинспецифическими лимфоцитами и аутоантителами. Указывают на наличие повышенных титров антитиреоидных антител, включающих антитела к тиреоглобулину, пероксидазе, тиреотропиновым рецепторам, антимикросомальные антитела.

2.15 Ведение беременности при патологии щитовидной железы

Цель: на основании знания этиологии; патогенеза; классификации; клиники; методов лабораторной и инструментальной диагностики студент должен научится распозновать и выявлять наличие патологии ЩЖ по время беременности; уметь проводить дифференциальную диагностику; дифференцировано подходить к назначению лечения

Задачи:

1 На основании жалоб; анамнеза; данных физикального обследования больного уметь заподозрить наличие патологии ЩЖ при беременности

2 Уметь составить программу для лабораторного и инструментального подтверждения патологии ЩЖ при беременности

3 Уметь провести дифференциальный диагноз

4 Уметь сформулировать клинический диагноз

5 Уметь назначить адекватную терапию

6 Уметь сформулировать прогноз больного

Блок информации по теме

Гипотиреоз

1. Скрининг нарушений функции щитовидной железы перед планируемой беременностью, согласно актуальным рекомендациям The Endocrine Society, показан у беременных женщин: с нарушениями функции щитовидной железы, после тиреоидэктомии, с послеродовым тиреоидитом в анамнезе, болезнью щитовидной железы в семейном анамнезе, с зобом, увеличенной концентрацией антитиреоидных антител в плазме, симптомами, свидетельствующими о нарушениях функции щитовидной железы, с сахарным диабетом 1-го типа или другим аутоиммунным заболеванием, с бесплодием, выкидышами и преждевременными родами в анамнезе, либо после терапевтического облучения головы или шеи.

2. Определение уровня ТТГ беременным обычно выполняют в промежутке 4–8 недели беременности, во время первого визита в женскую консультацию. Согласно рекомендациям The Endocrine Society, верхняя граница нормы ТТГ в сыворотке в периоде планирования и в I триместре беременности — 2,5 мМЕ/л, а во II и III триместрах — 3,0 мМЕ/л. Таким образом, диагноз субклинического гипотиреоза следует установить у беременной, если концентрация ТТГ составляет >2,5 мМЕ/л. Наилучшим параметром оценки концентрации ГЩЖ при беременности считается концентрация FT4; дополнительно определяются АТ к ТПО.

3. У всех беременных, леченных по поводу гипотиреоза, аутоиммунного тиреоидита в стадии эутиреоза, или с гипертиреозом в состоянии клинико-метаболической компенсации, назначают препараты калия йодида; суточная доза йода для женщин в детородном возрасте 150 мкг, и 250 мкг для женщин в период планирования беременности, а также во время беременности и кормления грудью.

5. При гипотиреозе (даже субклиническом) у беременной следует начинать лечение L-T4 сразу в дозе, соответствующей потребности; если диагноз гипотиреоза установлен перед беременностью → увеличьте дозу L-T4 на 30 % и выше, обычно в период 4–6 нед. беременности. Предлагается, чтобы при манифестном гипотиреозе у беременных доза L-T4 составляла 2,0–2,4 мкг/кг/сут. Согласно действующим европейским рекомендациям, при субклиническом гипотиреозе рекомендованная начальная доза L-T4 должна составлять 1,2 мкг/кг/сут при ТТГ <4,2 мМЕ/л, в то же время предлагается начинать лечение L-T4 от дозы 1,42 мкг/кг/сут при ТТГ 4,2–10 мМЕ/л, а при манифестном гипотиреозе — от дозы 2,33 мкг/кг/сут при ТТГ >10 мМЕ/л.

6. При беременности проводите мониторинг концентрации ТТГ (а также концентрации общего и свободного Т4) каждые 4–6 нед. в I и II триместре, а также, по меньшей мере, 1 раз в III триместре. Довольно частым явлением при беременности является изолированная гипотироксинемия (концентрация FT4 ниже 5-го или 10-го центиля нормального дипазона FT4, при нормальной для периода беременности концентрации ТТГ) — не требует лечения во II и III триместре беременности, в то же время в I триместре следует назначить L-T4 либо увеличить его дозировку.

7. У большинства женщин после родов следует снизить дозу L-T4 до назначенной до беременности, оценить функцию щитовидной железы через ≈6 нед. Если во время беременности установлен диагноз субклинического гипотиреоза → следует оценить необходимость приема L-T4 через 6 и 12 мес. после родов.

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 сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются антитиреоидные 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 антитиреоидные 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 (тирозола 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 приѐм 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, еѐ аналогичным образом в начале второго триместра рекомендуется перевести на прием тиамазола.
В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз антитиреоидных 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.

3. Заболевания надпочечников

3.1 Дифференциальный диагноз феохромоцитомы

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 - см. Тема 3.4

3.2 Дифференциальный диагноз глюкокортикостеромы

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 (дополнительно см. Тема 3.4)

Синдром Кушинга (СК) — это комплекс клинических симптомов, возникающих вследствие избытка ГКС. Субклиническая гиперкортизолемия, которую чаще диагностируют при исследованиях по поводу инциденталомы надпочечника — это состояние незначительного избытка ГКС, вызванное чрезмерной секрецией кортизола опухолью надпочечника, приводящее к торможению синтеза ГКС противоположным надпочечником, без характерных симптомов, но чаще всего возможны СД, ожирение, АГ, сердечно-сосудистые события и остеопороз.

Классификация СК в зависимости от этиологии:

1. Эндогенный СК: вследствие чрезмерного синтеза ГКС надпочечниками:

1) АКТГ-независимый СК (первичный гиперкортицизм):

а) автономные опухоли надпочечников — обычно одиночные, реже множественные аденомы; рак надпочечника. Опухоли, происходящие из пучковой зоны, секретируют в избытке исключительно кортизол, остальные типы опухолей (из сетчатой зоны или смешанные) — также и андрогены. Избыток кортизола ингибирует секрецию КРГ и АКТГ → происходит атрофия ткани коры пораженного надпочечника (расположенной за пределами капсулы опухоли), ткани коры второго надпочечника; возникают множественные узлы коры надпочечника (нодулярная гиперплазия), являющиеся поликлональными образованиями, в отличие от аденом, развивающихся из моноклонального источника.

б) макронодулярная гиперплазия надпочечников — причиной являются эктопические рецепторы в коре надпочечников, реагирующие на нетипичные стимулирующие раздражители, чаще всего на желудочный ингибиторный пептид (GIP), в настоящее время называемый глюкозозависимым инсулинотропным полипептидом, секретируется после еды в пищеварительном тракте; другие стимулирующие факторы — катехоламины, вазопрессин, ТТГ, ЛГ, ХГЧ, ФСГ, эстрогены в высокой концентрации, пролактин и интерлейкин 1;

в) микронодулярная гиперплазия надпочечников (первичная пигментированная микронодулярная гиперплазия [дисплазия] коры надпочечников) — генетически детерминированная семейная форма (синдром Карнея, с наличием других нарушений: миксом кожи, сердца и молочных желез, светло-коричневых пятен на коже, опухолей яичек, других эндокринологических нарушений) и спорадическая форма, при которой могут играть роль иммуноглобулины, провоцирующие гиперплазию коры надпочечников. Подобно другим АКТГ-независимым формам, ткань надпочечника между узелками может иметь атрофический характер.

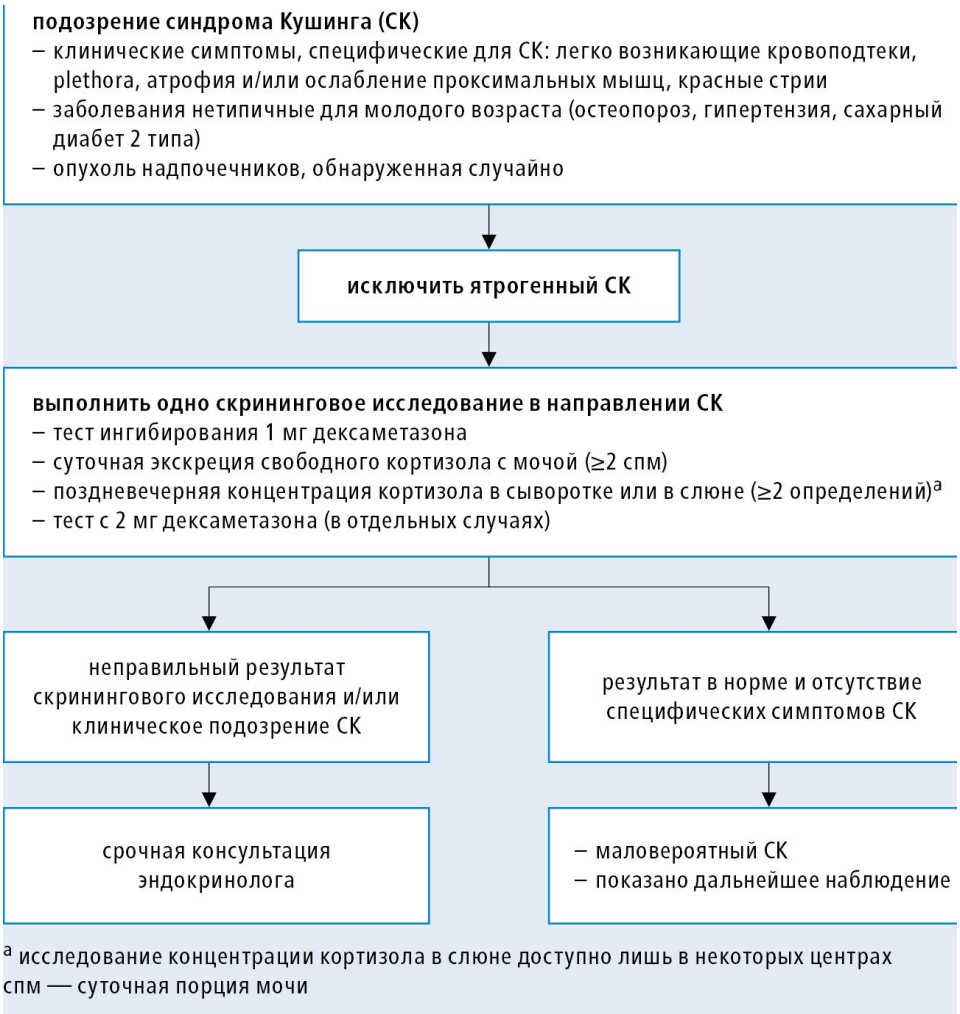
2) АКТГ-зависимый СК (вторичный гиперкортицизм) — гипофизарная форма (избыточный синтез АКТГ гипофизом, иначе говоря, болезнь Иценко-Кушинга; самая частая причина СК), синдром эктопической секреции АКТГ опухолью, локализированной вне гипофиза (значительно реже) или синдром эктопической секреции КРГ (реже всего).

2. Экзогенный СК: вызванный приёмом глюкокортикостероидов, в дозах, превышающих необходимые для ЗГТ (наиболее частая причина СК), независимо от формы ЛС (таблетки, ингаляционные препараты, мази, растворы для инъекций).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

1. Субъективные симптомы: изменение черт лица или тела, мышечная слабость и плохая переносимость физической нагрузки, склонность кожи к травматизации — тяжело заживающие язвы, склонность к возникновению гематом; полидипсия и полиурия; повышенный аппетит; головная боль и головокружения; эмоциональная лабильность, депрессии, ухудшение памяти, психотические состояния; боли в костях; склонность к инфекциям с тяжёлым течением; симптомы ИБС, сердечной недостаточности или венозных тромбозов и тромбоэмболий (протромботическое действие ГКС), симптомы язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки; симптомы мочекаменной болезни (из-за гиперкальциурии и гиперфосфатурии); снижение потенции у мужчин, скудные менструации или вторичная аменорея.

2. Объективные симптомы: ожирение центрального типа, с отложением жира на туловище и шее («бычья шея»), с наличием жировых подушек в надключичных ямках и с тонкими конечностями; лицо округлое («лунообразное лицо»), часто покрасневшее (вследствие гиперемии и истончения кожи), с расширенными сосудами; короткая толстая шея; атрофия мышц; широкие красные или красно-синие стрии на коже живота, бёдер, молочных желез, вокруг подмышечных, локтевых и подколенных; истончение кожи, легко возникающие кровоизлияния в кожу, спонтанные петехии; симптомы гиперандрогенизации разной степени тяжести — угревые высыпания и гирсутизм; артериальная гипертензия, гиперпигментация кожи (у пациентов с длительно существующей высокой концентрацией АКТГ); отеки на нижних конечностях.



3. Естественное течение: при субклиническом СК, даже длительном, развитие характерного комплекса симптомов может не произойти; риск прогрессирования в выраженную форму СК невысокий, поэтому субклинический СК не следует изначально рассматривать как раннюю фазу СК. Развернутый СК диагностируется только на поздней стадии длительно протекающей болезни. Значительно чаще присутствуют только некоторые симптомы – НТГ или СД, дислипидемия, АГ и ожирение, составляющие картину метаболического синдрома; повышается риск остеопороза.

ДИАГНОСТИКА

1) у пациентов с множественными и прогрессирующими симптомами гиперкортизолемии (типичные растяжки, атрофия проксимальных групп мышц нижних конечностей и плечевых областей, гиперемия лица, легкое возникновение кровоподтёков);
2) у пациентов с атипичным течением артериальной гипертензии, сахарного диабета или остеопороза, что вызывает подозрение о их вторичном происхождении (особенно при резистентности к лечению или возникновение у лиц молодого возраста);
3) при выявлении инциденталомы.
При существенном клиническом подозрении на наличие СК единичного нормального результата любого скринингового анализа недостаточно для исключения заболевания. Всегда следует исключать предварительный приём ГКС пациентом (экзогенный СК).
Дополнительные методы исследования
1. Основные биохимические исследования: гипокалиемия и гиперкалиурия, гипергликемия (НТГ или СД), повышенное содержание общего ХС, ХС-ЛПНП и триглицеридов, снижение концентрации ХС-ЛПВП.
2. Общий анализ крови: эритроцитоз, лейкоцитоз и тромбоцитоз, повышенная концентрация гемоглобина, лимфоцитопения, эозинопения, моноцитопения.
3. Гормональные исследования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы:
1) подтверждение гиперкортизолемии — исследования в случае подозрения на наличие СК:
а) отсутствие суточного ритма секреции кортизола — повышенная поздневечерняя (в 23:00–24:00) концентрация кортизола в сыворотке крови >149 нмоль/л (5,4 мкг/дл) или в слюне (>4,0 нмоль/л [145 нг/дл]); утренняя концентрация кортизола часто находится в пределах референтных значений;
б) повышенная экскреция свободного кортизола с мочой (с целью исключения необходимы 3 суточные порции мочи) — в 3–4 раза, превышающий верхнюю границу нормы результат (330 нмоль/24 ч [120 мкг/24 ч]);
в) недостаточное снижение концентрации кортизола в сыворотке крови при исполнении супрессивного теста с 1 мг дексаметазона (ночной супрессивный тест с дексаметазоном, короткий супрессивный тест с дексаметазоном): следует назначить пациенту приём 1 мг дексаметазона п/о перед сном (в 22:00–23:00) и определить концентрацию кортизола в сыворотке крови на следующий день утром между 8:00 и 9:00 натощак; или при 2-дневном супрессивном тесте с 2 мг дексаметазона следует назначить пациенту приём 0,5 мг дексаметазона п/о каждые 6 ч на протяжении 2-х суток и определить кортизолемию через 48 ч после приема первой дозы — концентрация <50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) с высокой вероятностью исключает СК. Необходимо помнить, что отдельно взятое отклонение от

подтверждение синдрома Кушинга (СК)

↓

– срочное направление в эндокринологическое отделение
– поиск причины гиперкортизолемии

↓

чаще всего выполняемые исследования	**наиболее вероятные результаты**		
АКТГ в сыворотке натощак	↓ (<10 нг/л)	Н или ↑	↑ или ⇑
тест с 8 мг дексаметазона	отсутствие снижения	часто снижение	редко снижение
тест с CRH	отсутствие реакции	часто реакция	редко реакция
МРТ гипофиза	Н	микроаденома (≈60 % случаев)	Н
КТ/МРТ надпочечников	опухоль, редко гиперплазия	Н или гиперплазия (узлы)	Н или гиперплазия (узлы)
причина СК	**АКТГ-независимый СИК чаще всего опухоль надпочечников (аденома, рак)**	**АКТГ-независимый СК**	
		опухоль гипофиза (болезнь Иценко-Кушинга)	**эктопическая секреция АКТГ/CRH (напр. мелкоклеточный рак легких)**

АКТГ — адренокортикотропный гормон, CRH — кортиколиберин, МРТ — магнитно-резонансная томография, КТ — компьютерная томография

нормы по результатам теста с использованием дексаметазона не может быть основанием для принятия решения об оперативном лечении.

2) поиск причины гиперкортизолемии

а) уровень АКТГ в сыворотке крови — зависит от этиологии СК: уровень АКТГ <2 пмоль/л (10 нг/л) у пациента с гиперкортизолемией свидетельствует о АКТГ-независимом СК, а >4 пмоль/л (20 нг/л) — о АКТГ-зависимом СК (болезни Иценко-Кушинга — БИК); при значении 2–4 пмоль/л (10–20 нг/л) следует провести тест стимуляции с КРГ;

б) тест стимуляции с КРГ (тест стимуляции синтеза АКТГ и посредственно кортизола с помощью КРГ): при болезни Иценко-Кушинга характерным является многократное повышение концентрации АКТГ после стимуляции КРГ, но в случае значительно повышенных исходных значений существенным принято считать повышение уровня АКТГ на ≥35–50 % и кортизола на ≥14–20 %. При АКТГ-независимом СК ответ на КРГ обычно отсутствует либо незначителен.

в) тест ингибирования 8 мг дексаметазона (2 мг каждые 6 ч в течение 2 суток; в настоящее время выполняется реже) — результаты зависят от этиологии СК; его роль состоит в дифференциации между болезнью Иценко-Кушинга и автономными формами гиперкортицизма с избытком кортизола (гормонально активная опухоль надпочечника, синдром эктопического АКТГ и нодулярная гиперплазия надпочечников). При болезни Иценко-Кушинга выделение кортизола и его метаболитов обычно снижается на ≥50 %, при этом в случае автономной секреции кортизола ингибирование отсутствует. Результат теста является недостоверным, напр., в случае наличия рецепторов к глюкокортикоидам в опухоли, эктопически секретирующей АКТГ.

г) реактивность надпочечников на нетипичные стимулы — в случае подозрения на макронодулярную гиперплазию надпочечников; необходимо определить уровень кортизола

в сыворотке изначально и на 30, 60, 90 и 120 мин после завтрака или после пероральной нагрузки 75 г глюкозы; после принятия вертикального положения; после п/о приёма 10 мг метоклопрамида, после в/в введения 100 мкг ГнРГ или 200 мкг ТРГ; в пользу диагноза свидетельствует повышение уровня кортизола.

4. МРТ гипофиза. КТ надпочечников — изменения, зависящие от причины СК:

1) автономная опухоль/опухоли коры надпочечников — при КТ односторонняя опухоль надпочечника, со свойствами аденомы; признаки атрофии другого надпочечника; реже множественные билатеральные аденомы коры надпочечников. При МРТ значительное содержание липидов, быстрое вымывание контрастного вещества. Гормонально активный рак надпочечника.

2) макронодулярная гиперплазия надпочечников — при КТ надпочечники симметричные, увеличенные, часто с полициклическими контурами, а их плотность соответствует аденомам. МРТ обнаруживает в надпочечниках значительное содержание липидов.

3) микронодулярная гиперплазия надпочечников — при КТ надпочечники симметричные, небольших или нормальных размеров; диагноз выставляется интраоперационно (характерная желто-черная окраска, вызванная присутствием липофусцина в узлах). РГ костей — признаки остеопороза, патологические переломы; в детском и юношеском возрасте отставание костного возраста. Денситометрия — признаки остеопении в поясничном отделе позвоночника и проксимальной части бедренной кости. Рецепторная сцинтиграфия с использованием аналогов соматостатина, с целью обнаружения нейроэндокринных опухолей, эктопически секретирующих АКТГ, или сцинтиграфия с йодхолестерином с целью выявления эктопически размещённой опухоли или идентификации автономно-секретирующей опухоли у пациентов с опухолями в обоих надпочечниках.

Диагностические критерии

Как подтверждение, так и исключение гиперкортизолемии требует проведения ≥2 разных исследований.

1. Клинически выраженный СК: субъективные и объективные симптомы СК, гиперкортизолемия со сниженным уровнем АКТГ (надпочечниковая форма — АКТГ-независимый СК) или с повышенным уровнем АКТГ (аденома гипофиза или эктопическая секреция АКТГ или КРГ — АКТГ-зависимый СК); ответ в тесте с КРГ зависит от причин гиперкортизолемии; отсутствие ингибирования секреции кортизола (при опухоли надпочечника) или ингибирование только с помощью большой дозы [8 мг] дексаметазона (при аденоме гипофиза). Опухоль или опухоли надпочечников, обнаруженные при КТ, опухоль гипофиза при МРТ, либо эктопический источник АКТГ или КРГ, обнаруженный методом рецепторной сцинтиграфии.

2. Субклиническая гиперкортизолемия, вызванная автономной опухолью или опухолями коры надпочечников (ранее — субклинический синдром Кушинга) вызывает много противоречий, поскольку критерии диагностики не установлены. Необходимо оценить клиническую картину (обращая внимание на остеопению, абдоминальное ожирение, АГ, СД) и следующие результаты дополнительных исследований (для постановки диагноза рекомендуется наличие 2-х или 3-х, и даже 4-х критериев):

1) тест с 1 мг дексаметазона — концентрация кортизола в сыворотке крови ≥94 нмоль/л (3,4 мкг/дл);

2) утренняя концентрация АКТГ в сыворотке <1–2 пмоль/л (5–10 пг/мл);

3) суточная экскреция свободного кортизола с мочой > верхней границы нормы;

4) концентрация кортизола в сыворотке крови в 23:00–24:00 ≥149 нмоль/л (5,4 мкг/дл).

Дифференциальная диагностика

Другие состояния с избытком ГКС:

1) синдром резистентности к ГКС — синдром частично нарушенной чувствительности ГКС рецептора (генетически); повышенные концентрации АКТГ, кортизола, андрогенов и альдостерона в сыворотке, без симптомов избытка кортизола, с признаками андрогенизации у женщин и гиперальдостеронизма; сохранён суточный ритм секреции кортизола, ответ гипофиза и надпочечников на КРГ. Лечение: дексаметазон 1,0–1,5 мг/сут. с целью ингибирования секреции АКТГ.

2) функциональные синдромы (псевдо-СК), при которых обнаруженная гиперкортизолемия не является результатом органических изменений в пределах гипофизарно-надпочечниковой системы, но возникает вследствие других нарушений (гиперкортизолемия не требует лечения):

а) депрессия — гиперкортизолемия и нарушение ингибирования дексаметазоном, но сохранён суточный ритм секреции кортизола и нормальный уровень АКТГ;

б) беременность — в крови повышается уровень транскортина и, следовательно, кортизола. Синтез КРГ в плаценте возрастает в III триместре, увеличивается экскреция свободного кортизола с мочой; сохранён суточный ритм секреции кортизола.

в) алкоголизм — в немногих случаях наблюдаются соматические признаки СК (изменение метаболизма кортизола в печени и влияние алкоголя на ЦНС); абстиненция вызывает исчезновение симптомов;

г) психическая анорексия — повышенный уровень кортизола, в основном в результате снижения почечного клиренса, но возможен также повышенный синтез АКТГ. Нарушение ингибирования дексаметазоном является признаком приобретённой резистентности ГКС

рецептора, что также объясняет отсутствие каких-либо признаков гиперфункции коры надпочечников.

ЛЕЧЕНИЕ

Является крайне необходимым при манифестирующем СК и при наличии осложнений. Вариантом выбора является оперативное лечение, вид которого зависит от причины СК (удаление аденомы гипофиза при болезни Иценко-Кушинга, опухоли надпочечника или — значительно реже — опухолевой ткани, эктопически секретирующей АКТГ), в то же время следует удержаться от терапевтических назначений, если диагноз СК сомнителен. Рекомендации The Endocrine Society (2015) советуют не начинать лечения в случае получения пограничных результатов гормональных исследований, если типичные клинические проявления СК отсутствуют.

Автономная опухоль/опухоли коры надпочечников: методом выбора является хирургическое удаление опухоли надпочечника, после предоперационной подготовки ингибитором стероидогенеза → используется кетоконазол 400–800 мг/сут в 3 приёма (редко до 1200 мг/сут); сначала достигается биохимическая ремиссия, а по истечении ≈3 нед. — клиническое улучшение; следует проявлять осторожность, чтобы не спровоцировать дефицита ГКС и симптомов тяжелого криза острой надпочечниковой недостаточности (некоторые опухоли проявляют крайне высокую чувствительность к ингибиторам синтеза кортизола). Альтернативное лечение: метирапон — дозировка подбирается индивидуально, в зависимости от выраженности гиперкортизолемии и переносимости препарата, начально 250–750 мг/сут, у пациентов с тяжёлым СК — даже 1500 мг/сут (в специализированных центрах); реже применяют аминоглутетимид 500-750 мг/сут. Митотан (обычно ≈3 г/сут) используется при раке надпочечника, а этомидат — является единственным препаратом для в/в применения. Профилактика кортикостероидами при вмешательствах — как и в случае операции у больных с гипокортицизмом. Первым критерием ремиссии первичного гиперкортицизма после оперативного лечения является утренняя концентрация кортизола <138 нмоль/л (5 мкг/дл), или экскреция свободного кортизола с мочой <28–56 нмоль/сут (10–12 мкг/сут) до 7 дней после селективного удаления опухоли надпочечника (в этот период секреция АКТГ снижена из-за существовавшей ранее гиперкортизолемии). В послеоперационном периоде могут возникнуть симптомы гипокортицизма, требующие временной заместительной терапии гидрокортизоном (изначально 30 мг/сут), поскольку функция оставшегося надпочечника угнетена; в течение нескольких недель постепенно уменьшайте суточную дозу гидрокортизона, стремясь к отмене. Клиническое улучшение — по истечении ≈3 нед., при условии применения подобранной дозы. В течение 2 последующих

лет может быть необходимо назначение гидрокортизона при тяжёлых стрессовых ситуациях (хирургические вмешательства). В редких случаях не удаётся отменить гидрокортизон.
При субклиническом СК после удаления опухоли надпочечника развивается вторичная недостаточность коры оставшегося надпочечника, являющаяся причиной необходимости заместительной терапии гидрокортизоном, с постепенным снижением дозы (начальная доза гидрокортизона составляет 20 мг/сут).
Макронодулярная и микронодулярная гиперплазия надпочечников: методом выбора считается билатеральная адреналэктомия; прикрытие гидрокортизоном — как при аденомэктомии.

3.3 Дифференциальный диагноз альдостеромы

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 (дополнительно см. Тема 3.4)
Первичный гиперальдостеронизм это заболевание, характеризующееся чрезмерным выделением альдостерона, которое является относительно независимым от ренин-ангиотензиновой системы и не снижается после натриевой нагрузки. Альдостерон, действуя в дистальных канальцах, увеличивает реабсорбцию Na+ и воды, а также увеличивает экскрецию K+ и H+, и его избыток приводит к развитию артериальной гипертензии.
Причины/формы:
а) альдостерон-продуцирующие аденомы — развиваются в результате моноклональной гиперплазии; выделение альдостерона не зависит от ангиотензина II и связано с суточными колебаниями уровня АКТГ в плазме;
б) двусторонний идиопатический гиперальдостеронизм (двусторонняя гиперплазия коры надпочечников);

в) односторонняя гиперплазия коры надпочечников (мелко- либо крупноузловая);

г) семейный гиперальдостеронизм: I типа — вызванный мутацией, поражающей ген CYP11β2, кодирующий альдостерон-синтетазу, и CYP11β1, кодирующий 11β-гидроксилазу, в результате которой возникает химерический ген, обуславливающий АКТГ-зависимый синтез альдостерона в пучковой зоне коры надпочечников. Прием дексаметазона (влияющего на уменьшение концентрации АКТГ) подавляет избыточное выделение альдостерона, и поэтому данный тип описывают как т. н. глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм (glucocorticoid remediable aldosteronism — GRA); II типа — возникающая семейно альдостерон-продуцирующая аденома и/либо двусторонняя идиопатическая гиперплазия; гиперальдостеронизм не зависит от АКТГ, генетический дефект не установлен, но вероятно связан с геном CYP11β2; III типа — вызванный герминальной мутацией гена KCNJ5 калиевого канала, протекает со значительной гиперплазией коры надпочечников и выраженными симптомами гиперальдостеронизма.

в) рак коры надпочечников, выделяющий альдостерон;

г) опухоли, эктопически продуцирующие альдостерон.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Симптомы: резистентная к лечению АГ с тяжелым течением, может сопровождаться: мышечная слабость, полиурия, полидипсия, парестезии и мышечные судороги, тетания (симптомы тяжелого дефицита калия и алкалоза); нормоволемия (в начальной стадии гиперволемия обусловлена задержкой натрия и воды в организме; спонтанный диурез и нормализация объема внеклеточной жидкости — феномен «ускользания» — вероятно связана с увеличенным выделением предсердного натрийуретического пептида). Выделяемый в избытке альдостерон, действуя синергически с ангиотензином II, приводит к некрозу, фиброзу и пролиферации миоцитов, гипертрофии сердечной мышцы, перестройке и фиброзу сосудов и нарушает функцию эндотелия сосудов; в почках приводит к повреждению средних и малых артериол и нефропатии.

ДИАГНОСТИКА

Диагностика первичного гиперальдостеронизма проводится у больных с артериальной гипертензией:

1) умеренной (>160–179/100–109 мм рт. ст.) или тяжелой (>180/110 мм рт. ст.);

2) резистентной к терапии (>140/90 мм рт. ст. несмотря на использование 3 антигипертензивных ЛС);

3) со спонтанной или индуцированной диуретиками гипокалиемией;

4) со случайно обнаруженной опухолью надпочечника (инциденталома);

5) если у родственников первой степени родства диагностирован первичный гиперальдостеронизм или отягощенный семейный анамнез в отношении раннего развития артериальной гипертензии или острых цереброваскулярных нарушений в молодом возрасте (<40 лет);

6) с сопутствующим обструктивным апноэ сна.

Дополнительные методы исследования

1) гипокалиемия (может отсутствовать при двусторонней гиперплазии надпочечников или при аденомах); концентрация калия в сыворотке определяется после отмены препаратов, влияющих на натриево-калиевый обмен, а также на активность РААС, подтверждается у <30 % пациентов; при правильном употреблении натрия и калия в диете — чем больше употребление натрия, тем большая вероятность возникновения гипокалиемии; у некоторых больных гипокалиемия проявляется во время лечения АГ диуретиками;

2) увеличение экскреции калия с мочой у пациентов с гипокалиемией (>30 ммоль/сут);

3) нормальный уровень натрия в плазме достигающий верхней границы нормы или гипернатриемия;

4) метаболический алкалоз.

Гормональные исследования: забор крови для определения активности ренина плазмы (АРП) и концентрации альдостерона осуществляют с утра, оптимально после 2-х часов пребывания пациента в вертикальном положении; у госпитализированных больных забор крови осуществляется 2-кратно: утром в лежачем положении и после 2 часов пребывания в вертикальном положении; перед проведением гормональных исследований РАА-системы необходимо восполнить дефицит калия и отменить ЛС, влияющее на калиево-натриевый обмен и РАА-систему: за 4 нед. до исследования — спиронолактон, эплеренон, амилорид и другие диуретики (ложноотрицательный результат); за 2 нед. до исследования — β-блокаторы, клонидин, метилдопу (ложноположительный результат), а также дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и ингибиторы ренина (ложноотрицательный результат). Единственными ЛС, которые по мнению многих авторов можно использовать во время гормональной диагностики первичного гиперальдостеронизма, являются верапамил и α-блокаторы. Если высокое АД требует использования других гипотензивных, это необходимо учесть при интерпретации результатов исследований.

АРП и уровень альдостерона в плазме в динамических условиях:

а) угнетение секреции ренина и альдостерона: отсутствие снижения уровня альдостерона после воздействия факторов, угнетающих активность РАА-системы — 3-дневная богатая натрием диета с увеличением потребления натрия (подтвержденная экскрецией натрия с

мочой >200 ммоль/24 ч) — альдостерон в моче >39 нмоль/24 ч (14 мкг/24 ч); тест с каптоприлом (25 мг п/о после пребывания в вертикальном положении ≥1 ч) — отсутствие снижения уровня альдостерона в плазме (>30 %) после 2 ч в положении сидя; супрессивный тест с 0,9 % NaCl — 4-часовая в/в инфузия 0,9 % NaCl 500 мл/ч (мониторинг АД и уровня калия в сыворотке — необходимо помнить что нагрузка большой дозой натрия может быть опасна: у лиц с артериальной гипертензией может развиться гипертонический криз, а при первичном гиперальдостеронизме тяжелая гипокалиемия) — альдостерон в плазме >277 пмоль/л (10 нг/дл): тест с флудрокортизоном (0,1 мг 4 × день п/о на протяжении 4 дней; необходимо обеспечить в диете достаточное поступление натрия и соответствующее восполнение калия во время теста, необходимо поддерживать постоянную концентрацию калия в плазме ≈4 ммоль/л (определение 4 × в день) – концентрация альдостерона в сыворотке крови на 4-й день теста >166 пмоль/л (6 нг/дл) свидетельствует о первичном гиперальдостеронизме, если АРП снижена <0,77 нмоль/л/ч (1 нг/мл/ч), концентрация калия в сыворотке в норме, а концентрация кортизола в 10:00 часов ниже, чем в 7:00 часов. Использование факторов, вызывающих супрессию РААС, требует особой осторожности у лиц с артериальной гипертензией и гипокалиемией.

б) стимуляция секреции ренина и альдостерона: отсутствие роста АРП и концентрации альдостерона после воздействия факторов, стимулирующих активность РАА-системы — 3-дневная бедная натрием диета (до 20–30 ммоль/сут — напр. рисово-фруктовая диета), затем вертикалтная позиция пациента продолжительностью 3–4 часа, или 2-часовая вертикальная позиция с предварительным введением 20-40 мг фуросемида. В норме после пребывания в вертикальном положении АРП и концентрация альдостерона повышаются в 2–3 раза, а при бедной натрием диете или после введения фуросемида — в несколько раз.

Визуализирующие методы исследования: КТ — выявление опухоли надпочечника с диаметром >8–10 мм; патологией считается сегментарное утолщение ножки надпочечника >6–7 мм или целой железы >10 мм. Методика оценки скорости выведения введенного внутривенно контраста позволяет дифференцировать аденому (быстрое выведение) с раком, метастазами и феохромоцитомой. Сцинтиграфия надпочечников с использованием аналога холестерина, меченного 131I позволяет выявлять опухоли, выделяющие альдостерон, с диаметром >1,5 см.

Катетеризация надпочечниковых вен с измерением уровня альдостерона: позволяет достоверно дифференцировать гиперплазию надпочечников от аденомы — уровень альдостерона на стороне опухоли в 4–5 раз выше; исследование выполняется только в специализированных центрах.

Диагностические критерии

1. Скрининговые исследования — альдостерон-рениновое соотношение (АРС, ARR), определяемое утром после 2 часов нахождения в вертикальном положении, и после предварительной заместительной терапии калием (для обеспечения его сывороточной концентрации >4 ммоль/л): снижение АРП <0,77 нмоль/л/ч (1 нг/мл/ч), уровень альдостерона >416 пмоль/л (15 нг/дл) и повышение АРС >30 является показанием для проведения функциональных тестов (стимуляция выделения ренина или супрессия выделения альдостерона), за исключением пациентов с гипокалиемией без другой явной причины, неопределяемой концентрацией ренина в плазме и концентрацией альдостерона >20 нг/дл, которым можно выполнить визуализирующие исследования, и в дальнейшем направить их на оперативное лечение — без необходимости проведения подтверждающих диагноз исследований по угнетению секреции альдостерона.

2. Подтверждение первичного гиперальдостеронизма: отсутствие супрессии или недостаточная супрессия выделения альдостерона физиологическими стимулами (диета с повышенным употреблением натрия, инфузия 0,9 % NaCl [тест с нагрузкой физиологическим раствором]) или ЛС (флудрокортизон, каптоприл), а также отсутствие повышения АРП после перехода в вертикальное положение. Внутривенный тест с нагрузкой физиологическим раствором, выполняемый в сидячем положении, может заменить супрессивный тест с флудрокортизоном. Нагрузка большой дозой натрия может оказаться опасной для пациента с тяжёлой АГ (может спровоцировать гипертонический криз), а также вызвать тяжёлую гипокалиемию.

3. Определение причины автономной секреции альдостерона после подтверждения диагноза первичного гиперальдостеронизма: необходимо применение визуализирующей диагностики — КТ или МРТ надпочечников, при необходимости решающее значение приобретает катетеризация надпочечниковых вен (золотой стандарт дифференциальной диагностики типа первичного гиперальдостеронизма). У лиц <35 лет с гипокалиемией без другой явной причины, с избыточной секрецией альдостерона и с односторонней аденомой надпочечника, подтверждённой при КТ, отсутствует необходимость в катетеризации надпочечниковых вен перед направлением на оперативное лечение. У пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, диагноз которых был выставлен в детстве или в очень молодом возрасте, следует выполнить генетические исследования на предмет семейного гиперальдостеронизма (возможны мутации генов CYP11B2, CYP11B1, KCNJ5).

1) Аденома коры надпочечников — концентрация альдостерона выше, чем при гиперплазии надпочечников, в тесте с переходом в вертикальное положение уровень альдостерона не увеличивается, а даже может снизиться.

2) Двусторонняя гиперплазия надпочечников — концентрация альдостерона в состоянии покоя ниже, чем при аденоме, а после перехода в вертикальное положение возрастает на >30 %; повышены также концентрации 18-ОН-кортикостерона (непосредственного предшественника альдостерона) и кортизола.

3) Семейный гиперальдостеронизм — первичный семейный гиперальдостеронизм необходимо подозревать у лиц, у которых артериальная гипертензия при гиперальдостеронизме проявилась в раннем детстве или гиперальдостеронизм наблюдается у членов семьи, у которых в молодом возрасте имели место цереброваскулярные инциденты. При I типе прием дексаметазона подавляет выделение альдостерона.

Дифференциальная диагностика

1) другие причины артериальной гипертензии, зависимой от МКС

Причины артериальной гипертензии, связанной с избытком минералокортикоидов

Причина артериальной гипертензии	Минералокортикоид	Ведущие клинические (кроме артериальной гипертензии) и гормональные симптомы
первичный гиперальдостеронизм	альдостерон	гипокалиемия ↓↓ АРП ↑↑ альдостерон
врожденная гиперплазия надпочечников: дефицит 17α-гидроксилазы	дезоксикортикостерон	гипогонадизм ↓↓ АРП ↓ альдостерон ↓ кортизол
врожденная гиперплазия надпочечников: дефицит 11β-гидроксилазы	дезоксикортикостерон	вирилизация ↓ АРП ↓ альдостерон
опухоли надпочечника, выделяющие дезоксикортикостерон	дезоксикортикостерон	опухоль надпочечника ↓↓ АРП ↓ альдостерон
синдром кажущегося избытка минералокортикоидов дефицит 11β-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11β-HSD2)	кортизол	полидипсия полиурия ↓↓ АРП ↓↓ альдостерон ↑ метаболиты кортизола или кортизона (THF/THE)

↓ снижение, ↑ увеличение, N — в пределах нормы, THF/THE — отношение тетрагидрокортизола к тетрагидрокортизону (метаболитов кортизола и кортизона)

2) другие причины гипокалиемии;

3) вторичный гиперальдостеронизм — длительная избыточная стимуляция РААС (повышенная АРП и повышенный уровень ангиотензина II) побуждает клубочковую зону надпочечников к избыточной продукции альдостерона. Наиболее частые причины: потеря натрия, гиповолемия, прием больших доз слабительных или мочегонных препаратов, цирроз

печени с асцитом, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нефротический синдром, стеноз почечной артерии, ренин-продуцирующая опухоль, злокачественная артериальная гипертензия (независимо от причины гипертензии), эстрогены (прием при менопаузальной гормональной терапии или оральной контрацепции — увеличивают синтез ангиотензиногена).

4) активирующая мутация минералокортикостероидного рецептора, проявляющаяся у беременных женщин (прогестерон стимулирует этот рецептор).

ЛЕЧЕНИЕ

1. Цели лечения: нормализация артериального давления, уровня калия в сыворотке и выделения альдостерона.

2. Рекомендуется поддержка нормальной массы тела, умеренные физические нагрузки и диета с ограничением потребления соли (<100 ммоль/сут; также перед операцией аденомы).

Оперативное лечение

Односторонняя лапароскопическая адреналэктомия является методом лечения первого выбора в случае альдостерон выделяющей аденомы.

Фармакологическое лечение

1. Блокаторы минералокортикоидных рецепторов: показания — перед оперативным лечением альдостерон-продуцирующей аденомы (по завершении гормональной диагностики); в случае противопоказаний к оперативному лечению; при двусторонней гиперплазии надпочечников (идиопатической или семейной)

1) спиронолактон во время приема пищи, первоначально 12,5–50 мг 2 × в день, в случае необходимости доза увеличивается до 100 мг 2 × в день (используется доза, обеспечивающая нормальный уровень калия без необходимости дополнительного приема препаратов калия; через несколько месяцев возможно снижение дозы, даже до 25 мг 2 × в день); побочные действия — гинекомастия (у 50 % мужчин при дозе >150 мг/сут), импотенция либо нарушение менструального цикла вследствие блокирования действия соответственно андрогенов либо прогестагенов, тошнота, рвота, диарея;

2) эплеренон 25 мг 2 × в день (можно повышать до 100 мг/сутки) — меньше побочных действий, чем у спиронолактона; через несколько месяцев терапии можно выполнить попытку снижения дозы при условии сохранения надежного контроля артериального давления.

2. Другие калийсберегающие диуретики: в случае непереносимости спиронолактона и недоступности эплеренона применяется амилорид 5 мг 2 × в день, макс. 20 мг/сут, обычно в комбинации с гидрохлоротиазидом (комбинированный препарат содержит соответственно 5 мг и 50 мг этих лекарственных средств) 1 таблетка 1–2 × в день.

3. ИАПФ: при двусторонней гиперплазии надпочечников, если блокаторы минералокортикоидного рецептора не приводят к нормализации артериального давления.
4. ГКС при семейном гиперальдостеронизме I типа: чаще всего дексаметазон 0,5–0,75 мг/сут.

3.4 Дифференциальный диагноз инциденталом

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

Таблица 2. КТ и МРТ семиотика некоторых типов образований надпочечников [5].

	ДОНП	АКР	ФХЦ	Метастаз
Размер (d)	‹ 3 cm	›4 cm	›3 cm	обычно ‹3 cm
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 HU	›10-25 HU	›10-25 HU	›10-25 HU
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: HU—единица Хаунсфилда.

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 этологии (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 HU), 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 патогномоничные 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.

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. Вненадпочечниковая 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 вненадпочечниковую локализацию и, почти всегда, норадреналиновый (норметанефриновый) тип секреции.

ФХЦ в рамках болезни фон Гиппеля-Линдау характеризуются также, норадреналиновым типом секреции опухоли. Вненадпочечниковые 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 медуллярным 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 межуточного 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 инциденталомами, 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 проводиться 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, диссеминированием 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.

• **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.

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 CYP3A4 печени	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, рифапин, рифампицин, этосуксимид, пиоглитазон
Препараты, замедляющие метаболизм дексаметазона за счет снижения активности фермента печени CYP3A4	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 снижение 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 Лиддла: 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

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 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-)
Са2+-блокаторы (группа дигидропиридинов)	→↓	↓↑	↑ (Л-)
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-)

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

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)	Вазодилятатор	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.

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, де-

прессия, 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.

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, нескомпенсированной 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.

Отмена всех влияющих на результат АРС антигипертензивных средств возможна у пациентов с умеренной гипертонией. При тяжелом течении АГ рекомендована замена на гипотензивные пре-параты минимально влияющие на АРС.

3.5 Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН, адрено-генитальныйсиндром)

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

Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН) – это группа аутосомно-рецессивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников.

Причиной развития любой формы ВДКН являются мутации генов, отвечающих за синтез ферментов или транспортных белков, участвующих в биосинтезе кортизола. ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы обусловлена мутацией в гене ***CYP21 (CYP21A2, CYP21B)***, находящемся в HLA-комплексе на коротком плече 6-й хромосомы (6p21.3). Большинство (75-80%) мутаций приходится на точечные микроконверсии между геном ***CYP21*** и гомологичным ему псевдогеном ***CYP21P (CYP21A1P, CYP21A)***, в то время как всего 20-25% приходится на крупные мутации – делеции и конверсии, приводящие к более тяжелым формам ВДКН. Кроме того, существуют более редкие спорадические мутации. В большинстве случаев дефицита 21-гидроксилазы отмечается наличие фенотип-генотипической корреляции. Так мутации, сопровождающиеся сохранением более 5% активности фермента, приводят к неклассической форме заболевания; крупные делеции и сплайсинг-мутации, при которых активность фермента снижена до 0-2% - к классическим формам. Одни и те же мутации могут приводить к разным фенотипическим проявлениям. В случае компаунд-гетерозиготных мутаций клиническая картина определяется более «легкой» мутацией. В отличие от детского возраста, у взрослых несколько более высока чувствительность минералокортикоидных рецепторов, поэтому те мутации, что в детстве чаще давали клиническую картину, характерную для сольтеряющей формы, у взрослых могут проявляться в виде простой вирильной формы.

Фенотипические проявления различных генотипов у взрослых пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы в РФ.

Мутация	**Клинические признаки заболевания (%)**
I2spl/I2spl	Сольтеряющая 85% Вирильная 15%
I172N/I172N	Сольтеряющая 21% Вирильная 78%
E3del/E3d	Сольтеряющая 100%

el	
R356W/R356	Сольтеряющая 100%
Q318X/Q318X	Сольтеряющая 100%
I2spl/I172N	Сольтеряющая 100%
I2spl/P30L	Вирильная 100%
I2spl/V281L	Вирильная 100%
I172N/R356W	Вирильная 100%

Гипертоническая форма ВДКН развивается вследствие мутаций гена ***CYP11B***, локализованном на 8 хромосоме (8q21-q22). В организме человека функционируют 2 изоформы фермента, обладающие 93% идентичностью. 11-бета-гидроксилаза 1 типа (***CYP11B1***) вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников, отвечает за биосинтез кортизола и регулируется АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Именно дефицит фермента 11-бета-гидроксилазы 1 типа приводит к развитию гипертонической формы ВДКН.

Изолированный дефект второй изоформы 11-бета-гидроксилазы (альдостерон-синтетазы) к ВДКН не относится.

Нарушение синтеза кортизола вследствие недостаточности фермента 21-гидроксилазы ведет к тому, что по механизму отрицательной обратной связи избыток АКТГ стимулирует корковый слой надпочечников, что вызывает ее гиперплазию. При этом из-за существующего ферментативного блока на пути стероидогенеза накапливаются предшественники кортизола и андрогенов, пути образования которых не заблокированы.

Адреногенитальные расстройства (E25):

- E25.0 - Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов;
- E25.8 Другие адреногенитальные нарушения;
- E25.9 Адреногенитальное нарушение неуточненное.

Классификация ВДКН

В настоящее время описано 7 форм ВДКН:

- липоидная гиперплазия коры надпочечников (дефицит StAR-протерина);
- дефицит 20,22-десмолазы;
- дефицит 17-бета-гидроксилазы/17,20-лиазы;
- дефицит 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназы;

- дефицит 21-гидроксилазы - наиболее частая форма ВДКН, встречающаяся более чем в 90% случаев;
- дефицит 11-бета-гидроксилазы;
- дефицит оксидоредуктазы.

Диагностика

Жалобы и анамнез

Жалобы пациентов определяются клинической картиной дефицита 21-гидроксилазы. Она складывается из двух основных составляющих: надпочечниковой недостаточности, возникающей вследствие дефицита синтеза кортизола и альдостерона, и гиперандрогении, возникающей из-за избыточной продукции незаблокированных половых стероидов. В зависимости от степени сохранности активности фермента 21-гидроксилазы выделяют две классические формы ВДКН: сольтеряющую и вирильную.

При сольтеряющей форме имеется дефицит как минералокортикоидов, так и глюкокортикоидов. Причем дефицит последних, при отсутствии компенсации, приводит к развитию смертельно-опасного состояния – сольтеряющего криза, обусловленного снижением реабсорбции натрия в канальцах почек, снижением объем циркулирующей крови, артериального давления, развитием выраженного обезвоживания. Наиболее тяжело сольтеряющие кризы протекают в детском возрасте, с возрастом их частота снижается, однако в стрессовых ситуациях, при операциях, травмах, интеркуррентных заболеваниях, они могут осложнить течение заболевания и у взрослых.

При вирильной форме отмечается только дефицит кортизола, что при отсутствии лечения проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, потемнением кожных покровов на фоне симптомов гиперандрогении.

Физикальное обследование

Признаки гиперандрогении у женщин с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы ярко выражены и при отсутствии лечения проявляются вирилизацией наружных половых органов, аменореей, выраженной алопецией и гирсутизмом. В недиагностированных случаях ВДКН пациентки с женским кариотипом имеют мужской фенотип. У мужчин признаки надпочечниковой гиперандрогении проявляются в меньшей степени, чем в детском возрасте, к ним можно отнести акне и бесплодие.

Нередко у пациентов отмечается низкий конечный рост, что может являться следствием как недостаточного (из-за избытка андрогенов), так и избыточного (из-за избытка глюкокортикоидов) лечения в детстве.

Неклассическая форма ВДКН не сопровождается признаками надпочечниковой недостаточности и проявляется довольно поздно – после пубертата. У мужчин практически никогда не

диагностируется и не требует лечения в связи с отсутствием характерных признаков. У женщин отмечаются признаки умеренной гиперандрогении: акне, гирсутизм, алопеция; нарушение менструального цикла, бесплодие и невынашивание беременности.

У пациентов с дефицитом 11-бета-гидроксилазы, как и при вирильной форме 21-гидроксилазы, развиваются клинические признаки, связанные с действием избытка андрогенов и дефицита кортизола. Поэтому в детском возрасте нередко пациентам ошибочно устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы, тем более что уровень 17-ОН-прогестерона (17ОНР) у них повышен, как и при вирильной форме. Заподозрить гипертоническую форму можно в случаях повышения артериального давления у пациентов на глюкокортикоидной терапии в отсутствие признаков передозировки терапии. АГ, которая встречается у 2/3 пациентов с дефицитом 11-бета-гидроксилазы, начинает проявляться в разном возрасте, чаще в детстве, может носить выраженный характер с развитием осложнений: гипертрофия левого желудочка, ретинопатия, макроваскулярные осложнения.

Лабораторная диагностика

Диагностика классических форм дефицита 21-гидроксилазы

В качестве основного метода выявления классических форм дефицита 21-гидрокислазы рекомендуется проводить неонатальный скрининг.

ВДКН является генетическим, потенциально летальным и имеющим четкий диагностический маркер заболеванием, оптимальным методом выявления ВДКН во всем мире в настоящее время считается проведение неонатального скрининга. С середины 2006 г. он был внедрен в России, что позволяет поставить диагноз и начать лечение в раннем возрасте. Поэтому диагностика классических форм во взрослом возрасте уже не требуется. Однако иногда заболевание не диагностируется вовремя, и установление диагноза требуется в старшем возрасте. Обычно эта ситуация возникает у взрослых при сочетании несоответствия паспортного и генетического пола или при длительно существующей тяжелой вирилизации.

В случаях необходимости постановки диагноза в более позднем возрасте рекомендуется использовать как главный диагностический маркер уровень 17ОНР в сыворотке крови в ранние утренние часы. ***Диагностика дефицита 21-гидроксилазы основана на определении уровня 17ОНР – предшественника кортизола, находящегося непосредственно над ферментативным блоком. При классических формах его уровень обычно значительно превышен – более 300 нмоль/л или более 100 нг/мл. Отмечается значительное повышение уровней тестостерона, андростендиона и других предшественников половых стероидов. При таких показателях диагноз не вызывает сомнений, дополнительного подтверждения не требуется.***

Для окончательного уточнения диагноза и с целью генетического консультирования пациентов используется генетическое исследование на наличие мутаций в гене 21-гидроксилазы - CYP21. Генотипирование ВДКН должно проводиться в сертифицированных лабораториях, в которых имеется адекватный контроль качества проводимых анализов и где можно провести секвенирование гена CYP21, если скрининг на наиболее частые мутации оказался неинформативным.

Диагностика неклассической формы 21-гидроксилазы

Диагностику нВДКН рекомендуется проводить у женщин с признаками гирсутизма, алопеции, акне, нарушениями менструального цикла, бесплодием и/или привычным невынашиванием беременности.

Рекомендуется проводить диагностику нВДКН по результатам утреннего уровня 17ОНР в сыворотке крови в раннюю фолликулярную фазу, далее при необходимости диагноз можно подтвердить с помощью стимулирующего теста с тетракозактидом. В РФ, с учетом отсутствия зарегистрированных препаратов тетракозактида короткого действия, возможно проведение пробы с тетракозактидом-депо.

Не рекомендовано исследовать для диагностики нВДКН уровни дигидротестостерона, андростендиола глюкоронида, 17 кетостероидов мочи.

Для диагностики неклассической формы забор крови на 17ОНР проводят рано утром в фолликулярную фазу цикла (не позднее 5-7 дня), при аменорее – в любой день, строго вне беременности. Нормой считаются показатели менее 6 нмоль/л или менее 2 нг/мл, ниже этих уровней нВДКН практически не встречается. В случае значений базального 17ОНР более 30 нмоль/л или 10 нг/мл, диагноз ВДКН считается подтвержденным, и дополнительной диагностики не требуется. При пограничных значениях 17ОНР (6-30 нмоль/л или 2-10 нг/мл – так называемая «серая зона»), выявленных минимум при двукратном определении, необходимо проводить дополнительный стимулирующий тест с тетракозактидом – синтетическим аналогом АКТГ, что является золотым стандартом диагностики ВДКН во всем мире.

В норме уровень 17ОНР на стимуляции не должен превысить 30 нмоль/л, уровень кортизола должен стать более 500 нмоль/л. Превышение уровня 17ОНР более 30 нмоль/л свидетельствует в пользу неклассической формы ВДКН.

Протокол проведения пробы с тетракозактидом-депо:
- исходно исследуется базальный уровень 17ОНР утром в раннюю фолликулярную фазу цикла - после забора крови глубоко внутримышечно вводится 1 мг тетракозактида-депо

- через 12 и/или 24 часа исследуются уровни 17ОНР и кортизола

Так как данный вариант пробы не используется в мире, для него не разработаны собственные критерии, по которым можно оценивать результаты, а данные авторов в РФ разнятся. Поэтому предлагается экстраполировать критерии диагностики с короткой пробы и оценивать их аналогично тесту с коротким тетракозактидом

Диагностика ВДКН вследствие дефицита 21-гидроксилазы

Базальный уровень 17ОНР

< 6 нмоль/л (< 2 нг/мл)	6-30 нмоль/л (2-10 нг/мл)	> 30 нмоль/л (> 10 нг/мл)
Дополнительная диагностика не требуется	**оказано проведение пробы с тетракозактидом**	**Дополнительная диагностика не требуется**
	< 30 нмоль/л (< 10 нг/мл) — **Патологии не выявлено**	>30 нмоль/л (>10 нг/мл) — **Неклассическая ВДКН**

При положительных или сомнительных результатах определения 17ОНР или теста с тетракозактидом, а так же в целях генетического консультирования далее рекомендуется проводить генотипирование.

В случаях, когда проведение стимулирующего теста с тетракозактидом невозможно, либо при его сомнительных результатах окончательным этапом диагностики является генетическое исследование на наличие мутации в гене 21-гидроксилазы — CYP21.

При интерпретации полученных результатов необходимо учитывать несколько факторов. Во-первых, некоторые лаборатории в РФ проводят диагностику лишь 2-3 наиболее крупных мутаций, характерных для классических форм 21-гидроксилазы. Поэтому перед направлением на исследование необходимо уточнять, проводится ли исследование точечных мутаций, специфичных для неклассической формы). Во-вторых, ВДКН является аутосомно-рецессивным заболеванием, поэтому для подтверждения диагноза необходимо, чтобы было выявлено одновременно 2 мутации в определяемых положениях гена (это может быть гомозиготная мутация либо 2 разные мутации в гетерозиготном положении). При выявлении лишь одной гетерозиготной мутации человек считается здоровым гетерозиготным носителем, и лечения не требуется.

<u>Диагностика дефицита 11-бета-гидроксилазы</u>

Диагностику ГФ ВДКН рекомендовано проводить по уровню 11-дезоксикортизола в сыворотке крови у пациентов с нетипичным течением ВДКН или появлением АГ.

Основным маркером диагностики ГФ ВДКН является определение 11-дезоксикортизола - основного предшественника кортизола, находящегося над ферментативным блоком, который при классическом варианте заболевания превышает норму более чем в 5-10 раз. Однако в рутинной практике это возможно сделать только в ходе проведения мультистероидного анализа. Поэтому при подозрении на ГФ ВДКН, например, при низком

уровне калия и активности ренина плазмы (АРП) вне приема минералокортикоидный препаратов (МК) или передозировки глюкокортикоидных препаратов (ГК), при повышении АД у пациентов с ранее выявленной вирильной формой заболевания, а также при отсутствии типичных мутаций в гене CYP21, пациента необходимо направить в специализированные центры для уточнения диагноза и подбора терапии.

Исследование мутаций в гене CYP11B1 проводится редко, поэтому в России генетическую диагностику можно провести только с помощью секвенирования гена. В некоторых странах (Израиль) исследование одной из наиболее частых мутаций - His R448H - применяется в рутинной практике.

В литературе описаны случаи неклассической формы дефицита 11-бета-гидроксилазы. В клинической картине доминируют гиперандрогения и нарушения менструального цикла у женщин, при этом АГ при этой форме заболевания нет, либо она носит незначительный характер. Диагностировать неклассическую форму можно на основании повышения 11-дезоксикортизола при проведении тандемной масс-спектрометрии.

Инструментальная диагностика

Рекомендуется использовать такие методы инструментальной диагностики, как УЗИ, КТ, денситометрию, ЭГДС с целью оценки осложнений заболевания и длительной заместительной терапии ГКС.

Инструментальная диагностика у взрослых пациентов с ВДКН направлена на выявление образований в надпочечниках, особенно при эпизодах длительной декомпенсации в анамнезе (УЗИ, КТ надпочечников). Необходимый этап – оценка состояния репродуктивной системы, используемые скрининговые методики – УЗИ органов малого таза у женщин, тестикул у мужчин. При первичном обращении пациента проводится инструментальная оценка состояния минеральной плотности костной ткани (проведение денситометрии минимум 2 отделов - позвоночник, шейка бедра). Необходимо помнить о важности мониторирования состояния желудочно-кишечного тракта пациентов - проведение УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС - . пациенты находятся на пожизненной терапии глюкокортикостероидами.

Лечение

Консервативное лечение

<u>Лечение пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы</u>

Рекомендовано лечить взрослых пациентов с классическими формами ВДКН гидрокортизоном или длительно действующими ГК

Лечение классических форм ВДКН сводится к пожизненному применению глюкокортикоидов и минералокортикоидов (при сольтеряющей форме). Основная

сложность лечения ВДКН заключается в том, что в настоящее время не разработаны препараты, полностью имитирующие собственную секрецию кортизола и способные в физиологических дозах полностью подавить избыточный синтез надпочечниковых андрогенов, поэтому ведение пациентов сводится к балансированию между признаками гиперкортицизма и гиперандрогении.

В отличие от детского возраста, когда рекомендуется вести пациентов только на глюкокортикоидных препаратах короткого действия, у взрослых пациентов возможно использование как препаратов короткого (гидрокортизон), так и длительного действия (преднизолон, дексаметазон, метилпреднизолон). Наиболее часто используется следующая схема перевода с одного глюкокортикоидного препарата на другой: 20 мг гидрокортизона - 5 мг преднизолона - 4 мг метилпреднизолона - 0,375-0,5 мг дексаметазона.

Время назначения глюкокортикоидных препаратов при ВДКН остается дискутируемым вопросом. Есть сторонники назначения больших доз утром, которые считают такой режим более физиологичным, так как он лучше имитирует циркадианный ритм выработки кортизола. Другие же отмечают достижение лучшей компенсации при применении больших доз на ночь за счет подавления ночного выброса АКТГ. В России чаще применяется второй вариант.

При сольтеряющей форме дефицита 21-гидроксилазы дополнительно к ГК применяют МК (флудрокортизон)

Для компенсации минералокортикоидной функции используется флудрокортизон.

Препараты глюко- и минералокортикоидов, используемые в лечении классических форм ВДКН,

Гидрокортизон	20-40 мг/сут разделить на 2-3 приема
Преднизолон	5-10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75-1,0 мг/сут на ночь
Метилпреднизолон	4-6 мг/сут на ночь
Флудрокортизон	50-150 мкг/сут на 1-2 приема

Рекомендовано увеличение дозы ГК, переход на парентеральное введение ГК в острых ситуациях (фебрильная температура (>38,5°С), гастроэнтерит с дегидратацией, операции под общей анестезией и массивные травмы).

У пациентов с классическими формами ВДКН в организме не происходит адекватной выработки кортизола в ответ на стресс, при заболеваниях, сопровождающихся высокой температурой, гастроэнтерите с дегидратацией, операциях и травмах. Поэтому всем пациентам с ВДКН рекомендуется носить при себе идентификационные документы, указывающие, что у них имеется данное заболевание, и в случае ургентных ситуаций им

необходимо незамедлительное введение гидрокортизона. Так как заболевание является редким и не знакомо многим специалистам первичного звена, предложено указывать у таких пациентов наличие хронической надпочечниковой недостаточности, что облегчает принятие решения в данных ситуациях.

В случае интеркуррентных заболеваний, при которых сохранена возможность продолжения перорального приема ГК, необходимо увеличение дозы глюкокортикоидов в 2-3 раза. При неэффективности вводится гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) 50-100 мг внутримышечно, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов. В случае отсутствия улучшения самочувствия в течение 24-48 часов рекомендуется госпитализация в стационар, проводится внутривенная инфузия гидрокортизона на фоне регидратационной терапии. При применении парентерального гидрокортизона, доза флудрокортизона не меняется, либо даже отменяется. Как только состояние пациента стабилизируется, следует постепенно вернуться к обычным дозам препаратов.

При эмоциональном и нервном напряжении, при легких вирусных заболеваниях и предстоящей физической нагрузке увеличивать дозу ГК не рекомендуется.

Лечение пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Лечение пациенток с нВДКН с помощью ГК рекомендовано проводить при выявлении значимой гиперандрогении, бесплодия или невынашивания беременности.

У женщин с выраженными симптомами гиперандрогении возможно назначение ГК. После начала терапии восстановление менструального цикла и уменьшение акне можно ожидать через 3 мес., а гирсутизма – в течение 30 мес. Помимо этого терапию можно проводить комбинированно с КОК и/или антиандрогенами, а также рекомендовать женщинам различные методы эпиляции.

Препараты ГК, используемые в лечении неклассической ВДКН,

Гидрокортизон	10-30 мг на 2-3 приема в день
Преднизолон	2,5-7,5 мг на ночь
Дексаметазон (только вне беременности)	0,25-0,75 мг на ночь
Метилпреднизолон	2-6 мг на ночь

Несмотря на то, что у 68% женщин с неклассической ВДКН самопроизвольные беременности могут наступить и без глюкокортикоидов, спонтанные выкидыши на ранних сроках при отсутствии лечения встречаются часто. Поэтому рассматривать вопрос о ГК терапии необходимо на этапе планирования беременности, особенно у женщин

с бесплодием или привычным невынашиванием беременности. Лечение может проводиться с помощью любого глюкокортикоидного препарата, за исключением дексаметазона. Дозы препаратов с наступлением беременности обычно не меняются, лечение проводится до родов.

При неклассической ВДКН отсутствует дефицит кортизола и сольтеряющие кризы, нет необходимости повышать дозу ГК во время стрессов, оперативных вмешательств или ОРВИ. Исключением является выявление недостаточной выработки кортизола во время стимулирующего теста (менее 500 нмоль/л), поэтому в случае подтверждения диагноза с помощью проведения пробы с тетракозактидом необходимо исследовать этот показатель и учитывать его, например, при родоразрешении.

У женщин с умеренной гиперандрогенией и дисфункцией яичников вне планирования беременности рекомендуется применение вместо ГК симптоматической терапии: КОК и/или антиандрогены.

Несмотря на то, что патогенетическое лечение неклассической формы ВДКН должно проводиться по тем же принципам, что и при классических формах (путем возмещения дефицита кортизола), необходимость назначения ГК терапии абсолютно всем женщинам с неклассической ВДКН вызывает большие споры у специалистов по всему миру. Дело в том, что дозы ГК, необходимые для подавления избыточной продукции андрогенов, нередко являются супрафизиологическими, что вызывает определенные опасения в плане пожизненного приема. Поэтому все больше специалистов во врем мире приходят к мнению, что вне планирования беременности и выраженной гиперандрогении применение ГК не является обязательным и может быть заменено симптоматической терапией в виде КОК и/или антиандрогенов.

Препараты антиандрогенов и КОК, использующиеся в терапии неклассической ВДКН,

Ципротерон	10-50 мг в сутки с 1 по 15 день цикла в виде монотерапии, в комбинации или в составе КОК циклически в режиме 21/7
Спиронолактон	100-200 мг в сутки
Финастерид	2,5-5 мг в сутки
Флутамид	50-150 мг в сутки
Этинилэстрадиол/дроспиренон	0,03/3 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7 или 24/4
Этинилэстрадиол/хлормадинон	0,03/2 мг по 1 т. циклически в режиме 21/7

Лечить бессимптомные формы нВДКН у женщин не рекомендуется. Лечить мужчин с нВДКН не рекомендуется.

Диагностика и лечение нВДКН у мужчин не имеет клинического значения, т. к. единственной ожидаемой пользой терапии в этих случаях являлась бы профилактика возникновения TART, которые при нВДКН у мужчин не описаны.

<u>Лечение ГФ ВДКН</u>

Лечение ГФ ВДКН рекомендуется проводить по тем же принципам, что и лечение вирильной формы, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы.

Пациенты с классической формой дефицита 11-бета-гидроксилазы, как и при других формах ВДКН, пожизненно получают препараты ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и АГ. Если препаратом выбора у детей является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и препараты длительного действия. Необходимости в назначении МК у таких пациентов нет, так как повышение ДОК приводит к отсутствию минералокортикоидной недостаточности.

Пациентам с ГК ВДКН дополнительно рекомендуется назначать антигипертензивные препараты, предпочтительными считаются калийсберегающие диуретики и дигидропиридиновые блокаторы Са-каналов.

Препараты, используемые в лечении ГФ ВДКН

Гидрокортизон	20-40 мг/сут разделить на 2-3 приема
Преднизолон	5-10 мг/сут на 2 приема
Дексаметазон	0,75-1,0 мг/сут на ночь
Метилпреднизолон	4-6 мг на ночь
Антигипертензивные препараты	
Нифедипин	30-90 мг ретардная форма, 10-20 мг 2-3 раза вдень (неретардная форма)
Спиронолактон	25-200 мг в день
Эплеренон	25-50 мг в день

Хирургическое лечение

Рекомендуется проводить первый этап феминизирующей пластики наружных половых органов в первые годы жизни ребенка и завершать все этапы хирургического лечения у пациенток с ВДКН в пубертатном возрасте.

Особое внимание должно быть уделено феминизирующей пластике наружных гениталий у женщин с ВДКН, своевременности ее проведения, оценке состоятельности оперативного вмешательства и отсутствия развития постоперационных осложнений (рубцы, стриктуры) Вирилизация гениталий наблюдается у пациенток с рождения. При высокой степени вирилизации феминизирующая пластика проводится в два этапа: первый этап, включающий клиторопластику и рассечение урогенитального синуса, проводится в первые годы жизни ребенка, второй этап – интроитопластику – рекомендуется проводить после наступления менархе и достижения достаточной эстрогенизации гениталий. В практике встречаются случаи, когда второй этап пластики не проводится вплоть до взрослого возраста. Таких женщин необходимо направлять в федеральные специализированные центры гинекологического профиля, где имеется опыт таких операций, а также

специализированная команда хирургов, анестезиологов и эндокринологов.

Иное лечение

Двусторонняя адреналэктомия

Редко у пациентов с неконтролируемой гиперандрогенией при условии приверженности к лечению может быть рекомендовано проведение двусторонней адреналэктомия.

Небольшой процент пациентов с тяжелой сольтеряющей формой ВДКН с практически полным отсутствием активности 21-гидроксилазы не поддаются лечению ГК: даже при использовании высоких доз препаратов не снижается выработка андрогенов и остаются признаки вирилизации. Особенно это актуально при решении вопроса о восстановления фертильности. В таких случаях рядом авторов предлагается альтернативный метод лечения ВДКН - двусторонняя адреналэктомия. Однако этот метод лечения вызывает много вопросов. С одной стороны, ее проведение уменьшает вирилизацию и позволяет применять меньшие дозы ГК. С другой – имеются интраоперационные риски, риск адреналовых кризов постоперационно. Противопоказано проводить двустороннюю адреналэктомию некомплаентным пациентам, в послеоперационном периоде нерегулярный прием препаратов заместительной терапии ГК может оказаться фатальным. Поэтому решение о проведении столь радикального лечения не должно проводиться рутинно. При возникновении подобных ситуаций, когда пациенты не достигают компенсации даже при применении супрафизиологических доз ГК и развитии ятрогенного гиперкортицизма, они должны быть направлены в федеральный центр эндокринологического профиля для решения вопроса об оптимальном методе лечения.

Диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Не реже 1 раза в год всем пациентам проводить обследование для уточнения степени компенсации заболевания

С целью оценки степени компенсации рекомендуется использовать показатели 17ОНР, тестостерона, андростендиона, а также АРП при сольтеряющей форме ВДКН. ***Измерение АКТГ не является необходимым для определения диагностической или лечебной тактики у пациентов с ВДКН. У женщин с сохраненным менструальным циклом исследование желательно проводить в раннюю фолликулярную фазу, при приеме комбинированных оральных контрацептивов (КОК) – на 3-4 день цикла (до начала новой упаковки КОК для исключения перекрестной реакции), на фоне аменореи – в любой день. У мужчин динамическое наблюдение осложняется тем, что уровень тестостерона, в основном, отражает гонадную, а не надпочечниковую продукцию и поэтому не позволяет адекватно оценить компенсацию заболевания. Мужчины с длительной декомпенсацией или объемными образованиями в яичках из остаточной надпочечниковой ткани (TART), могут***

иметь низкий уровень тестостерона из-за снижения функции клеток Лейдига. Поэтому главными маркерами становятся уровни 17ОНР и андростендиона.

По данным ФГБУ ЭНЦ оптимальными критериями адекватности глюкокортикоидной терапии у мужчин являются значения 17ОНР 12-36 нмоль/л (4-12 нг/мл) при нормальном уровне андростендиона. У женщин репродуктивного возраста необходимо поддерживать более низкие целевые значения 17ОНР - 6-16 нмоль/л (2-5 нг/мл), в сочетании с нормальными уровнями андрогенов и отсутствием клинических признаков декомпенсации заболевания или гиперкортицизма. В отдельных случаях (при планировании беременности или в случае наличия TART у мужчин) выбираются индивидуальные целевые показатели. При необходимости применения минералокортикоидов при сольтеряющей форме заболевания необходимо поддерживать уровень АРП на верхней границе нормы или повышенным, но не более чем в 2 раза. Следует помнить, что с возрастом потребность в МК снижается, и доза препарата может корректироваться.

Диспансерное наблюдение у взрослых пациентов с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы

При неклассической форме не существует рекомендаций по динамическому наблюдению и оценке степени компенсации заболевания.

Вне планирования беременности и при умеренной гиперандрогении, когда в качестве основного метода лечения выбирается КОК и/или антиандрогенная терапия, такие пациентки обычно не наблюдаются эндокринологами, а дальнейшее наблюдение и коррекцию терапии проводит гинеколог.

У больных с тяжелой гиперандрогенией и выборе в пользу длительной ГК терапии наблюдение должно проводиться аналогично классическим формам ВДКН.

Беременность при ВДКН

Наблюдение за беременными с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы

Рекомендуется при наступлении беременности продолжить терапию ГК и МК в тех же дозах, что применялись до беременности. Увеличение дозы ГК показано только при развитии признаков надпочечниковой недостаточности.

Основная сложность ведения беременных с классическими формами ВДКН заключается в том, что во время беременности уровни андрогенов постепенно повышаются вследствие увеличения уровня секс-связывающего и кортизол-связывающего глобулина, поэтому не существует критериев оценки адекватности терапии. Ряд авторов предлагает использовать показатели 17ОНР, тестостерона и андростендиона с частотой 1 раз в 6-8 недель и оценивать не их абсолютные значения, а динамику. Другие предлагают ориентироваться только на клинически признаки: признаки угрозы невынашивания, гипо-

или гиперкортицизма или изменения АД.

Доза минералокортикоидов иногда требует увеличения во 2 триместре беременности при развитии ортостатической гипотензии. Женщины с ВДКН находятся в группе риска по развитию гестационного диабета, поэтому во время беременности необходимо проводить контроль гликемии и при нормальных показателях (гликемия венозной плазмы менее 5,1 ммоль/л) - ПГТТ на сроке 24-28 недель.

Во время родов рекомендуется вводить гидрокортизон (гидрокортизон сукцинат натрия) парентерально 50 мг в/м или в/в, далее при необходимости введение повторяется по 50 мг каждые 4-6 часов, с последующим возвращением на пероральный прием препаратов в течение 1-2 суток. Если женщине проводилась пластика НПО, рекомендуется родоразрешение путем кесарева сечения для уменьшения травматизации.

При беременности не рекомендуется применение ГК препаратов, которые проходят через плаценту (дексаметазон).

Он ***не инактивируется ферментом плаценты 3-гидроксистероиддегидрогеназой и в неизменном виде проходит в кровь плода.***

<u>Наблюдение за беременными с неклассическими формами дефицита 21-гидроксилазы</u>

При планировании беременности и переводе пациентки с КОК на ГК основным критерием компенсации является восстановление спонтанной овуляции и наступление беременности. После ее наступления доза ГК обычно не корректируется, никакие лабораторные показатели не исследуются. Родоразрешение проводится по общим акушерским показаниям. В день родов женщинам, у которых в результате теста с тетракозактидом выявлялось неадекватное повышение кортизола (менее 500 нмоль/л), необходимо введение гидрокортизона парентерально. После родов в плановом порядке эндокринологом принимается решение о необходимости дальнейшего лечения пациентки с помощью ГК или возможности постепенной его отмены.

3.6 Дифференциальный диагноз объемных образований 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 – см. Тема 3.4

3.7 Ведение острой и хронической надпочечниковой недостаточности

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

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.

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 проявляется 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.

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. гиперкальцемия 5. повышение мочевины

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, адреналэктомия 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 аминоглютетимидом 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 клиническим симптомами, подозрительными на 1-НН, показано проведение теста со стимуляцией 1-24АКТГ, если позволяет состояние пациента и имеются возможности для его проведения.

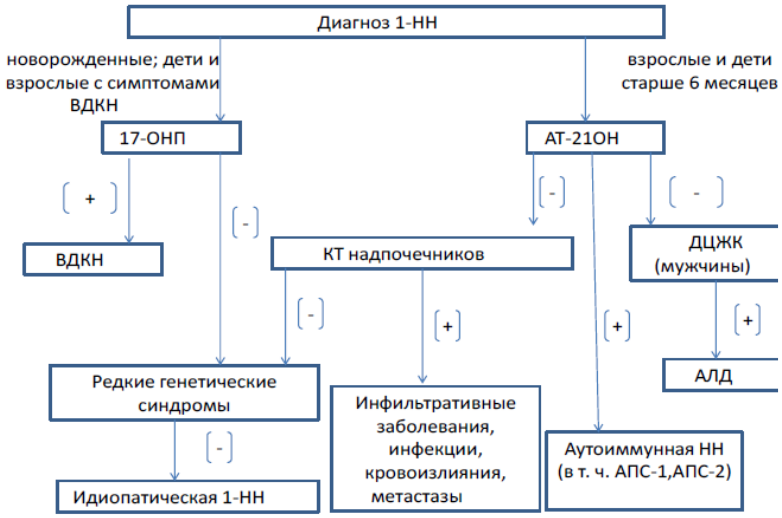
Пациентам в тяжелом состоянии с симптомами надпочечниковой недостаточности или аддисонического криза, необходимо незамедлительно начинать в/в введение гидрокортизона (или преднизолона) в адекватной дозе, не дожидаясь результатов диагностических анализов.

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 адренокортикальной 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 адренолейкодистрофии (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 приблизится 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 симптомаз 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.

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.

Таблица 3. Коррекция заместительной терапии при 1-НН

Условие	Действие
Лихорадка	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при t 38грС, в 3 раза при t 39грС 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.

1-НН может сочетаться с эссенциальной АГ. У пациента с 1-НН и АГ необходимо оценивать адекватность и минералкортикоидной 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.

Острая недостаточность коры надпочечников

Комплекс клинических симптомов, вызванных внезапным, значительным дефицитом кортизола, представляющим угрозу для жизни.

Острая надпочечниковая недостаточность может развиться:

1) у пациентов с диагностированным и леченным гипокортицизмом:

а) после прекращения пациентом заместительной терапии;

б) в стрессовых ситуациях, без гормональной профилактики адекватной дозой гидрокортизона; нередко это первый сигнал о недиагностированном заболевании;
в) в результате недостаточного всасывания гидрокортизона из-за диареи или рвоты, часто в процессе желудочно-кишечной инфекции;
г) при повышенном метаболизме ГКС под влиянием одновременно принимаемых препаратов (фенитоина, барбитуратов, рифампицина, митотана), или при гипертиреозе;
2) у лиц с ранее не нарушенной секреторной функцией надпочечников:
а) вследствие поражения здоровых надпочечников при травме, кровоизлиянии при ДВС-синдроме (при сепсисе), лечения антикоагулянтами или эклампсии;
б) у больных в критической фазе заболеваний с тяжелым течением, из-за нарушений в функционировании гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в сочетании с тканевой резистентностью к ГКС и с чрезмерной воспалительной реакцией;
3) в случае внезапного прекращения длительного лечения ГКС (вторичная недостаточность надпочечников).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

Непосредственная угроза для жизни. Неотложные диагностика и лечение имеют ключевое значение для выживания.

Продромальные симптомы: потеря аппетита, тошнота, мышечные боли и плохое самочувствие. Угроза криза: нарастающая слабость, гриппоподобные мышечные боли, боли в животе, тошнота, постепенное снижение АД; возможно повышение температуры тела, вызванное цитокинами, высвобождающимися при дефиците кортизола. Симптомы криза: значительная слабость, нарушение сознания, рвота, диарея; снижение АД и тахикардия; шок. Если криз вызван внутрисосудистым свертыванием при сепсисе, в особенности менингококковом, симптомы острой недостаточности коры надпочечников сопровождаются обширными кожными кровоизлияниями – это синдром Уотерхауса-Фридериксена. У больных в критической фазе тяжелых заболеваний основным симптомом является снижение АД, неподдающегося коррекции парентеральным введением жидкости и вазопрессоров. Сопровождается симптомами сепсиса или острой дыхательной недостаточности.

Дополнительные методы исследования

1. Биохимические исследования — гиперкалиемия, гипонатриемия, гипогликемия;
2. Гормональные исследования — пониженная концентрация кортизола в сыворотке; при проведении теста стимуляции синтетическим кортикотропином концентрация кортизола в сыворотке <248 нмоль/л (9 мкг/дл) (лечение необходимо начать немедленно, еще перед получением результата определения кортизола).

3. Визуализирующие методы исследования: в зависимости от предполагаемой причины криза.

ЛЕЧЕНИЕ

Целью лечения является восполнение дефицита кортизола, жидкости и глюкозы, коррекция электролитных нарушений, одновременное лечение возможной инфекции и основного заболевания, вызывающего надпочечниковый криз.

1. Лечение острой недостаточности коры надпочечников следует начать немедленно после забора крови на основные (глюкоза, натрий, калий, креатинин) и гормональные (кортизол, АКТГ) исследования.

1) гидрокортизон — необходимо немедленно ввести в/в 100 мг, затем 100 мг в/в инфузия каждые 6 ч, а после нормализации артериального давления и пульса — 50 мг в/в или в/м каждые 6 ч.

2) **0,9 % NaCl + возм. 10 % раствор глюкозы** (при низкой концентрации глюкозы в сыворотке), также кровезаменители - декстран, раствор гидроксиэтилкрахмала, плазма или раствор альбумина с целью коррекции гиповолемии; начально 1 л/ч, в общей сложности 2–4 л в течение 24 ч;

3) лечение гипонатриемии;

4) низкомолекулярный гепарин в профилактической дозе.

Тщательный мониторинг за состоянием пациента — количество и вид введенной жидкости, доза хлорида натрия зависят от водного баланса, тяжести электролитных нарушений, состояния ССС и почек, массы тела.

2. Лечение угрожающего криза острой надпочечниковой недостаточности: раннее введение 100 мг гидрокортизона в/в, п/к или в/м может остановить развитие криза; необходимо обеспечить соответствующую заместительную терапию гидрокортизоном, корректировать возможные электролитные нарушения и лечить основное заболевание.

ПРОГНОЗ

Правильное лечение адреналового криза спасает больному жизнь, но прогноз может быть неопределенным в случае сосуществования других нарушений, отвечающих за возникновение криза.

4. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы

4.1 Диагноз и заместительная терапия гипопитуитаризма.

Цель: сформировать навыки раннего выявления (пан)гипопитуитаризма; сформировать навыки раннего выявления патологии гипоталамо-гипофизарной системы, в частности ОГГО.

Задачи: сформировать диагностический алгоритм действий при подозрении на патологию гипоталамо-гипофизарной системы; ознакомиться с основными принципами лечения (пан)гипопитуитаризма.

Блок информации по теме
Гипофизарная недостаточность

Комплекс симптомов, вызванный дефицитом одного или нескольких гормонов гипофиза (недостаточность всех — пангипопитуитаризм). Причины:

1) опухоли — гипофиза (аденомы, кисты), гипоталамуса (краниофарингиома, герминома), области перекреста зрительных нервов (менингиома, глиома), метастазы;

2) травмы черепа и ятрогенные повреждения (интраоперационные, вследствие облучения) гипоталамуса, ножки или гипофиза;

3) сосудистые нарушения — послеродовой некроз гипофиза (синдром Шихана), инсульт гипофиза, аневризма внутренней сонной артерии;

4) воспалительные или инфильтративные изменения гранулематозные (саркоидоз, туберкулез, сифилис, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, гранулематоз с васкулитом [Вегенера]), лимфоцитарное (аутоиммунное) воспаление гипофиза, энцефалит или менингит;

5) врожденные нарушения или аномалии развития (гипоплазия, аплазия гипофиза);

6) изолированные дефициты гормонов — СТГ или гонадотропинов (при синдроме Каллмана дефицит ГнРГ → гипогонадотропный гипогонадизм с нарушением обоняния); изолированные дефициты АКТГ, ТТГ и ПРЛ встречаются очень редко.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ЕСТЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ

Клиническая картина зависит от возраста, в котором развилась недостаточность, этиологии и длительности течения заболевания, а также объема гормональной недостаточности отдельных желез внутренней секреции

Симптомы недостаточности передней доли гипофиза в зависимости от дефицита отдельных гипофизарных гормонов

Дефицит	Симптомы
СТГ	недостаточный рост (у детей), уменьшение мышечной массы, увеличение количества подкожно-жировой клетчатки (главным образом висцеральной), снижение минеральной плотности костной ткани, гипогликемия, гиперлипидемия. Симптомы дефицита, развившегося во взрослом возрасте, слабо выражены.
АКТГ	ортостатическая гипотензия, обмороки на фоне стрессовых факторов, тошнота и рвота, анорексия, потеря веса, отсутствие пигментации кожных покровов, склонность к гипогликемии (в особенности при сопутствующем дефиците СТГ)
ТТГ	вторичный гипотиреоз — симптомы выражены слабее, чем при первичном гипотиреозе

ЛГ и ФСГ	аменорея, импотенция, снижение либидо, атрофия или отсутствие вторичных половых признаков (полового оволосения)
ПРЛ	отсутствие лактации после родов

При геморрагическом инсульте гипофиза клиническая картина зависит от тяжести кровотечения: внезапная головная боль, тошнота, рвота и нарушения сознания — вследствие повышения внутричерепного давления; нарушения зрения вследствие компрессии перекреста зрительных нервов; паралич глазодвигательных мышц, вызванный кровоизлиянием в кавернозный синус; симптомы острого гипопитуитаризма; тяжелые неврологические нарушения при субарахноидальном кровоизлиянии или кровоизлиянии в желудочки головного мозга; возможно самоизлечение аденомы вследствие ее разрушения — регресс симптомов гормональной гиперфункции.

Острый дефицит АКТГ, к которому может привести повреждение гипофиза вследствие инсульта, черепно-мозговой травмы или нейрохирургического вмешательства, является состоянием непосредственно угрожающим жизни (вследствие надпочечникового криза). Хронический дефицит АКТГ и вторичный гипокортицизм могут проявиться при резком увеличения потребности в ГКС в условиях стресса или инфекции.

Симптомы посттравматического гипопитуитаризма развиваются постепенно, проявляясь полностью примерно через год после травмы. У ≈30 % пациентов с травмой головы также может дойти до повреждения супраоптичеких ядер гипоталамуса или задней доли гипофиза и дефицита вазопрессина, что приведет к развитию несахарного диабета.

ДИАГНОСТИКА

Необходимо искать клинические симптомы вторичной недостаточности периферических эндокринных желез (половых желез, щитовидной железы, надпочечников) или признаки недостаточности гормона роста (у пациентов до окончания периода роста). При вторичном гипокортицизме пигментация кожи снижена (в отличие от гиперпигментации кожи при первичном гипокортицизме).

Дополнительные методы исследования

1. Лабораторные исследования:

1) снижение уровня гормонов периферических эндокринных желез одновременно с низким уровнем соответствующих тропных гормонов гипофиза или снижение уровня IGF-1 и СТГ;

2) недостаточная секреторная реакция гормонов гипофиза в ответ на стимулирующие факторы — инсулин или соматолиберин — СРГ (СТГ), кортиколиберин — КРГ (АКТГ), гонадолиберин — ГнРГ (гонадотропины), тиролиберин — ТРГ (ТТГ и пролактин);

3) электролитные нарушения при вторичном гипокортицизме обычно не наблюдаются — в отличие от гипонатриемии, гиперкалиемии и гиповолемии преобладающих в картине

первичной недостаточности (секреция минералокортикостероидов не нарушена, поскольку зависит от ренин-ангиотензиновой системы, а не от АКТГ).

2. МРТ области турецкого седла: выполняется в каждом случае гипопитуитаризма для выявления причины.

3. Исследование полей зрения: при подозрении на процесс в области перекреста зрительных нервов.

Диагностические критерии

Снижение выделения гормонов гипофиза:

ТТГ и гонадотропинов — клинические симптомы (гипотиреоза и гипогонадизма), снижение секреции гормонов периферических эндокринных желез, не сопровождающееся повышением секреции соответствующего тропного гормона гипофиза

АКТГ — базальная концентрация может быть снижена или в пределах нормы; секреция АКТГ в стрессовых ситуациях считается недостаточной, если после стимуляции КРГ (100 мкг или 1 мкг/кг м. т. в/в) уровень кортизола в сыворотке крови не повышается >497 нмоль/л (18 мкг/дл). Скрининговым исследованием при диагностике вторичного гипокортицизма является определение утренней (в 8:00–9:00) концентрации кортизола в сыворотке крови:

1) результат <83 нмоль/л (3 мкг/дл) свидетельствует о гипокортицизме;

2) результат >414 нмоль/л (15 мкг/дл) исключает гипокортицизм;

3) результаты в пределах 83–414 нмоль/л (3–15 мкг/дл) требуют выполнения пробы с КРГ.

СТГ — уровень СТГ не повышается ≥460 пмоль/л (10 мкг/л) при гипогликемии (концентрация глюкозы <2,2 ммоль/л [40 мг/дл]) после в/в введения инсулина короткого действия (0,1 ЕД/кг) или СРГ (100 мкг или 1 мкг/кг). У взрослых недостаточность СТГ диагностируется только тогда, когда повышение СТГ во время теста со стимуляцией не превышает 3–5 мкг/л, в зависимости от метода определения (тесты необходимы, поскольку СТГ в физиологических условиях выделяется в основном во время сна).

Дифференциальная диагностика

В зависимости от симптомов необходимо дифференцировать с первичной недостаточностью надпочечников, щитовидной железы или половых желез. О вторичной недостаточности свидетельствует снижение концентрации тропных гормонов.

При оценке уровней аденогипофизарных гормонов нужно учитывать два обстоятельства:

1. Базальные концентрации этих гормонов в норме низкие, поэтому для их измерения следует использовать высокочувствительные методы РИА или ИФА.

2. Секреция всех аденогипофизарных гормонов характеризуется суточной периодичностью. Как правило, в дневные часы уровень гормонов низкий, а в ночные часы возрастает.

Наиболее информативны стимуляционные пробы. Они позволяют оценить сохранность гипоталамо-гипофизарной системы, резерв аденогипофизарных гормонов и отличить первичную гипофункцию эндокринных желез-мишеней от вторичной. Эти пробы используют также в дифференциальной диагностике гипопитуитаризма гипоталамического и гипофизарного происхождения.

Стимуляционные пробы

1. Оценка секреции СТГ. Применяют гипогликемическую пробу с инсулином, пробу с аргинином либо пробу с леводофой (в сочетании с пропранололом или без него). Инсулин, аргинин и леводофа стимулируют секрецию соматолиберина и подавляют секрецию соматостатина, поэтому в норме после воздействия этих веществ уровень СТГ в сыворотке возрастает как минимум до 10 нг/мл. При оценке результатов следует учитывать, что у взрослых уровень СТГ повышается во время сна, после еды, при стрессе и физических нагрузках. При гипотиреозе и ожирении реакция на инсулин, аргинин и леводофу обычно снижена. У здоровых мужчин и детей препубертатного возраста прирост уровня СТГ после стимуляции часто бывает незначительным; в таких случаях для усиления секреторной реакции за сутки перед пробой назначают конъюгированные эстрогены или диэтилстильбэстрол внутрь, 5 мг/сут в 2 приема. У 5—10% здоровых людей реакция на некоторые стимуляторы секреции СТГ отсутствует. Поэтому диагноз дефицита СТГ должен быть основан на результатах не менее чем двух разных проб.

2. Оценка секреции пролактина. Наиболее распространены проба с тиролиберином и проба с блокаторами дофаминовых рецепторов типа 2. Тиролиберин непосредственно стимулирует лактотропные клетки аденогипофиза, а блокаторы дофаминовых рецепторов типа 2 (метоклопрамид) подавляют действие эндогенного дофамина — основного ингибитора секреции пролактина. В норме в любой из этих проб уровень пролактина в сыворотке возрастает как минимум в два раза, причем максимальная концентрация пролактина должна быть ≥ 12 нг/мл. У женщин реакция обычно выражена сильнее, чем у мужчин, поскольку секреция пролактина усиливается под влиянием эстрогенов. При гипопитуитаризме базальный уровень пролактина низкий и не повышается под влиянием тиролиберина и других стимулов. Напротив, при изолированных заболеваниях гипоталамуса базальный уровень пролактина высокий, поскольку отсутствует тоническое тормозящее действие дофамина на лактотропные клетки. В таких случаях реакция на тиролиберин и другие стимулы может быть нормальной или ослабленной.

3. Оценка секреции ТТГ. С этой целью также применяют пробу с тиролиберином, который непосредственно стимулирует тиреотропные клетки. У больных с изолированными нарушениями функции **гипофиза** (после гипофизэктомии) базальный уровень ТТГ в

сыворотке низок, а реакция на тиролиберин отсутствует или слабее, чем в норме. Напротив, при изолированных заболеваниях **гипоталамуса** базальный уровень ТТГ может быть низким, нормальным или слегка повышенным. У таких больных концентрация ТТГ после введения тиролиберина повышается до уровня, свойственного здоровым людям, но это повышение запаздывает на 30—60 мин по сравнению с нормой. Такой результат дает основание диагностировать дефицит тиролиберина. У некоторых больных наблюдается парадоксальное сочетание гипотиреоза с нормальным или повышенным уровнем иммунореактивного ТТГ. Этот феномен объясняется **низкой биологической активностью ТТГ,** обусловленной отсутствием эндогенного тиролиберина.

4. Оценка секреции ЛГ и ФСГ

а. Проба с гонадолиберином. В/в вводят синтетический аналог гонадолиберина **гонадорелин** и оценивают изменение уровней ЛГ и ФСГ. Для больных с поражением **гипофиза** характерны низкие базальные уровни ЛГ и ФСГ и отсутствие реакции на гонадолиберин. При заболеваниях **гипоталамуса** реакция на гонадолиберин сохранена. Иногда для выявления реакции требуется многократное предварительное введение гонадорелина (400 мкг/сут п/к в течение 5 сут).

б. Проба с кломифеном — конкурентным блокатором рецепторов эстрогенов — позволяет оценить **резерв ЛГ и ФСГ.** Кломифена цитрат назначают внутрь. Женщины принимают препарат в течение 5 сут, начиная с 5-го дня менструального цикла; мужчины — в течение 1—4 нед. У здоровых взрослых кломифен блокирует тормозящее действие половых гормонов на гипоталамус и тем самым разрывает петлю отрицательной обратной связи. В результате уровни ЛГ и ФСГ повышаются. Отсутствие реакции на кломифен подтверждает дефицит ЛГ и ФСГ. Пробу с кломифеном широко применяют в исследовательских целях и лишь в отдельных случаях — в практической медицине.

5. Оценка секреции АКТГ. Ранее с этой целью использовали преимущественно косвенные методы, т. е. измеряли концентрации кортикостероидов в сыворотке или моче. Изменения уровня кортизола в сыворотке и уровней свободного кортизола и 17-ГКС в моче обычно соответствуют изменениям уровня АКТГ в плазме. В последнее время пользуются прямым методом определения уровня АКТГ в плазме (РИА или ИФА).

а. Для дифференциальной диагностики первичной и вторичной надпочечниковой недостаточности определяют **уровень АКТГ в плазме в 8:00—10:00** (в это время он самый высокий) и уровень кортизола в сыворотке. При первичной надпочечниковой недостаточности уровень кортизола снижен, а уровень АКТГ повышен; при вторичной надпочечниковой недостаточности уровень АКТГ снижен или на нижней границе нормы.

б. Для выявления хронического дефицита АКТГ, а также для оценки резерва АКТГ и сохранности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы используют стимуляционные пробы.

1) Гипогликемическая проба с инсулином. Инсулин снижает уровень глюкозы в крови. Нейроны гипоталамуса реагируют на гипогликемию выбросом кортиколиберина. Кортиколиберин стимулирует выброс АКТГ из кортикотропных клеток аденогипофиза. В свою очередь, АКТГ усиливает секрецию кортизола в коре надпочечников. В норме после введения инсулина концентрация кортизола в сыворотке > 18 мкг%, а прирост концентрации кортизола ≥ 8 мкг%. Сниженная секреторная реакция заставляет заподозрить первичную или вторичную надпочечниковую недостаточность.

2) Короткая проба с <u>метирапоном</u>. <u>Метирапон</u> ингибирует 11бета-гидроксилазу, катализирующую превращение 11-дезоксикортизола в кортизол. Снижение уровня кортизола в плазме вызывает выброс АКТГ из кортикотропных клеток и накопление 11-дезоксикортизола в сыворотке. <u>Метирапон</u> дают внутрь в 24:00 — 2 г при весе < 70 кг; 2,5 г при весе 70—90 кг; 3 г при весе > 90 кг. Чтобы предупредить тошноту и рвоту, <u>метирапон</u> принимают с едой. В 8:00 измеряют уровень 11-дезоксикортизола в сыворотке. В норме концентрация 11-дезоксикортизола после приема <u>метирапона</u> > 7,5 мкг%. Если концентрация 11-дезоксикортизола не повысилась до указанного уровня, измеряют содержание кортизола в той же пробе сыворотки, чтобы оценить степень ингибирования 11бета-гидроксилазы. Уровень кортизола < 5 мкг% свидетельствует о нарушении секреции АКТГ. Уровень кортизола > 5 мкг% свидетельствует о недостаточном ингибировании 11бета-гидроксилазы, например из-за плохого всасывания <u>метирапона</u>. В этом случае нужно повторить пробу с большей дозой препарата или провести гипогликемическую пробу с инсулином.

в. Короткую пробу с АКТГ применяют для выявления и дифференциальной диагностики надпочечниковой недостаточности. Используют синтетический аналог АКТГ **<u>тетракозактид</u>**. Вводят 0,25 мг препарата в/в или в/м; через 30 и 60 мин измеряют уровень кортизола в сыворотке. В норме максимальный уровень кортизола через 60 мин после введения <u>тетракозактида</u> > 18 мкг%. При первичной надпочечниковой недостаточности секреторная реакция всегда отсутствует или снижена. У большинства больных с вторичной надпочечниковой недостаточностью реакция также отсутствует или снижена (вследствие атрофии коры надпочечников), но иногда бывает нормальной. Таким образом, короткая проба с АКТГ позволяет обнаружить **хронический** дефицит АКТГ, но для выявления **острого** дефицита АКТГ она непригодна, так как для развития атрофии надпочечников требуется несколько недель. Результаты пробы с АКТГ хорошо коррелируют с результатами гипогликемической пробы, но проба с АКТГ гораздо проще.

Показания к назначению стимуляционных проб:

а. Диагностика скрытых гипофизарных и гипоталамических нарушений.

б. Диагностика дефицита СТГ и пролактина.

в. Подтверждение диагноза гипопитуитаризма у взрослых (критерий — уменьшение резерва СТГ и пролактина).

г. Определение показаний к заместительной терапии соматропином у детей с задержкой роста.

д. Определение показаний к назначению соматропина низкорослым взрослым больным с незакрытыми эпифизарными зонами роста.

е. В перспективе — определение показаний к лечению гипопитуитаризма гипоталамического происхождения гонадолиберином и соматолиберином.

ж. Стимуляционные пробы не имеет смысла применять только для дифференциального диагноза гипоталамических и гипофизарных нарушений, поскольку лечение в обоих случаях одинаково.

ЛЕЧЕНИЕ

Заместительная гормональная терапия

Лечение вторичной (гипофизарной) или третичной (гипоталамической) гормональной недостаточности аналогично и заключается в применении соответствующих периферических гормонов.

1. Вторичная недостаточность коры надпочечников: гидрокортизон.

2. Вторичный гипотиреоз: L-тироксин в индивидуально подобранных замещающих дозах (в первую очередь необходимо лечить недостаточность коры надпочечников). Дозировка увеличивается постепенно в зависимости от клинического состояния и концентрации свободного тироксина, а не ТТГ.

3. Вторичный гипогонадизм

1) у мужчин — дозировку следует устанавливать индивидуально, руководствуясь результатами анализов концентрации тестостерона в сыворотке крове под конец перерывов между инъекциями, а также клинической картиной; назначайте препараты тестостерона пролонгированного действия (энантат тестостерона в/м 100 мг каждую неделю или 200 мг каждые 2 нед., либо тестостерона ундеканоат глубоко в/м и очень медленно, 1000 мг каждые 10–14 нед.), или короткого действия (гель для наружного применения 50 мг/сут либо табл.;

2) у женщин — секвенциальные эстрогены с гестагенами до 50-летнего возраста.

4. Дефицит гормона роста у детей: рекомбинантный человеческий СТГ. Дефицит гормона роста у взрослых с соматотропной недостаточностью гипофиза также может быть показанием к заместительной терапии.

Этиотропное лечение

1. Опухоли гипофиза

1) хирургическое лечение — метод первого выбора при всех видах аденом гипофиза (за исключением пролактиномы), опухолей кармана Ратке и других опухолей области турецкого седла (за исключением герминомы);

2) фармакологическое лечение — допаминергические ЛС в случае пролактиномы, аналоги соматостатина в качестве подготовки к нейрохирургическому вмешательству при опухолях, продуцирующих соматотропин и тиреотропин;

3) лучевая терапия — показана при герминомах, необходимо рассматривать также в случае других неоперабельных опухолей или неоперабельных рецидивов опухолей после радикального нейрохирургического лечения; современные методы лучевой терапии характеризуются меньшим риском осложнений;

4) химиотерапия — в случае метастазов в гипофиз или как адъювантная терапия у пациентов с опухолями ЦНС, чувствительными к химиотерапии.

2. Геморрагический инсульт гипофиза

1) ГКС в/в — гидрокортизон 100 мг 4 × в день или дексаметазон ≈4 мг 2 × в день на ранних этапах инсульта гипофиза, в связи с возможным дефицитом АКТГ и противоотечным действием;

2) нейрохирургическое лечение — решение о его целесообразности необходимо принять в течение первой недели после развития геморрагического инсульта, если неврологические нарушения сохраняются, несмотря на применение ГКС.

ПРОГНОЗ

Соответствующая заместительная терапия позволяет поддерживать хорошее состояние здоровья.

4.2 Диспансерное наблюдение за больным несахарным диабетом.

Цель: сформировать навыки раннего выявления несахарного диабета; сформировать навыки раннего выявления патологии гипоталамо-гипофизарной системы.

Задачи: сформировать диагностический алгоритм действий при подозрении на патологию гипоталамо-гипофизарной системы, в частности – несахарный диабет; ознакомиться с основными принципами лечения несахарного диабета и принципами диспансерного наблюдения за больными с несахарным диабетом.

Блок информации по теме

Гипоталамический несахарный диабет, гипофизарный несахарный диабет, нейрогипофизарный несахарный диабет, несахарное мочеизнурение.

Несахарный диабет — заболевание, характеризующееся неспособностью почек реабсорбировать воду и концентрировать мочу, имеющее в своей основе дефект секреции или действия вазопрессина и проявляющееся выраженной жаждой и экскрецией большого количества разведенной мочи.

E23.2 Несахарный диабет.

N25.1 Нефрогенный несахарный диабет.

Распространенность несахарного диабета в популяции по различным источникам составляет 0,004–0,01%.

Скрининг не проводят.

Классификация

В клинической практике различают три основных типа несахарного диабета:

- центральный (гипоталамический, гипофизарный), обусловленный нарушением синтеза или секреции вазопрессина;
- нефрогенный (почечный, вазопрессин-резистентный), который характеризуется резистентностью почек к действию вазопрессина;
- первичная полидипсия: нарушение, когда патологическая жажда (дипсогенная полидипсия) или компульсивное желание пить (психогенная полидипсия) и связанное с этим избыточное потребление воды подавляют физиологическую секрецию вазопрессина, в итоге приводя к характерной симптоматике несахарного диабета, при этом при дегидратации организма синтез вазопрессина восстанавливается.

Также выделены и другие, более редкие, типы несахарного диабета:

- гестационный, связанный с повышенной активностью фермента плаценты — аргининаминопептидазы, разрушающей вазопрессин;
- функциональный: возникает у детей первого года жизни и обусловлен незрелостью концентрационного механизма почек и повышенной активностью фосфодиэстераз, что приводит к быстрой деактивации рецептора к вазопрессину и низкой продолжительности действия гормона;
- ятрогенный: к этому типу относят применение диуретиков, рекомендации потребления больших объемов жидкости.

По тяжести течения:

- легкая форма — выделение до 6–8 л/сут без лечения;
- средняя — выделение 8–14 л/сут без лечения;
- тяжелая — выделение более 14 л/сут без лечения.

По степени компенсации:

- компенсация — при лечении жажда и полиурия в целом не беспокоят;

- субкомпенсация — при лечении бывают эпизоды жажды и полиурии в течение дня, оказывающие влияние на повседневную деятельность;
- декомпенсация — жажда и полиурия сохраняются и при лечении заболевания и оказывают существенное влияние на повседневную деятельность.

Этиология

Центральный несахарный диабет

Врожденный.

◊ Семейный:

- аутосомно-доминантный;
- DIDMOAD-синдром (сочетание сахарного диабета и несахарного диабета, атрофии дисков зрительных нервов и нейросенсорной тугоухости — Diabetes Insipidus, Diabetes Mellius, Optic atrophy, Deafness).

◊ Нарушение развития мозга — септооптическая дисплазия.

Приобретенный:

- травма (нейрохирургические операции, черепно-мозговая травма);
- опухоли (краниофарингиома, герминома, глиома);
- метастазы в гипофиз опухолей других локализаций;
- гипоксическое/ишемическое повреждение мозга;
- лимфоцитарный нейрогипофизит;
- гранулема (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз);
- инфекции (врожденные цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, энцефалит, менингит);
- сосудистая патология (аневризма, мальформации сосудов);
- идиопатический.

Нефрогенный несахарный диабет

Врожденный.

◊ Семейный:

- Х-связанное наследование (дефект гена V2-рецептора);
- аутосомно-рецессивное наследование (дефект гена AQP-2).

Приобретенный:

- осмотический диурез (глюкозурия при сахарном диабете);
- метаболические нарушения (гиперкальциемия, гипокалиемия);
- хроническая почечная недостаточность;
- постобструктивная уропатия;
- лекарственные средства;

- вымывание электролитов из интерстиция почки;
- идиопатический.

Первичная полидипсия

- Психогенная — дебют или проявление неврозов, маниакального психоза или шизофрении.
- Дипсогенная — патология центра жажды гипоталамуса.

Патогенез

Патогенез центрального несахарного диабета: нарушение секреции или действия вазопрессина на V2-рецептор (рецептор к вазопрессину 2-го типа) главных клеток собирательных трубочек приводит к тому, что не происходит «встраивания» вазопрессин-чувствительных водных каналов (аквапоринов 2) в апикальную клеточную мембрану, и, следовательно, нет реабсорбции воды. При этом вода в большом количестве теряется с мочой, вызывая обезвоживание и, как следствие, жажду.

Клиническая картина

Основные проявления несахарного диабета — выраженная полиурия (выделение мочи более 2 л/м2 в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых), полидипсия (порядка 3–18 л/сут) и связанные с ними нарушения сна. Характерно предпочтение простой холодной/ледяной воды. Могут быть сухость кожи и слизистых, уменьшение слюно- и потоотделения. Аппетит, как правило, снижен. Систолическое АД может быть нормальным или немного пониженным при характерном повышении диастолического АД. Выраженность симптомов зависит от степени нейросекреторной недостаточности. При частичном дефиците вазопрессина клиническая симптоматика может быть не столь отчетлива и проявляться только в условиях питьевой депривации или избыточной потери жидкости (походы, экскурсии, жаркая погода). В связи с тем, что глюкокортикоиды необходимы почкам для выделения воды, не содержащей электролитов, симптомы центрального несахарного диабета могут маскироваться сопутствующей надпочечниковой недостаточностью, и в таком случае назначение терапии глюкокортикоидами приводит к манифестации/усилению полиурии.

Диагностика

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо уточнять длительность и стойкость симптомов у пациентов, наличие полидипсии, полиурии, ранее выявленных нарушений углеводного обмена и наличие СД у родственников.

Физикальное обследование

При осмотре могут быть обнаружены симптомы дегидратации: сухость кожи и слизистых. Систолическое АД нормальное или немного пониженное, диастолическое АД повышено.

Лабораторные исследования

Для несахарного диабета характерно увеличение осмоляльности крови, гипернатриемия, постоянно низкие осмоляльность (<300 мосм/кг) или относительная плотность мочи (<1005). Для первичной полидипсии — снижение осмоляльности крови и гипонатриемия на фоне такой же низкой осмоляльности и относительной плотности мочи. Необходимо проведение клинического анализа мочи, а также определение концентрации калия, кальция, глюкозы, мочевины и креатинина в биохимическом анализе крови для исключения воспалительных заболеваний почек и наиболее частых электролитно-метаболических причин возникновения нефрогенного несахарного диабета.

Показано генетическое исследование при подозрении на наследственный характер заболевания.

Инструментальные исследования

МРТ головного мозга для диагностики причин центрального несахарного диабета (опухоли, инфильтративные заболевания, гранулематозные заболевания гипоталамуса и гипофиза).

При нефрогенном несахарном диабете:

- динамические тесты состояния функции почек (скорость клубочковой фильтрации, сцинтиграфия почек);
- УЗИ почек.

Дифференциальная диагностика

Точная дифференциальная диагностика основных трех форм несахарного диабета принципиальна для выбора лечения, а также дальнейшего поиска возможной причины заболевания и патогенетического лечения. В ее основе лежат три этапа.

- На первом этапе подтверждают наличие гипотонической полиурии — выделение мочи более 2 л/м2 в сутки или 40 мл/кг в сутки у старших детей и взрослых с относительной плотностью менее 1000 или осмоляльностью менее 300 мосм/кг.
- На втором этапе проводят пробу с сухоядением (исключение первичной полидипсии) и десмопрессиновый тест (для разделения центрального и нефрогенного типов несахарного диабета).
- На третьем — поиск причин, вызвавших заболевание.

Протокол классической пробы с сухоядением (дегидратационный тест) по G.L. Robertson (для подтверждения несахарного диабета).

Исходные действия:

- взять кровь на осмоляльность и натрий;
- собрать мочу для определения объема и осмоляльности;
- взвесить больного;

- измерить АД и пульс.

В дальнейшем через равные промежутки времени в зависимости от состояния больного через 1 или 2 ч повторять эти действия.

Во время пробы: больному не разрешается пить, желательно также ограничение пищи (по крайней мере, в течение первых 8 ч проведения пробы); пища не должна содержать много воды и легкоусвояемых углеводов, можно вареные яйца, зерновой хлеб, нежирные сорта мяса, рыбы.

Пробу прекращают при:

- потере более 3–5% массы тела;
- невыносимой жажде;
- при объективно тяжелом состоянии пациента;
- повышении натрия и осмоляльности крови выше границ нормы;
- повышении осмоляльности мочи более 300 мосм/кг .

Проведение пробы с сухоядением в амбулаторных условиях.

Только! для пациентов в стабильном состоянии, с подозрением на наличие полидипсии и выделяющих до 6–8 л/сут. Цель — получение наиболее концентрированной (последней) порции мочи.

Методика проведения.

- Попросить больного полностью ограничить прием жидкости в течение того времени, которое он сможет выдержать. Наиболее удобно начало ограничения за несколько часов до сна и во время ночного сна.
- Пациент собирает пробы мочи при возникновении естественной необходимости мочеиспускания ночью и при пробуждении, при этом на анализ приносится только самая последняя порция, поскольку она будет в условиях полного ограничения жидкости являться самой концентрированной.
- До проведения анализа мочу хранят в закрытом виде в холодильнике.
- Пробу может прекратить сам пациент, руководствуясь своим самочувствием, тогда для анализа он приносит самую последнюю порцию мочи до возобновления питья.
- В последней порции мочи определяется осмоляльность/осмолярность: показатель, превышающий 650 мосм/кг, позволяет исключить любой генез несахарного диабета.

Проведение десмопрессинового теста (для дифференциальной диагностики центральной и нефрогенной форм несахарного диабета) по G.L. Robertson.

Проводится пациентам после исключения полидипсии, оптимально после пробы с сухоядением.

Методика проведения:

- попросить больного полностью опорожнить мочевой пузырь;
- ввести 2 мкг десмопрессина внутривенно, внутримышечно или подкожно, или 10 мкг интраназально, или 0,1 мг таблетированного десмопрессина под язык до полного рассасывания;
- пациенту разрешается есть и пить (объем выпиваемой жидкости не должен превышать объёма выделенной мочи во время фазы дегидратации);
- через 2 и 4 ч собрать мочу для определения объема и осмоляльности;
- на следующее утро взять кровь для определения натрия и осмоляльности, собрать мочу для определения объема и осмоляльности.

У большинства пациентов функциональное состояние центра жажды полностью сохранено, в связи с чем нормонатриемия и нормальная осмоляльность крови поддерживаются путем потребления жидкости, адекватной потерям. Биохимические изменения становятся очевидными только при ограничении доступа больных к воде и при патологии центра жажды. Таким пациентам для подтверждения диагноза «несахарный диабет» (то есть исключения психогенной и дипсогенной полидипсии) необходимо проведение пробы с сухоядением. Во время дегидратации, несмотря на уменьшение объема циркулирующей крови, снижение клубочковой фильтрации и повышение осмоляльности и натрия крови, полиурия сохраняется, концентрация мочи и ее осмоляльность почти не возрастают (относительная плотность мочи 1000–1005, осмоляльность мочи ниже осмоляльности плазмы, то есть ниже 300 мосм/кг). Это приводит к развитию симптомов обезвоживания: резкой общей слабости, тахикардии, гипотензии, коллапсу. По мере нарастания дегидратации организма появляются также головная боль, тошнота, рвота, которая усугубляет дефицит жидкости и электролитов, лихорадка, сгущение крови с повышением концентрации натрия, гемоглобина, остаточного азота, количества эритроцитов. Возникают судороги, психомоторное возбуждение.

Показания к консультациям специалистов

При подозрении на наличие патологических изменений гипоталамо-гипофизарной области показаны консультации нейрохирурга и офтальмолога; при обнаружении патологии мочевыводящей системы — уролога, а при подтверждении психогенного варианта полидипсии необходимо направление на консультацию к психиатру/психоневрологу. При подозрении на развитие центрального несахарного диабета в рамках DIDMOAD-синдрома проводится дополнительное обследование на наличие сахарного диабета, обследование у офтальмолога для исключения атрофии зрительных нервов, оториноларинголога — нейросенсорной тугоухости.

Пример формулировки диагноза

Центральный несахарный диабет средней степени тяжести, компенсация.

Лечение

При подтвержденном несахарном диабете необходимо установить свободный (в соответствии с потребностью/жаждой) питьевой режим.

При центральном несахарном диабете назначают синтетический аналог вазопрессина — десмопрессин. Десмопрессин активирует только V2-рецепторы вазопрессина главных клеток собирательных канальцев почек. По сравнению с вазопрессином, десмопрессин обладает менее выраженным действием на гладкие мышцы сосудов и внутренних органов, обладая большей антидиуретической активностью, а также более устойчив к ферментативному разрушению (в том числе и для аргининаминопептидазы плаценты, то есть его можно применять при гестагенном типе несахарного диабета), что обусловлено изменениями в структуре молекулы.

В настоящее время десмопрессин выпускается в различных фармацевтических формах. Препарат применяют 2–3 раза в сутки в начальной дозе 0,1 мг для таблеток, 60 мкг для таблеток подъязычных, или 1–2 раза в сутки в начальной дозе 10 мкг (1 доза) для интраназального дозированного спрея и 5–10 мкг (1–2 капли) для интраназальных капель. Затем дозу препарата изменяют до достижения оптимальной — минимальной для контроля избыточной жажды и полиурии.

Лечение врожденного нефрогенного несахарного диабета проводят с помощью тиазидных диуретиков (гипотиазид 50–100 мг/сут) и нестероидные противовоспалительные средства, (индометацин 25–75 мг/сут, ибупрофен 600–800 мг/сут) или комбинацией этих препаратов. При приобретенном нефрогенном несахарном диабете в первую очередь проводят лечение сопутствующего заболевания.

Дальнейшее ведение

В связи с тем, что терапию десмопрессином в основном подбирают по самочувствию пациента, компенсация заболевания зависит от функциональной сохранности центра жажды. При этом рекомендуют периодическое определение осмоляльности плазмы крови и/или концентрации натрия крови, измерение АД, определение наличия отеков для исключения передозировки/недостаточности препарата. Наиболее тяжелые пациенты — больные с нарушениями чувства жажды. Питьевой режим при адипсическом варианте таких нарушений рекомендуют или фиксированный, или зависящий от объема выделенной мочи. При выраженном дипсогенном компоненте несахарного диабета (НЕ при первичной полидипсии!) возможно также прерывистое назначение десмопрессина, то есть с периодическим пропуском дозы препарата для предупреждения развития водной интоксикации. В случаях, когда по МРТ не выявляется патология гипоталамо-гипофизарной

области при центральной форме несахарного диабета, рекомендовано повторное проведение МРТ через 1, 3 и 5 лет при условии отсутствия отрицательной динамики неврологической симптоматики и полей зрения, так как центральный несахарный диабет может предшествовать обнаружению опухолей гипоталамо-гипофизарной области на несколько лет.

4.3 Дифференциальный диагноз соматотропиномы

Цель: сформировать навыки раннего выявления патологии гипоталамо-гипофизарной системы, в частности ОГГО и соматотропином.

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

Блок информации по теме

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, дилятация 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.

У*ровни ИРФ-1 могут измеряться в любое время дня, пребывание натощак 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 соматоропиномой 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, отечности 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 ≤ 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 ИФР-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 ИРФ-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 – мониторирование 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 CPAP-терапии. Курящим пациентам рекомендовать категорический отказ от курения.
6. При сохранении симптомов карпального канала, показано их мониторирование. 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 Т2 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

4.4 Дифференциальный диагноз пролактиномы

Цель: сформировать навыки раннего выявления патологии гипоталамо-гипофизарной системы, в частности ОГГО и пролактином.

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

Блок информации по теме

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 – «HOOK»-эффектом. «HOOK»-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 рекомендациипо 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 уровня 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 транссфеноидальной 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 имммуномаркеры 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 (бромокриптин, каберголин) во время беременности. В случае роста опухоли во время гестации оперативное лечение также может служить альтернативой медикаментозному. Проведение транссфеноидальной 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.

4.5 Диспансерное наблюдение за пациентом после гипофизэктомии и с синдромом пустого турецкого седла

Цель: сформировать навыки раннего выявления (пан)гипопитуитаризма у пациентов после гипофизэктомии; сформировать навыки раннего выявления патологии гипоталамо-гипофизарной системы, в частности ОГГО.

Задачи: сформировать диагностический алгоритм действий при подозрении на патологию гипоталамо-гипофизарной системы; ознакомиться с основными принципами лечения (пан)гипопитуитаризма, синдрома пустого турецкого седла и с принципами диспансерного наблюдения пациентов после гипофизэктомии.

Блок информации по теме – см. Тема 4.2, 4.1

Под термином «синдром пустого турецкого седла» (ПТС) следует понимать пролабирование супраселлярной цистерны в полость турецкого седла. Вход в турецкое седло в норме прикрывает твердая мозговая оболочка, называемая диафрагмой седла. Диафрагма отделяет полость турецкого седла и гипофиз от субарахноидального пространства, исключая лишь отверстие, через которое проходит ножка гипофиза. Прикрепление диафрагмы, ее толщина и характер отверстия могут иметь значительные анатомические вариации. Недостаточность диафрагмы является обязательным условием формирования ПТС. Термин «пустое турецкое седло» не следует понимать буквально: оно заполнено ликвором, гипофизарной тканью, иногда в него могут «провисать» хиазма и зрительные нервы. Клинические симптомы, ассоциированные с пустым седлом, сопровождаются цефалгией, нейроэндокринными и зрительными расстройствами.

Словосочетание «пустое турецкое седло» ввел в медицину W. Busch в 1951 году. Он был первым, кто связал частично пустое турецкое седло с недостаточностью диафрагмы. Различают первичный (вследствие врожденной/приобретенной недостаточности диафрагмы седла) и вторичный синдром ПТС (после оперативной или лучевой терапии по поводу опухоли гипофиза). Для формирования ПТС необходимо два условия: недостаточность диафрагмы и внутричерепная гипертензия.

Факторы, способствующие развитию пустого турецкого седла:

- — наследственная неполноценность соединительной ткани;
- — повышение внутричерепного давления (вследствие легочно-сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, черепно-мозговой травмы, при опухолях головного мозга, тромбозе синусов);
- — спонтанный некроз аденомы гипофиза, инфаркт гипофиза;
- — инфекционные заболевания с тяжелым течением (менингит, геморрагическая лихорадка, арахноидальные кисты, развившиеся в результате оптико-хиазмального арахноидита);

- — аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Шегрена, лимфоцитарный аденогипофизит);
- — первичная гипофункция периферических эндокринных желез, длительный прием оральных контрацептивов;
- — физиологические процессы (беременность, роды, климакс).

Выделяют синдром ПТС без клинических проявлений (симптом ПТС) и синдром ПТС с гипоталамо-гипофизарными и зрительными нарушениями. Уменьшение размеров гипофиза не всегда приводит к снижению его секретирующей способности. При первичном синдроме пустого турецкого седла функция гипофиза, как правило, не нарушена.

Клиническая картина отличается динамичностью, сменяемостью одного синдрома другим, спонтанными ремиссиями. Чаще болеют женщины. Самым частым симптомом является хроническая головная боль, не имеющая четкой локализации и варьирующая от легкой до нестерпимой. Дисфункция гипоталамуса выражается вегетативными синдромами и вегетативными кризами с ознобом, резким подъемом артериального давления, кардиалгией, одышкой, чувством страха, болями в животе, в конечностях, повышением температуры. Нередко отмечаются синкопальные состояния. Наряду с вегетативными нарушениями больные с синдромом ПТС подвержены эмоционально-личностным и мотивационным расстройствам. Клиническая симптоматика и течение болезни усугубляются в связи с острой или хронической стрессовой ситуацией.

Эндокринные симптомы при ПТС обусловлены нарушением тропной функции гипофиза, проявляются в виде гипо- или гиперсекреции и варьируют по степени тяжести от субклинических до тяжелых форм. Наиболее характерные проявления — гипотиреоз, гиперпролактинемия и половые нарушения (снижение потенции, либидо, олиго- и аменорея), болезнь Ищенко — Кушинга, акромегалия. Причиной эндокринных расстройств при ПТС принято считать не компрессию секреторных клеток гипофиза, которые продолжают функционировать даже при значительной гипоплазии, а нарушение гипоталамического контроля над гипофизом в результате затруднения поступления нейрогормонов гипоталамуса.

Больных беспокоят ретробульбарные боли, сопровождаемые слезотечением, хемозом, диплопией, фотопсиями, затуманиванием зрения. Снижение остроты и изменение полей зрения, отек и гиперемия диска зрительного нерва, выявляемые при обследовании, подвержены колебаниям и зависят от ликворной дистензии и кровоснабжения хиазмально-зрительного пути. Для синдрома ПТС характерны дефекты полей зрения. Сформированы две патогенетические концепции нарушения полей зрения при ПТС: тракционная и ишемическая. Согласно первой к дефектам в полях зрения может привести натяжение между

хиазмой и передним краем диафрагмы (при смещении последней в полость турецкого седла), натяжение между хиазмой и ножкой гипофиза (при смещении ножки назад и в сторону). В качестве второй рассматриваются сдавление глазничной артерии в субарахноидальном пространстве, окружающем зрительный нерв, и ухудшение кровоснабжения самой хиазмы и зрительного нерва. Чаще встречаются битемпоральные гемианопсии, центральные и парацентральные скотомы, реже — квадрантные и биназальные гемианопсии.
Чувствительность МРТ в диагностике составляет практически 100 %. Для ПТС характерна триада симптомов:
1) наличие цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) в полости турецкого седла, о чем свидетельствуют зоны однородного низкоинтенсивного сигнала в режиме T1W и высокоинтенсивного сигнала в режиме T2W, гипофиз при этом деформирован, имеет форму серпа или полулуния толщиной до 2–4 мм, ткань его изоинтенсивна белому веществу мозга, воронка, как правило, расположена центрально;
2) асимметричное пролабирование супраселлярной цистерны в полость седла, смещение воронки кпереди, кзади или латерально;
3) истончение и удлинение воронки гипофиза.
Помимо основных изменений в параселлярной области МРТ позволяет выявить косвенные признаки внутричерепной гипертензии (расширение желудочков и ликворосодержащих пространств).
Лабораторная диагностика основана на определении тропных гормонов гипофиза, однако при синдроме ПТС нет определенности и стабильности в этих показателях.
При первичном синдроме ПТС лечение обычно не требуется. Изредка возникает необходимость в заместительной гормональной и симптоматической терапии. При вторичном синдроме ПТС заместительная гормональная терапия необходима почти всегда. Очень редко наблюдается истечение из носа ЦСЖ, которая просачивается через истонченное дно турецкого седла, что служит показанием к хирургическому вмешательству при первичном синдроме пустого турецкого седла.
Наличие эпилептических припадков, легких когнитивных нарушений, признаков мезоэктодермальной дисплазии, данные нейрофизиологического, нейроофтальмологического, радиологического и нейровизуализационного исследований способствовали поиску синдромов, связанных с генными мутациями, кодирующими первичный синдром ПТС, а также с патологией других органов и систем.

5. Эндокринология половых нарушений

5.1 Методы обследования, понятие о половой дифференцировке. Половое развитие мужчин и женщин

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, в частности – эндокринологии половых науршений; изучить этиологию, патогенез, клинические проявления, половых нарушений.

Задачи:

- Совершенствование знаний по заболеваниям эндокринных органов.
- Совершенствование знаний физиологии эндокринных органов.
- Совершенствование знаний о половой дифференцировке.

Блок информации по теме

Головной мозг рассматривается в качестве анатомического субстрата половой самоидентификации, и половой диморфизм головного мозга изучается для возможности прояснения некоторых вопросов становления половой самоидентификации. Многие половые различия приписываются гормональным воздействиям, и первое изучение генетического аппарата транссексуалов было сфокусировано на генах, ответственных за работу половых гормонов. В настоящее время гены-кандидаты даже не идентифицированы, хотя сейчас уже точно известно, что половые хромосомы имеют прямой эффект на половой диморфизм и есть предположение, что они могут играть определенную роль в становлении половой самоидентификации.

Развитие гендерной самоидентификации – это комплекс процессов, происходящих под влиянием биологических (гормональные и генетические) и психосоциальных факторов, взаимодействующих друг с другом. Гендерная самоидентификация одно из самых заметных различий в половом диморфизме человека как биологического вида. Головной мозг считается анатомическим субстратом половой самоидентификации, и в настоящее время большое количество исследований посвящено развитию половой самоидентификации, а так же различиям в процессах этого развития. Ведутся научные изыскания для поиска причины гендерной дисфории, и при этом половые различия в структуре головного мозга используются как связующее звено от гендерной дисфории к гендерной самоидентификации.

Половые различия головного мозга человека очень заметны и имеют важную функцию для адекватного развития обоих полов, потому что они однозначно действуют сообразно биохимическим процессам, вносят вклад в восприимчивость многих заболеваний и могут влиять на особенности поведения. В головном мозге человека найдены признаки полового диморфизма, выражающиеся особенно в некоторых зонах. Установлено, что некоторые

особенности хвостатого ядра, гиппокампа, зоны Брокка, передней спайки и правой лобной доли характерны для женского пола, а некоторые особенности гипоталамуса, терминальный тяж, миндалина – для мужского. В добавление к нейроанатомическим различиям, мужские и женские особи проявляют особые различия в нейрохимических процессах, а так же в процессах передачи, регуляции и проведения нейросигналов. Например, мужчины более чувствительны к холинэргической стимуляции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, чем женщины. Помимо биологических (анатомических, биохимических) различий, мужчины и женщины проявляют различия в психологических и поведенческих аспектах. Например, мужчины демонстрируют лучшие результаты в зрительно-пространственных заданиях (упражнения мысленного вращения предметов) и в решении математических задач. Женщины же лучше способны выразить свои мысли, у них больше развиты ораторские способности и кратковременная память на аудиоматериал.

В отношении половой самоидентификации и гендерной дисфории представляет интерес следующая находка, совершенная при исследовании головного мозга у транссексуалов, перенесших оперативную смену пола с мужского на женский. При этом исследовании было выявлено, что эти пациенты имели структуру головного мозга более подходящую женским особям, чем мужским. Два ядра головного мозга (центральная часть опорного ядра терминального тяжа и промежуточное ядро переднего отдела гипоталамуса (т. е. ядро Кахаля)), которые обладают свойствами полового диморфизма, при исследовании полученного материала оказались ближе к женскому варианту развития, чем к мужскому (по размеру). Но всё равно по-прежнему неизвестно, какую роль они играют в процессе гендерной самоидентификации. Субъекты *MtF* (лица, перенёсшие оперативное лечение по смене пола на женский), у которых было изучено опорное ядро терминального тяжа, принимали эстрогены вплоть до своей смерти, и гормон-опосредованный эффект не может быть исключен в этом случае. С другой стороны, касательно промежуточного ядра переднего отдела гипоталамуса было выяснено, что в строении этого ядра не имеется различий между женщинами детородного возраста и женщина в постменопаузальном периоде, то есть предполагаемая «феминизация» этого ядра не была обусловлена приёмом эстрогенов и транссексуалов *MtF*. Было выдвинуто предположение, что ядро Кахаля как минимум частично является показателем атипичной половой самоиндентификации именно в головном мозге и что изменения в ядре Кахаля и центральной части опорного ядра терминального тяжа могут принадлежать целому комплексу анатомических структур, функция которых – гендерная самоидентификация индивида.

Половые различия хорошо описаны, но механизм возникновения этих половых различий совершенно не определен. Существует много исследований, в которых интенсивно изучалась

роль половых гормонов на животных моделях (в большинстве случаев), в которых исследователи пытались перекинуть мостик понимания между воздействием половых гормонов и половой самоидентификации в человеческом организме. В этом отношении предпринимаются попытки изучения «генов-кандидатов», вовлеченных в синтез и функционирование половых гормонов, у транссексуалов. В дополнение к гормон-опосредованным эффектам в настоящее время установлено много данных, согласно которым половая дифференцировка связана также с не-половыми клетками и особенностями их функционирования у каждого индивида в отдельности.

Одним из первостепенных направлений в этом вопросе является выяснение роли наследственных факторов в гендерной дисфории, для этого проводятся исследования генеалогических древ тех семей, в которых встречается такая особенность полового развития. Следующим шагом будет идентификация этих играющих роль наследственных факторов, а так же их созависимость с генами, регулирующими работу половых гормонов. Впоследствии, при каком-либо успехе, можно было бы напрямую адресовать эффекты определенных гормонов к половой дифференцировке (т.е. не абсолютно «обвиняя» во всём половые гормоны), и так можно было бы разработать новую концепцию половой дифференцировки и самоидентификации. В конечном итоге, в настоящее время мировая медицинская общественность обсуждает вопросы гендерной дисфории, половой самоидентификации и генетической подоплёки в этих вопросах. Помимо просто генетических аспектов, современная наука пытается изучать эпигенетические вопросы – устойчивые изменения в экспрессии генов, которые возникают вследствие развития организма-носителя, дифференцировки его тканей и под влиянием факторов окружающей среды на этот организм, - которые могут подарить новый взгляд современной науки на взаимоотношения между половой самоидентификацией и генетическим аппаратом.

Наследственность как важный фактор в возникновении гендерной дисфории стала рассматриваться не так давно. Большинство исследований по изучению гендерной дисфории проводилось на монозиготных близнецах.

Первое изучение наследственности при гендерной дисфории провели в 1999 г. Анализировали данные классического исследования близнецов от 1976 г. В этом исследовании участвовало 839 пар одинакового пола (ученики средней школы США, 16-17 лет). Использовалось несколько шкал «мускулинность-фемининность», исследование гендерных характеристик проводилось в соответствии с методикой Байесовской вероятности (опрашиваемые соотносили определенные высказывания со своей собственной личностью). Результаты были таковы, что исследователи сочли нужным возложить 53% ответственности за гендерную самоидентификацию на наследственные факторы. Позже другими

исследователями был применен этот же метод, но на большей когорте, и здесь уже было обнаружено, что на наследственные факторы приходится 23-47% становления половой самоидентификации.

В 2000 г. группой исследователей было проведено изучение наследственности в гендерной самоидентификации на 1981 паре взрослых близнецов (средний возраст 29 лет), у которых в детстве выявлялась гендерная неконформность. В этом исследовании было показано, что у мужчин гендерная самоидентификация зависит от наследственных факторов на 50-57%, у женщин – на 37-40%. Это исследование фокусировало своё внимание на детской половой неконформности, и заявляло её как компонент формирования сексуальной ориентации у взрослых. Однако исследование проводилось с учётом данных, предоставляемых самими исследуемыми, поэтому необходимо учитывать воздействие стандартной ошибки (ошибки памяти).

В 2002 г. опубликована работа по исследованию 314 близнецов (96 монозиготных и 61 дизиготная пара, возраст от 4 до 17 лет) в области нарушения половой самоидентификации. Наличие гендерной дисфории устанавливали по специфической шестипунктовой шкале, основанной на критериях *DSM-IV*, оценка ранжировалась от 4 до 24 баллов. При результате от 15 и выше наличие гендерной дисфории считали высоковероятным. Было выявлено, что чем старше возраст близнецов, тем выше у них частота наличия гендерной дисфории именно в паре. При возрасте близнецов 11-17 лет частота сочетания «оба близнеца в паре обладают гендерной дисфорией» составляла 62%; если же возраст близнецов составлял 4-10 лет, то частота сочетания «оба близнеца в паре обладают гендерной дисфорией» составляла 2,3%. Но данные для ранжировки по критериям *DSM-IV* были получены от матерей, и это может являться причиной некоторых ошибок.

В 2005 г. было сообщение об исследовании 5799 пар близнецов в возрасте 3-4 года, в котором родители оценивали своих детей по шкале «маскулинность-фемининность». Мальчиков относили к группе «гендерно атипичные», если они были оценены с высокой фемининностью или же с низкой маскулинностью по отношению к другим мальчикам, подобная схема применялась для девочек. В группе «абсолютно атипичного гендера» было 26% мальчиков и 74% девочек.

В 2006 г. изучались генетические факторы и факторы внешней среды на трансгендерное поведение у близнецов 7 лет (7000 пар близнецов) и 10 лет (4250 пар близнецов). Поведение оценивалось со слов родителей. Встречаемость признаков трансгендерного поведния отмечалась в группе «10 лет» у 2,4% мальчиков и 3,3% девочек; в группе «7 лет» - у 3,2% мальчиков и 5,2% девочек. Наследственные факторы были оценены исследователями в обеих группах примерно одинаково (77% в группе «7лет» и 71% в группе «10 лет»).

Большинство исследований сообщают о серьёзной роли наследственности в становлении поведения, которое обеспечивает индивиду его половая самоидентификация. Однако же, ключевым вопросом до сих пор остаётся тот факт, что неизвестно, какие же конкретно наследственные факторы (гены, мутации) создают гендерную дисфорию. Большинство исследований фокусируется на маскулинности и фемининности и не включают в себя критериев именно самой дисфории, самого недовольства гендером.

В 2012 году сообщили об исследовании близнецов, в паре у которых у одного из них была обнаружена чёткая гендерная дисфория. Исследовались 23 пары монозиготных близнецов женского пола и 21 пара дизиготных близнецов одинакового пола. Было установлено, что среди монозиготных близнецов частота встречаемости гендерной дисфории у обоих близнецов составила 9 пар (39,1%), и в контраст этому – ни в одной паре дизиготных близнецов не было обнаружено одновременного возникновения гендерной дисфории у двух близнецов. Несмотря на то, что выборка была не столь велика, результаты этого исследования всё-таки чётко показывают важность наследственности и генетических факторов в возникновении гендерной дисфории.

Лишь малое количество генов исследуется в фокусе гендерной дисфории. Сам каркас, базис современной теории возникновения гендерных нарушений ведет нас через головной мозг и различия в половом поведении к генам, которые вовлечены в биосинтез и функционирование половых гормонов. Если предположить, что центральная роль в развитии головного мозга в плане половых различий принадлежит половым гормонам, то тогда и изменения в уровне половых гормонов ответственны за гендерную дисфорию.

Нарушения и полиморфизм рецепторов половых гормонов и ферментов, задействованных в стероидогенезе, могут быть виновниками гендерной дисфории. Информация о синтезе половых гормонов, о необходимых для этого ферментах и о функционировании и образовании рецепторов половых гормонов полностью заключена в генетическом аппарате клетки.

Мутации генов, каким-либо образом влияющих на половые гормоны, могут приводить к нарушению сексуального развития. Тогда дифференцировка и внутренних, и наружных половых органов может нарушаться. А вот полиморфизм генов имеет куда менее двоякий эффект.

Ген $Pc450_{17}$ *(CYP17)* локализован в хромосоме $10_q24.3$. Его мутация, вызывающая полный комбинированный дефицит *17-α-гидроксилазы* и 17,20-лиазы приводит к невозможности синтеза андрогенов. Результатом такой мутации будет наличие женских наружных половых органов у индивидов с генотипом *46XY* [6, 7]. Был обнаружен однонуклеотидный полиморфизм (*CYP17A2T>C SNP* [снип]) и его наличие ассоциируется с

завышенными уровнями эстрадиола и прогестерона плазмы крови. На биологической модели (грызуны) было показано, что эстрадиол и прогестерон играют роль в половой дифференцировки головного мозга.

5-α-редуктаза (SRD5α2): ген *SRD5α2* расположен в хромосоме *2p23*, содержит в себе 5 экзонов и 4 интрона, кодирует 254 аминокислоты. Мутации в этом гене ведут к гиповирилизации индивидов с генотипом *46XY*. Известны некоторые варианты полиморфизма этого гена, которые ассоциированы с синдромом поликистоза яичников и раком простаты. Однонуклеотидный полиморфизм (*SRD5A2 V89L SNP*) в кодоне 89 первого экзона вызывает замену валина на лейцин, и результатом будет сниженная почти на 30% активность *5-α-редуктазы* и снижение концентрации метаболитов тестостерона. Были так же обнаружено повышение частоты случаев гипоспадии при гиперэкспрессии этого гена в сравнении с группой контроля. Полиморфизм этого гена может быть ассоциирован с гипервирилизацией и других органов, например головного мозга.

Ароматаза (*cP450arom*): у людей *cP450arom* является продуктом единственного гена *CYP19*, расположенного в хромосоме *15q21.1*. Его последовательность включает 9 экзонов, в которых производится трансляция, инициация и терминация. К тому же, есть дополнительный первый экзон, который не подвержен трансляции, но ответственен за наличие *cP450arom* в разных тканях. Ароматаза вырабатывается в плаценте, гонадах, головном мозге (особенно много её в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине), и вовлечена в мультифакторную регуляцию почти всех групп гормонов, уровень которых заметно отличается в различных тканях.

Клинические симптомы недостаточности ароматазы различны при генотипах 46*XX* и *46XY*. У мужчин (*46XY*) дефицит обычно проявляется после пубертата и выражается в высоком росте, худощавом телосложении, уменьшением минерализации костной ткани, снижением фертильной функции, инсулинорезистентности, дислипидемии. У женщин же (46*XX*) недостаточность ароматазы проявляется с рождения (несформировавшиеся по какому-либо полу половые органы). В нормальных условиях ароматаза защищает плод с женским генотипом от избыточного эффекта андрогенов, произведенных надпочечниками. Если же имеется недостаток ароматазы, то плод подвергается воздействию чрезмерно высокого уровня андрогенов, что выражается в вирилизации наружных половых органов. В 2007 году сообщалось об особом случае, когда персона с генотипом *46XX* даже воспитывалась как мальчик и определяла свою принадлежность к мужскому полу (это выражалось в гендерной роли и сексуальной ориентации). У этого пациента было отмечено спонтанное развитие молочных желез до степени 4 по шкале Таннера в возрасте 14 лет. Для коррекции состояния была проведена сальпингоовариоэктомия. Однако же, недостаточность

ароматазы – довольно редкое явление, в литературе есть сообщение менее чем о 20 случаев подобных проявлений.

Более распространённым является вариант полиморфизма гена ароматазы, выраженный в 4 интроне в повторе $(TTTA)_n$, и который ассоциирован со снижением минерализации костной ткани и повышенным риском переломов, развитием рака молочных желез, высоким уровнем половых гормонов плазмы крови у обоих полов и раком эндометрия у женщин. Так же сообщалось о некоторых однонуклеотидных полиморфизмах, влияние которых связано с гиперандрогенизмом у молодых женщин. Всё это свидетельствует о важности роли ароматазы в модуляторном эффекте на эндокринную систему и метаболизм человеческой популяции в целом. Ароматаза вырабатывается в головном мозге плода и играет крайне важную роль в дифференцировке и развитии головного мозга у грызунов.

Андрогеновые рецепторы (АР): ген АР локализован на *X*-хромосоме (*Xq11*). Ген состоит из 8 экзонов, и их структурная организация аналогична генам других рецепторов стероидных гормонов. Полиморфизм полиглутаминовой последовательности широко распространен в популяции, однако же имеет своё функциональное значение: длина полиглутаминового участка АР, кодируемого *CAG*-повторами, может влиять на активность рецептора.

Синдром андрогенрезистентности является следствием полной или частичной резистентности к биологическим воздействиям андрогенов вследствие дисфункции андрогеновых рецепторов. При синдроме полной андрогенрезистентности все ткани, в том числе и головной мозг, абсолютно не подвержены любым влияниям тестостерона, и индивиды с генотипом *XY*, подверженные этому синдрому, обладают женским фенотипом и самоидентифицируют себя по гендеру как женщины. Клинические проявления частичной андрогенрезистентности зависят от степени подверженности наружных половых органов на воздействие андрогенов. Число *CAG*-повторов может обладать регулирующим эффектом на фенотипическое проявление некоторых мутаций гена АР, выраженных в синдроме андрогенрезистентности, особенно когда фенотипические проявления и эффекты от мутации соотносятся. Количество *CAG*-повторов ассоциировано с некоторыми андроген-зависимыми расстройствами, такими, как синдром поликистозных яичников, мужское бесплодие, рак простаты, и даже может иметь влияние на рост у мальчиков. Высокая нечувствительность к андрогенам в тканях головного мозга может давать свой вклад в развитие гендерной дисфории.

Эстрогеновый рецептор (ЭР): два подтипа ЭР похожи по структуре и лиганд-связывающим доменам на 55%. ЭР обоих подтипов широко распространены по всему человеческому организму, каждый в разных тканях и с разным паттерном экспрессии. В гипоталамусе и миндалине головного мозга в большом количестве синтезируется мРНК *ЭРα*.

Это может говорить о том, что популяция нейронов вовлечена в репродуктивную нейроэндокринную функцию точно так же, как и эмоциональная интерпретация событий человеческой жизни. В противоположность этому, структура гиппокампа, энторинальная кора и таламус являются областями, где доминирует *ЭРβ*. Это, в свою очередь, гипотетически свидетельствует о том, что *ЭРβ* вовлечен в когнитивные функции, не-эмоциональную память, моторные функции. *ЭРα* играет крайне важную роль в регуляции репродуктивного нейроэндокринного поведения (и формирования адекватной фертильности). *ЭРβ* ответственен за всё, что связано с нерепродуктивной деятельностью, такой, как обучаемость, память, тревога/расслабление, настроение.

Ген *ESR1*, кодирующий белок *ЭРα*, расположен в хромосоме 6 (*6q25.1*). Транскрипция его регулируется промоторами, которые дают начало вариантам мРНК с 5`-нетранслируемыми регионами. Полиморфизм повторов *-1174(TA)*$_n$ в *ESR1* ассоциирован с такими состояниями, как ишемическая болезнь сердца, снижение минеральной плотности костной ткани, семейная преждевременная яичниковая недостаточность, эндометриоз. Функциональная важность повторов этих нуклеотидных участков до сих пор не до конца ясна, хотя есть сообщения о важной роли этих повторов в функционировании нетранслируемых регионов и об их влиянии на экспрессию гена. Помимо этого, полиморфизм ассоциирован с раздражительностью, невротизмом, выраженными нарушениями психики, асоциальным поведением, кондуктивными расстройствами.

Ген *ESR2*, кодирующий *ЭРβ*, локализован на хромосоме 14 (*14q23*). Повтор *CA* в нетранслируемом участке гена (*1092+3607(CA)*$_n$) ассоциирован со снижение минеральной плотности ткани и с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны у женщин. При относительно низком числе повторов региона *CA* выявляется высокий уровень половых гормонов и низкий уровень секс-стероид-связывающего глобулина. В противоположность этому, повторы *TA* в гене *ESR1* не проявляют такого воздействия.

Прогестероновый рецептор ПР (*PR*): ген *PGR*, кодирующий *PR*, локализован на участке *11q21-q23* и использует раздельные промоторы и сайты начала трансляции, чтобы производить две изоформы – *PRA* и *PRB*. Хотя *PRA* и *PRB* делят между собой несколько структурных доменов, они используют разные факторы транскрипции, которые обладают лишь некоторым перекрестом. *PRB* функционирует в качестве активатора транскрипции в большинстве клеток, в то время как *PRA* транскрипционно неактивен и функционирует как мощный лиганд-зависимый супрессор транскрипции рецепторов половых гормонов. Первые 1470 аминокислот *PRA* содержат ингибиторный домен; делеция *N*-конца *PRA* превращает его в мутантную форму, которая функционально неотличима от *PRB*. В *PRA* обнаружена однонукдеотидная последовательность *+331G/A*, ассоциированная с высоким риском рака

эндометрия.

Прогестерон и *PGR* играют важную роль в половой дифференцировке головного мозга крыс. Множество регионов головного мозга грызунов-самцов обладают высокой экспрессией гена *PGR*, и проявляют крайнюю степень полового диморфизма.

Андрогеновый рецептор является привлекательным кандидатом для исследования, потому что иногда можно наблюдать полную потерю его функции у индивидов с женским фенотипом и женской половой самоидентифкацией при генотипе *46XY* . В дополнение к этому, полиморфизм $(CAG)_n CAA$-повторов, как известно, обладает регуляторным эффектом. В исследовании 2005 года было выявлено, что длинная последовательность $(CAG)_n CAA$-повтора очень часто встречается у транссексуалов *MtF*. Позже это же открытие было подтверждено в исследовании 2009 года на 112 транссексуалах *MtF* европеоидной расы. А вот точно такое же исследование случай-контроль на азиатской популяции (Япония, 2009) этого явления не подтвердило.

Полиморфизм ароматазы (ген *CYP19*) и *ЭРβ* изучался на трёх транссексуальных группах. В шведской популяции было выявлено, что длина последовательности $(TTTA)_n$ в 4 интроне *CYP19* не отличается от группы контроля (2005). Это открытие подтвердилось сначала на австралийской (2009), затем на японской (2009) популяциях. Длина динуклеотида *CA*-повтора в пятом интроне гена *ЭРβ* так же не отличалась в популяции транссексуалов и в группе контроля (шведская популяция, 2005).

Проведено исследование однонуклеотидной последовательности *SRD5α2 V89L* у 100 транссексуалов *MtF* и 47 транссексуалов *FtM* с использованием групп контроля (915 женщин, 755 мужчин), где не было выяснено абсолютно чёткой ассоциации мутации *SRD5α2 Val89Leu L* с каким-либо видом транссексуализма. *SRD5α2* был отвергнут как кандидат на «ген транссексуализма». Затем была выяснена встречаемость *CYP17A2T>C* в группе 102 *MtF* и 49 *FtM*. Чётких различий найдено не было. Однако же было выявлено различие у транссексуалов *FtM* и их партнёров-женщин: транссексуалы *FtM* в целом по генотипу были более схожи с транссексуалами *MtF* и мужчинами из группы контроля. Таким образом, ген *CYP17* заявлен как кандидат на «ген транссексуализма *FtM*». Однако же, никаких новых исследований по данному вопросу не проводилось с 2008 года.

Половые гормоны делают большой вклад в половую дифференцировку головного мозга, по крайней мере, это доказано на биологических моделях, поэтому вполне очевидно предположение о том, что гены, который имеют власть над половыми гормонами, так же участвуют в половой дифференцировке. Однако же результаты всех подобных исследований были скорее разочаровывающими. Из всех генов, которые вовлечены в биосинтез половых гормонов (*CYP17, CYP19, SRD5α2*), только *CYP17* оказался теоретически ассоциирован с

транссексуализмом *FtM*. Из исследуемых рецепторов половых гормонов (АР, *ЭРβ, ЭРα, PGR*) только АР теоретически ассоциирован с транссексуализмом *MtF*. Эта находка, подтверждённая в двух исследованиях, может дать базу для теории вирилизации головного мозга за счёт андрогенов – это связано с длиной *CAG*-повторов и активностью андрогеновых рецепторов (чем больше длина повторов, тем ниже чувствительность тканей к андрогенам, и это ведет к гиповирилизации головного мозга). Полиморфизм *CYP17* ассоциирован с высоким уровнем эстрадиола и прогестерона сыворотки крови и в настоящее время теоретически ассоциирован с транссексуализмом *FtM* . Однако правильность этого открытия не подтверждается на группе контроля (женщины), но этот парадокс гипотетически можно объяснить тем, что проявления этого полиморфизма начинаются в периоде эмбрионального развития и являются эпигенетическими. Как было изучено на грызунах, уровень половых гормонов важен, но так же важен и момент их действия, и продолжительность их действия.

Половая дифференцировка относится не только к половым гормонам, но и к генам, локализованных в половых хромосомах *X* и *Y*, экспрессируемых в не-половых тканях, и всё равно вносящих половые различия в структуру организма.

Эффект половых хромосом. Недавний мета-анализ всех исследований, посвящённых распространению и схожести человеческих генов, объединил в себе 114863 индивида (61094 женщины, 53769 мужчин) европейского происхождения. Он показал, что между мужчинами и женщинами отсутствуют аутосомальные различия, если говорить о 95% человеческого генома. Остальные же 5% генома имеют следующие особенности: (1) только мужчины владеют *Y*-хромосомой, (2) половые различия обоих полов заложены в *X*-хромосоме, и при этом половой диморфизм достигается вероятным включением/выключением каких-либо генов, (3) женщины наследуют одну из *X*-хромосом от отца. Так, можно сделать вывод, что половые различия возникают не только за счёт гормонов гонад. Одна из *X*-хромосом случайно выбирается в каждой клетке женского тела при транскрипции, и теоретически возможна ситуация, когда в 50% клеток будет считываться информация с *X*-хромосомы, получено от матери, а в других 50% - с *X*-хромосомы, полученной от отца. И тогда женский организм мозаичен по своей структуре, и «половая принадлежность» разных тканей в одном и том же организме может отличаться. У мужчин же такой мозаичности наблюдаться не может, поскольку их единственная *X*-хромосома наследуется от матери. В дополнение к этому, вынужденная инактивация каких-либо генов на *X*-хромосомах может сделать женский генотип более чувствительным к любым воздействиям окружающей среды, особенно в период эмбрионального развития, и это было продемонстрировано на биологических моделях (мыши).

Пациенты с синдромом Тёрнера в целом обладают женским фенотипом, а вот их

кариотип – *45X*. В противоположность этому, пациенты с синдромом Клайнфельтера имеют мужские гениталии (включая и яички), и характеризуются хромосомальным набором *47XXY*. Обратив внимание на это соотношение, можно сделать теоретический вывод, что мужской пол – это вынужденное состояние организма, и если присутствует одна *Y*-хромосома, то можно пренебречь эффектом любого количества *X*-хромосом. Даже у индивидов с кариотипом *XXXXY* есть яички. Однако, у пациентов с синдромом Клайнфельтера (*XXY*), точно так же, как у пациентов с кариотипом *XXXXY*, яички критически анормальны и фенотип этих пациентов частично феминизирован. Эта феминизация может включать в себя: женский хабитус, оволосение по женскому типу, гинекомастия, высокий тон голоса. Механизм этой феминизации неизвестен, теоретически он может быть связан с уровнем эстрогенов, поскольку он может быть повышен из-за наличия более чем 1 копии *X*-хромосомы. Похожим образом соотносится уровень эстрогенов у больных с синдромом Тёрнера и у почти здоровых женщин, хотя синдром Тёрнера выражен женским фенотипом, при его наличии точно так же выражена нехватка эстрогенов, а вот у почти здоровых женщин с кариотипом *46XX* такой нехватки не наблюдается. Так, например, при синдроме Тёрнера нет чёткого нормального развития молочных желёз, и, что более важно, яичники с оогониями можно обнаружить только на стадии плода, а у взрослых они замещаются гонадным тяжом или вовсе отсутствуют. Это подтверждает, что для нормального постнатального развития яичников необходимо наличие двух активных *X*-хромосом. Следовательно, базовая, принятая по умолчанию ситуация отсутствия *Y*-хромосомы не обеспечивает нормальной функциональности яичников при отсутствии второй адекватной копии *X*-хромосомы, и нормальный женский фенотип обеспечивается не только отсутствием *Y*-хромосомы, а скорее присутствием двух функционирующих *X*-хромосом.

На биологических моделях (мыши) было проведено исследование по схеме генотипа четырёх вариантов (*FCG*). Ген, обуславливающий развитие тестикул (*SRY*) был удален из *Y*-хромосомы и перенесен в аутосому, таким образом, теоретически, тестикулы должны были развиваться и в случае кариотипа *XX*, и при кариотипе *XY*. Результаты были следующими. У мышей с кариотипом *XX* развивались яички, в то время как у мышей с кариотипом *XY* развивались яичники. Это позволило сравнить мышей с набором одинаковых половых хромосом, но с разным фенотипом по половым железам. На сегодняшний день получен результат, что у мышей с одинаковым фенотипом, но разным кариотипом нет различий в поведении. Эта модель может продемонстрировать именно генетическую основу для половой дифференцировки головного мозга. Так, например, плотность вазопрессиновых нейросекреторных волокон в латеральном ядре перегородки, части лимбической системы, была выше у мышей с кариотипом *XY*, чем у мышей с кариотипом *XX*, хотя гонады у них

были одинаковые. В процессе эмбриогенеза было отмечено большее количество дефектов нервной трубки у особей с женским фенотипом и кариотипом *XX*. Мыши-самки с кариотипом *XY* проявляли большую агрессию, чем мыши самки с кариотипом *XX* .

Некоторые проявления полового диморфизма головного мозга и других общих для обоих полов тканей не могут быть зависимы только лишь от эффектов половых гормонов. Например, самцы зебровой амадины известны своими трелями в брачный период, а вот самки амадины не поют вовсе. Эта особенность самцов амадин связана с некоторыми областями головного мозга, которые у самцов как раз намного больше, чем у самок. Начальные орнитологические исследования выявили, что искусственное введение и андрогенов, и эстрогенов у птенцов-самок вызывало развитие головного мозга по мужскому типу. Андрогены, которые организм не мог преобразовать в эстрогены, вызывали меньшую маскулинизацию, а андрогены, которые свободно конвертировались в эстроген, вызывали меньший эффект, чем искусственно введенный эстрадиол. На основании этого был сделан вывод, что в случае самок амадин эстрадиол является мощным маскулинизирующим агентом. Однако же, маскулинизирующая доза эстрогенов крайне велика, и даёт схожий результат и у самок, и у самцов зебровой амадины. Но ни один из вариантов введения эстрогенов не вызывал абсолютно полной маскулинизации самок амадин. Для проверки феминизирующего и демаскулинизирующего эффекта искусственных эстрогенов у самцов амадин было проведено исследование, в котором самцы-птенцы получали эстрогены, но в этом исследовании не было выявлено какого-либо эффекта феминизации головного мозга птиц. В дальнейшем постановили, что ни оперативная кастрация, ни введение блокаторов андрогеновых рецепторов (флутамид) не могло предотвратить половую дифференцировку головного мозга. Для проверки предполагаемой роли эстрогена как главного фактора адекватного формирования головного мозга у самцов амадин, был применен опыт с ингибитором синтеза эстрогенов (фадрозол). Эта попытка, по сути, так же провалилась, поскольку не было достигнуто полной демаскулинизации головного мозга у самцов амадин. В дополнение к этому было выяснено, что если генетическим самкам-птенцам амадинов пересадить жизнеспособные яички и удалить яичниковую ткань, то их головной мозг либо вообще не проявит какой-либо маскулинизации, либо проявит её в крайне малой степени. Вся эта череда исследований очень чётко говорит о том, что за становление адекватной маскулинизации головного мозга у самцов зебровых амадин ответственны не только мужские гонады и не только мужские половые гормоны.

В классе Млекопитающих биологической моделью служили мыши без надпочечников и половых желез. Это был специально выведенный мыши с отключенным стероидогенным фактором 1 (*SF-1*), одним из ядерных рецепторов, в норме синтезирующихся и в

стероидогенной, и в нестероидогенной тканях. Эти биологические модели с рождения были лишены половых желез и надпочечников, гипофизарные гонадотропные клетки не функционировали, а структура вентромедиальных ядер гипоталамуса была изменена. У мышей с отключенным *SF-1* генитальный гребень формируется на эмбрионический день 10.5 (*E10.5*), но далее запускается апоптоз, и генитальный гребень исчезает к эмбриональному дню 15.5 (*E12.5*). В последствии у этих животных развиваются внутренние и внешние половые органы по женскому типу без половых желез вне зависимости от генетического пола. Поскольку выработка стероидогенных ферментов у мышиных эмбрионов запускается примерно на день *E13* в яичках (яичники в эмбриональном периоде неактивны), совпадая с началом продукции тестостерона, мыши с «выбитым» SF-1 не подвержены экспозиции эндогенных половых гормонов. Именно поэтому они представляют собой идеальную модель для изучения гонад-зависимой и гонад-независимой половой дифференцировки головного мозга в отсутствие гена стероидогенного фактора 1. Мыши с отключенным геном *SF-1* в обычных условиях умирают вскоре после рождения из-за надпочечниковой недостаточности, но могут быть спасены стандартной фармакотерапией и пересадкой функционирующих надпочечников. Было обнаружено, что выработка нейрональной *NO*-синтазы в преоптической области/переднем гипоталамусе повышена у мышей дикого типа и у мышей-самцов с отключенным *SF-1*, и теоретически это может являться следствием гонад-независимой половой дифференцировки головного мозга.

Существует еще один подход к изучению этиологии половой дифференцировки головного мозга – вмешаться напрямую в экспрессию генов половых хромосом. Ген *SRY Y*-хромосомы начинает работать в человеческом организме еще на стадии зиготы. У мышей транскрипция гена *SRY* начинается на стадии бластоцита. Помимо гонад, этот ген у мышей работает в головном мозге эмбриона, включая и мезэнцефалон, и гипоталамус. Это подтверждают исследования на биологических моделях по схеме генотипа четырёх вариантов (*FCG*). Нейроны мезэнцефалона, полученные от таких мышей, были выращены на специальных средах, и было показано, что среди нейронов *XY*-мышей, вне зависимости от принадлежности их половых желез, присутствует больше допаминэргических нейронов. Это подтверждает результаты ранних исследований, в которых было показано на биологических моделях (крысы), что взятые отдельно нейроны мезэнцефалона так же демонстрируют становление половой дифференцировки даже на стадии эмбрионального развития. Для объяснения такого вида половой дифференцировки было выдвинуто предположение, что экспрессия генов *Y*-хромосомы в головном мозге создаёт развитие нейрогенетического контура, то есть специфическую парадигму взаимодействия психики и генетического аппарата. В головном мозге мышей РНК гена *SRY* можно обнаружить на всех стадиях

развития, в том числе и у взрослой особи. Все эти факты демонстрируют прямое воздействие *Y*-хромосомы на головной мозг мужских особей, которое обеспеченно именно на генетическом уровне, без какой-либо необходимости наличия мужских половых гормонов.

Классический взгляд на становление половой дифференцировки в тканях и органах человека и других млекопитающих настаивает на том, что генетические факторы, определяющие пол организма, влияют лишь на «судьбу» гонад, и через такой путь определяют будущий пол индивида. Некие генетические факторы маскулинности влияют на зачатки гонад у плода, и те становятся яичками. Яички, в свою очередь, синтезируют гормоны, которые и определяют возникновение половой дифференцировки по мужскому типу. В отсутствие «факторов маскулинности» гонады сами по себе становятся яичниками, и тогда отсутствие мужских половых гормонов приведет к половой дифференцировке по женскому типу. Основываясь на этом базисе, новая парадигма становления половой дифференцировки в тканях организма объединяет в себе и классический взгляд, и современный – в новую теорию добавлены дополнительные эффекты, зависящие от половых хромосом. Эти эффекты были систематизированы и обобщены Арнольдом в 2009 году:

“Все онтогенетические половые различия в фенотипе происходят из разницы эффектов генов половых хромосом, которые являются единственным в своём роде отличием между мужской и женской зиготами. Комплект *X*-генов и *Y*-генов представляет собой начальный полоспецифический фактор, вызывающий половые различия, развивающиеся при взрослении. Первичным из этих генов является ген *SRY*, потому что он контролирует половую дифференцировку гонад, и таким образом устанавливает специфический вариант секреции половых гормонов, длящийся на протяжении всей жизни индивида. Эти гормоны, а особенно тестостерон и эстрадиол, воздействуют во всём организме как факторы становления каких-либо процессов (долговременный и перманентный эффекты) и как факторы активизации каких-либо процессов (обратимый и кратковременный эффекты). Они определяют тренд развития организма, обеспечивают большинство известных вариантов полового диморфизма, включая половые различия в восприимчивости и в прогрессировании заболеваний. Кроме гена *SRY* воздействием на организм обладают различные *X*-гены и *Y*-гены, которые обеспечивают самые разнообразные эффекты на мужские и женские соматические клетки. Варианты этих воздействий невообразимо многочисленны, поскольку каждый организм обладает своей особенной копией *X*- или *Y*-хромосомы. Самые разнообразные факторы, влияющие на половую дифференцировку, взаимодействуют друг с другом, работая совместно или в антагонизме, обеспечивая еще большее разнообразие возможных итогов своего взаимодействия. По сути, начало пола берётся из двух вариантов – *XX* или *XY*, которые обеспечивают развитие гонад. Но это только самая основа становления

половой дифференцировки, потому что в дальнейшем сами гонады так же начинают влиять на генетический материал клетки, и, взаимодействуя с различными факторами окружающей среды и с остальными генами *X*- или *Y*-комплекта, каждый раз обеспечивают непредсказуемый результат”.

Ключевым в этой модели является то, что она отвергает абсолютное, безоговорочное и единовластное влияние гонад и производимых ими гормонов на не-половые признаки организма (ткани, органы, клетки вне половой системы). Ранее считалось, что половые железы и синтезируемые ими гормоны являются единоличными властителями над не-половыми тканями и органами и только они определяют путь дальнейшей дифференцировки тканей индивида (в том числе, и клеток головного мозга). Но в современной модели гендерного становления организма человека и Млекопитающих такая парадигма отвергается, и выдвигается теория, что половая дифференцировка главным образом зависит от воздействия генетического аппарата *X*- и *Y*-хромосом. Безусловно, половые гормоны имеют большое влияние на становление организма, потому что именно половые гормоны влияют на гендерный фенотип организма.. Однако же самую главную роль в половой дифференцировке зиготы играют комплекты *X*- и *Y*-хромосом. На генетическом уровне существует три фактора, определяющие половую дифференцировку, гендерную идентификацию и гендерную самоидентификацию индивида:

1. Ген *SRY*

2. Остальные гипотетические (еще не известные и не до конца изученные) гены *X*- и *Y*-хромосом

3. Конститутивная разница между кариотипами *XX* и *XY*.

Теория эпигенетической регуляции экспрессии генов демонстрирует возможности взаимодействия наследственных факторов и факторов окружающей среды, и через это может проясниться возможность регуляции экспрессии генов в зависимости от факторов окружающей среды. Теория эпигенома проясняет содружественную работу генов и окружающей среды. К настоящему времени, лучшим объяснением воздействия эпигенетических факторов является модификация гистонов, основных ядерных белков, а также метилирование самой ДНК (добавление метиловой группы к цитозину в динуклеотиде цитозин-гуанин). В контексте разговора и половой дифференцировке, эпигенетические изменения предлагают устойчивый и универсальный механизм, под действием которого ранние гормональные влияния могут вносить изменения в сам базис генома и в последствие изменять уровень гормонов во взрослой жизни индивида и его поведение. На модели грызунов к настоящему времени продемонстрировано, что рецепторы половых гормонов полностью подвержены эпигенетическим изменениям. Метилирование ДНК демонстрирует

своё влияние на *ЭРα* – при определенных эпигенетических воздействиях в коре головного мозга резко возрастает количество *ЭРα* у обоих биологических полов. Более того, самцы-крысы демонстрируют большую экспрессию *ЭРα* в сравнении с самками в определенных регионах коры головного мозга. Касательно АР было показано, что метилирование промотера этого рецептора возрастает в присутствии тестостерона и уменьшается в присутствии эстрадиола. Эпигенетические механизмы работают вне зависимости от пола и генетической основы, и при этом они заставляют работать пол и генетику совместно. С помощью эпигенетических механизмов организм способен к тонкой тканеспецифичной настройке плотности присутствия эстрогеновых, андрогеновых и прогестероновых роецепторов. Активность транскрипции генов так же воздействует на эпигенетические механизмы. Эти процессы динамически регулируются во время развития головного мозга эмбриона и демонстрируют зависимость становления половой дифференцировки и от генома, и от эпигенетических механизмов, и от половых гормонов, и от простейших факторов окружающей среды. Более того, эпигенетические механизмы сами зависимы от половой дифференцировки тканей, и их активность в организме грызунов зависит от вида ткани. Совместно, глубокое базисное взаимодействие всех уровней регуляции в некотором роде зависит от вида половых гормонов, и от того, как эти половые гормоны специфически влияют на нервную систему индивида во время становления его полового развития и половой самоидентификации. Изучение эпигенетики у индивидов с транссексуализмом может помочь в обнаружении генов, вовлеченных в гендерную идентификацию индивида, и так же влияющих на все факторы половой дифференцировки головного мозга. Поскольку эпигеном влияет и на окружающую среду, и окружающая среда влияет на эпигеном, то эпигенетика гипотетически может обеспечивать влияние психологических и социальных факторов на гендерную самоидентифиткацию индивида. Эта гипотеза была подтверждена на исследовании крыс: юные самцы-крысы, воспитанные исключительно в обществе старших крыс-самок, демонстрировали повышение плотности *ЭРα* в коре головного мозга по сравнению с контрольной группой, члены которой взращивались в среде с «родителями» обоих полов. Это исследование демонстрирует, в сколь ранний период развития организма начинает вмешиваться эпигенетика.

Осмотр

Следует оценить рост, телосложение, состояние кожных покровов, видимых слизистых оболочек, молочных желез, величину и форму живота пациентки.

Определяют тип телосложения: мужской, женский, вирильный, евнухоидный.

Мужской тип выделяют у женщин, обладающих высоким ростом, узким тазом и широкими плечами.

Женский тип телосложения характеризуется средним ростом, преобладание окружности таза над окружностью плечевого пояса.
Вирильным типом телосложения обладают женщины среднего роста, имеющие длинное туловище, узкий таз и широкие плечи.
Последний тип – евнухоидный. Его обладательниц отличает высокий рост, узкие таз и плечи (их ширина одинакова), короткое туловище и длинные ноги.

Оценивая кожные покровы, обращают внимание на пигментацию, стрии, расчесы, петехии, гнойничковые высыпания. Описывают внешний вид элементов, количество, локализацию. Бледность кожи и видимых слизистых оболочек, синюшность губ, желтушность кожи и склер, отеки являются признаками соматических заболеваний. К объективным признакам бывшей беременности и родов относятся понижение тонуса мышц передней брюшной стенки, наличие striae gravidarum. Оценивают тип оволосения. Нарушения гормональной регуляции репродуктивной системы могут привести к, недостаточной выраженности оволосения в подмышечной области и на лобке или, наоборот, чрезмерному оволосению на лице, нижних конечностях, по средней линии живота. У женщин возможны черты маскулинизации - широкие плечи, мужское строение таза.

Гирсутизм — это избыточный рост андроген-зависимых волос у женщин, или оволосение по мужскому типу. Характеризуется появлением волос на лице, верхней части груди и спины, вокруг сосков, по белой линии живота, на крестце, ягодицах, внутренней поверхности бедер, в межъягодичной складке и наружных половых органах. Термин «гирсутизм» применяют только по отношению к женщинам.

Гипертрихоз - избыточное оволосение в любых участках тела, включая и те, где рост волос не зависит от андрогенов. Гипертрихоз встречается как у женщин, так и у мужчин.

При осмотре молочных желез оценивают строение, размер, отсутствие или наличие отделяемого из сосков, цвет, консистенцию и характер отделяемого. Обращают внимание на перенесенные заболевания молочной железы, на такие симптомы, как боль, уплотнение отдельных частей молочной железы.

5.2 Дифференциальный диагноз гипогонадизма, патогенетическая и заместительная терапия при различных формах

Цель: ознакомиться с особенностями работы врача-эндокринолога с больными гипогонадизмом – изучить этиологию, патолегенз, клинику гипогонадизма.

Залачи: изучить особенности развития эндокринно-половой системы; особенности диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин и женщин; составить план диспансерного наблюдения пациента с гипогонадизмом.

Блок информации по теме – дополнительно см. Тема 5.1

Гипогонадизм у мужчин — это клинический и биохимический синдром, связанный с низким уровнем . .

Первичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
С-м Клайнфельтера (ХХУ-синдром)	Генетический дефект, обуславливающий нарушение синтеза тестостерона
Не опущение или эктопия яичек	Нарушение процесса опущения яичек в 85% случаев является идиопатическим
Орхит	Вирусное или бактериальное воспаление яичек
Приобретенная анорхия	Хирургическое удаление
Повреждения яичек	Травма, опухоль, перекрут, воспаление, облучение
Вторичная тестикулярная дисфункция	Различные лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания, аутоиммунные причины
«Идиопатическая» атрофия яичек	Не установлены
Врожденная анорхия (двухсторонняя встречается с частотой 1:20 000 мальчиков, односторонняя — в 4 раза чаще)	Наиболее распространенная причина — амниотические перетяжки
Нарушение полового созревания при кариотипе 46 XY	Нарушение синтеза тестостерона вследствие дефектов ферментных систем, отвечающих за биосинтез стероидов (дефект 17, 20-десмолазы, 17р-гидрокистероиддегидрогеназы)
Дисгенезия гонад	Дисгенезия гонад при кариотипе XY, может быть вызвана мутацией различных генов
Синдром маскулинизации при кариотипе 46 XX (частота 1:10 000—20 000)	Мужчины имеют генетическую информацию Y-хромосомы после транслокации сегмента ДНК от Y-хромосомы к X-хромосоме в период мейоза родительских гамет
Синдром Нунан (частота от 1:1000 до 1:5000)	Генетическое происхождение
Мутации, инактивирующие рецепторы ЛГ, гипоплазия клеток Лейдига (частота 1:1 000 000-1:20 000)	Отсутствие развития клеток Лейдига вследствие мутации
Вторичный гипогонадизм	Причины дефицита тестостерона
Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм	Дефицит ГнРГ, изолированный дефицит ЛГ
Гипогонадотропный гипогонадизм с аносмией (частота 1:10 000)	Генетический детерминированный дефицит ГнРГ с аносмией
Синдром Прадера—Вилли (синдром Прадера—Лабхарта—Вилли) (частота 1:10 000)	Врожденное нарушение секреции ГнРГ
Вторичный дефицит ГнРГ	Лекарственные препараты и виды лечения, токсины, системные заболевания
Опухоли гипофиза, гипопитуитаризм	Гормонально активные и «неактивные» аденомы гипофиза, метастазы в гипофиз, опухоли кармана Ратке, радиотерапия, травма, инфекции, гемохроматоз, сосудистая недостаточность, врожденный дефект, инфильтративные заболевания, в частности гистиоцитоз X
Гиперпролактинемия	Пролактинсекретирующая аденома гипофиза (пролактинома) или прием определенных лекарственных препаратов
Врожденная гипоплазия надпочечников в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом (частота 1:12 500)	Заболевание, наследуемое по X-сцепленному рецессивному типу, в большинстве случаев обусловлено мутациями гена DAX1

тестостерона, нечувствительностью рецепторного аппарата к андрогенам, который может оказывать негативное воздействие на множество органов и систем, ухудшая качество жизни и жизненный прогноз. Андрогены, основным из которых является тестостерон, играют ключевую роль в развитии и поддержании репродуктивной и сексуальной функций мужской половой системы. Низкий уровень тестостерона может вызывать нарушения полового развития мужского организма, что приводит к аномалиям половой системы. Это может приводить к снижению фертильности, сексуальной дисфункции, снижению интенсивности формирования мышечной массы и костной минерализации, нарушению метаболизма жиров и когнитивной дисфункции.

Эпидемиология

С возрастом у мужчин отмечается снижение уровня тестостерона (зафиксировано ежегодное снижение уровня циркулирующего тестостерона на 0,4—2,0% начиная с 30-летнего возраста). У мужчин среднего возраста без сопутствующей патологии распространенность гипогонадизма составляет 6%. Распространенность гипогонадизма при ожирении и некомпенсированном сахарном диабете может превышать 50% .

Этиология

Гипогонадизм обусловлен нарушением функции яичек и/или гонадотропинпродуцирующей функции гипофиза, а также прерыванием определенных звеньев гипоталамо-гипофизарно-гонадной цепи. Клиническая картина гипогонадизма может развиваться при нормальном/повышенном уровне тестостерона, но нечувствительности андрогенных рецепторов.

Мужской гипогонадизм можно классифицировать в зависимости от уровня нарушений:

• яички (первичный гипогонадизм);

• гипоталамус и гипофиз (вторичный гипогонадизм);

• гипоталамус/гипофиз и яички (смешанный гипогонадизм), типичен для возрастного гипогонадизма;

• органы-мишени для действия андрогенов (нечувствительность/резистентность к андрогенам).

Первичную и вторичную формы гипогонадизма следует отличать друг от друга (по уровням ЛГ), поскольку это имеет значение для диагностики и лечения пациента с точки зрения реабилитации репродуктивной функции (возможна при вторичном гипогонадизме).

Кроме представленных выше форм гипогонадизма, в настоящее время обсуждается существование различных фенотипов нечувствительности к андрогенам, обусловленной главным образом мутациями андрогенных рецепторов (синдром тестикулярной феминизации, синдром Рейфенстейна, дефект 5а-редуктазы).

Диагностика

Гипогонадизм диагностируется при наличии клинических симптомов, ассоциированных с дефицитом андрогенов, и выявления стойкого снижения уровня тестостерона (как минимум двукратное подтверждение) надежным методом (методом усиленной хемилюминесценции).

Симптомы

Более ранними симптомами могут являться снижение либидо, изменения настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, потеря жизненной энергии.

Таблица 2. **Симптомы, выявляемые у мужчин с гипогонадизмом**

Задержка полового созревания
Небольшой размер яичек
Мужское бесплодие
Слабовыраженное оволосение тела
Гинекомастия
Уменьшение безжирового компонента массы тела и мышечной силы
Висцеральное ожирение
Снижение минеральной плотности костей (остеопороз), переломы при небольшой травме
Снижение либидо и сексуальной активности
Эректильная дисфункция
Уменьшение выраженности ночных эрекций
Приливы
Изменения настроения, утомляемость и раздражительность
Нарушения сна
Метаболический синдром
Снижение когнитивных способностей

При клинической диагностике гипогонадизма следует ориентироваться на три основных признака:

- снижение либидо и сексуальной активности;
- снижение числа утренних эрекций;
- снижение адекватных эрекций.

Симптомы нарушений половой функции, как при наличии дефицита тестостерона, так и без такового, могут быть связаны с сопутствующими заболеваниями или приемом лекарств (спиронолактон, ципротерон, неселективные β-адреноблокаторы).

Лабораторные признаки

Пороговым значением, позволяющим разграничить нормальное состояние и потенциальный дефицит тестостерона, следует считать 12,1 нмоль/л для общего тестостерона сыворотки крови.

При уровне общего тестостерона от 8 до 12 нмоль/л целесообразно определить уровень глобулина, связывающего половые стероиды, с дальнейшим расчетом уровня свободного тестостерона, нижняя граница нормы которого, по данным различных источников, составляет 225—250 пмоль/л, но большинством исследователей предлагается величина 243 пмоль/л.

Забор крови для определения уровня тестостерона показано производить натощак, между 7 и 11 ч утра.

Для дифференциации первичной и вторичной форм гипогонадизма, а также выявления субклинического гипогонадизма необходимо определение сывороточного уровня ЛГ. Анализ на сывороточный уровень ЛГ, как и тестостерона, должен выполняться двукратно.

Начало гипогонадизма может быть скрытым и не всегда характеризоваться снижением уровня тестостерона. У мужчин с первичным поражением яичек в ряде случаев наблюдается нормальный уровень тестостерона при высоком уровне ЛГ — это может рассматриваться как субклиническая или компенсированная форма гипогонадизма. У этих мужчин потенциально

возможно появление симптомов гипогонадизма в будущем, поэтому они требуют наблюдения, и при клинической манифестации гипогонадизма пациентам показана заместительная терапия препаратами тестостерона.

Определение пролактина в сыворотке крови показано при подозрении на вторичный гипогонадизм, вызванный опухолью гипофиза.

Сбор анамнеза

При препубертатном гипогонадизме (определяется как гипогонадизм у человека, возникший до периода полового созревания) наблюдается отсутствие минимального полового развития и вторичных половых признаков, возможно евнухоидное телосложение и высокий тембр голоса.

Постпубертатный гипогонадизм определяется как дефицит тестостерона, обычно сопровождающийся соответствующими симптомами у мужчины, прошедшего нормальное половое созревание, приведшее к развитию нормальных вторичных половых признаков мужского пола. Постпубертатный гипогонадизм вызывает потерю андрогензависимых функций организма и появление симптомов, которые могут иметь другую этиологию. При обследовании пациента важно выявить и/или исключить системные заболевания, признаки нарушений питания, острые заболевания, которые могут вызывать потерю андрогензависимых функций организма и появление симптомов гипогонадизма.

Нарушение функции щитовидной железы необходимо исключать у всех больных с гипогонадизмом, поскольку симптомы гипотиреоза могут частично совпадать с симптомами гипогонадизма.

При сборе анамнеза следует также задать вопросы относительно фармакологической терапии кортикостероидами, зависимости от наркотических веществ, предшествующего использования препаратов тестостерона, анаболических стероидов.

Физикальное обследование

оценка индекса массы тела, длины окружности талии, роста волос на теле, наличия гинекомастии и размера яичек (измерение с помощью орхидометра или УЗИ), обследование полового члена и предстательной железы.

Клинические последствия гипогонадизма

Препубертатаный гипогонадизм

Для препубертатного гипогонадизма характерны следующие особенности: высокий рост (при сохранной секреции СТГ) или карликовость (при дефиците СТГ), евнухоидные пропорции тела (длинные конечности, укороченное туловище), слабо развитая скелетная мускулатура, распределение жира по женскому типу, истинная гинекомастия, бледность кожных покровов, отсутствие оволосения на лобке, подмышечных впадинах, высокий тембр голоса, микропенис (половой член длиной до 5 см), мошонка атоничная, непигментированная, без складчатости,

яички до 2 мл или их отсутствие в мошонке, синдром «непробужденного» либидо.

Постпубертатный гипогонадизм

В зависимости от основной причины постпубертатного гипогонадизма снижение функции гонад может быть постепенным и частичным. Вероятность возникновения большинства симптомов возрастает со снижением плазменного уровня тестостерона. Большинство из этих симптомов имеют многофакторную этиологию и могут определяться у мужчин с абсолютно нормальным уровнем тестостерона.

Симптомы гипогонадизма являются неспецифическими, для подтверждения клинического диагноза обязательно выполнение гормонального исследования.

Оценка уровня тестостерона рекомендована мужчинам со следующими заболеваниями и состояниями:

• новообразования гипофиза, состояния после облучения области турецкого седла, другие заболевания гипоталамуса и турецкого седла;

• гипоплазия яичек;

• терминальная стадия болезни почек с выполнением гемодиализа;

• лечение препаратами, вызывающими супрессию уровня тестостерона, например, кортикостероидами и опиатами;

• хроническая обструктивная болезнь легких средней или тяжелой степени тяжести;

• сексуальная дисфункция;

• бесплодие;

• остеопороз или переломы костей при незначительных травмах;

• ВИЧ-инфекция с саркопенией;

• сахарный диабет 2-го типа;

• ожирение;

• гинекомастия;

• хронические сердечно-сосудистые заболевания;

• дислипидемии;

• метаболический синдром.

Выбор методов лечения

Необходимо помнить о возможном транзиторном снижении уровня тестостерона на фоне острых или декомпенсации хронических заболеваний, которое должно быть исключено при обследовании и повторном измерении уровня гормонов.

В случаях вторичного обратимого гипогонадизма, например, у молодых людей с алиментарным ожирением (или декомпенсацией углеводного обмена), терапия тестостероном не показана, так как физиологическое восстановление уровня тестостерона возможно путем снижения массы

тела и лечения основного заболевания, так как именно оно является причиной гипогонадизма. Однако при невозможности добиться целевых показателей терапии основного заболевания, возможно назначение коротко действующих препаратов тестостерона.

Таблица 3. **Используемые препараты тестостерона**

Форма	Применение	Преимущества	Недостатки
Тестостерона ундеканоат	Внутрь; 2—6 капсул через каждые 6 ч	Всасывается через лимфатическую систему	Вариабельность уровня тестостерона. Необходимость приема нескольких доз в течение дня с жирной пищей
Смесь эфиров тестостерона	В/м, каждые 2—4 нед	Средняя продолжительность действия	Вариабельность уровня тестостерона
Тестостерона ундеканоат	В/м, каждые 10—14 нед	Равновесная концентрация тестостерона после 3-5 инъекций	Препарат длительного действия. Нельзя быстро отменить. Описаны супрафизиологические пики тестостерона в течение 1—2 нед после инъекции
Трансдермальный тестостерон в виде геля	Гель для ежедневного применения	Равновесная концентрация тестостерона без колебаний. Можно быстро отменить	Раздражение кожи в месте применения. Потенциальный риск воздействия тестостерона на половых партнерш или детей, находящихся в тесном контакте

Поскольку при экзогенном введении тестостерона возможно подавление сперматогенеза путем отрицательной обратной связи в системе гипоталамус-гипофиз-гонады, при репродуктивной реабилитации пациента следует рассматривать возможность терапии гонадотропинами (препараты хорионического гонадотропина человека, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов) или антиэстрогенами. Информации о терапевтических и неблагоприятных эффектах долгосрочной терапии гонадотропинами или антиэстрогенами в настоящее время недостаточно, и этот вид лечения не может быть рекомендован для пожизненного использования.

В случаях необратимого гипогонадизма, когда нет необходимости в сохранении репродуктивной функции, рекомендуется тестостеронзаместительная терапия, которая является безопасной и эффективной.

На начальном этапе лечения следует отдать предпочтение препаратам короткого действия над препаратами длительного действия, особенно у пациентов с факторами риска. Это позволит при необходимости прекратить лечение, если возникнут любые нежелательные явления, которые могут развиться во время лечения.

В период тестостеронзаместительной терапии рекомендуется осуществлять периодический мониторинг сывороточной концентрации тестостерона с целью минимизации побочных эффектов, связанных с лечением.

Показания и противопоказания к лечению

Таблица 4. **Показания к терапии препаратами тестостерона**

Задержка полового созревания (за исключением случаев восстановления фертильности)
Синдром Кляйнфельтера с гипогонадизмом
Сексуальная дисфункция и низкий уровень тестостерона
Низкая костная масса (остеопения, остеопороз) при гипогонадизме
Дефицит мышечной массы при гипогонадизме
Мужчины со стабильными, преимущественно множественными, симптомами гипогонадизма
Гипопитуитаризм
Дисгенезия яичек в сочетании с гипогонадизмом

Таблица 5. **Противопоказания к терапии препаратами тестостерона**

Рак предстательной железы
Рак грудной железы у мужчин
Тяжелая форма ночного апноэ (для инъекционных эфиров тестостерона)
Необходимость репродуктивной реабилитации
Гематокрит более 54%
Тяжелые симптомы инфравезикальной обструкции (более 20 баллов по шкале IPSS), обусловленные доброкачественной гиперплазией предстательной железы
Тяжелая хроническая сердечная недостаточность класса IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)

Тестостеронзаместительная андрогенная терапия абсолютно рекомендуется пациентам с гипогонадизмом и следующими состояниями:

• ослабление либидо и эрекции;

• снижение мышечной массы и силы;

• снижение МПК поясничных позвонков.

Факторы риска при терапии препаратами тестостерона

Рак грудной железы у мужчин

Рак грудной железы у мужчин является редким заболеванием, его частота составляет менее 1% всех случаев рака у мужчин. **Мужчинам, имеющим в анамнезе рак грудной железы, терапия препаратами тестостерона противопоказана.** Взаимосвязь между терапией тестостероном и развитием рака грудной железы не подтверждена достоверными доказательствами.

Рак и доброкачественная гиперплазия предстательной железы

Тестостерон может влиять на рост злокачественных опухолей предстательной железы. В ходе исследований было установлено, что гипогонадизм сопровождается низкой частотой развития рака предстательной железы, однако если он все же возникает у мужчин с гипогонадизмом, то отличается более агрессивными характеристиками, в том числе более высокой суммой Глисона. Терапия тестостероном не приводит к гистологическим изменениям предстательной железы или к значительному повышению содержания тестостерона и дигидротестостерона в предстательной железе. Мужчинам с раком предстательной железы терапия препаратами тестостерона противопоказана. Результаты рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют о том, что до и во время терапии тестостероном настоятельно рекомендуется выполнять анализ на ПСА и исследование предстательной железы у мужчин старше 35 лет.

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства того, что экзогенно вводимый тестостерон увеличивает риск доброкачественной гиперплазии предстательной железы, либо способствует ухудшению симптомов нижних мочевых путей. В ограниченном числе

исследований сообщалось, что терапия тестостероном положительно влияет на эти симптомы у мужчин с гипогонадизмом и доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Сердечно-сосудистые заболевания

Терапия препаратами тестостерона не связана с развитием сердечно-сосудистых осложнений *de novo*.

Следует соблюдать осторожность при лечении мужчин с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями, поскольку распространенным побочным эффектом терапии тестостероном является увеличение количества эритроцитов в крови. Измерение уровня гемоглобина и гематокрита рекомендуется выполнять до начала лечения и периодически повторять его в последующем. Метаанализ показал, что, несмотря на более высокую частоту повышенного гематокрита на фоне лечения тестостероном, ни о каких клинических неблагоприятных эффектах не сообщалось. Тем не менее пациенты с полицитемией и серьезной застойной сердечной недостаточностью (класс III—IV по NYHA) относятся к группе риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, поэтому терапия препаратами тестостерона у них должна быть прекращена до момента разрешения застойной сердечной недостаточности.

Нежелательные явления со стороны сердечно-сосудистой системы чаще встречаются у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями и ограничением физической активности.

Ночное апноэ

Данные, свидетельствующие о влиянии терапии гелевыми формами тестостерона на ночное апноэ, отсутствуют.

Таблица 6. **Мониторинг безопасности при тестостеронзаместительной терапии**

Исследуемый показатель	Исходно	3—6 мес	12 мес	Последующий периодический скрининг
Тестостерон	+	+	+	6—12 мес
ЛГ	+			
Гематокрит/гемоглобин	+	+	+	6—12 мес
ПСА	+	+	+	6—12 мес
ПРИ	+	+	+	12 мес

Примечание. ПРИ — пальцевое ректальное исследование; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ПСА — простатспецифический антиген.

Мониторинг состояния пациентов, получающих тестостеронзаместительную терапию

Положительная динамика признаков и симптомов гипогонадизма со стороны разных систем и органов происходит в разное время. Уменьшение массы жировой ткани и увеличение тощей массы тела и силы мышц отмечается в течение 12—16 нед после начала лечения и стабилизируется к 6—12-м месяцам, но может продолжать улучшаться в течение ряда лет. Влияние на углеводный обмен становится очевидным только спустя 3—12 мес.

Влияние на качество жизни и депрессивное настроение может достигать определяемого уровня в течение 1-го месяца лечения, для максимального эффекта может потребоваться больше

времени.

Влияние лечения тестостероном на интерес к сексуальной жизни может проявляться уже через 3 нед лечения, стойкий эффект (фаза плато) достигается на 6-й неделе. Для положительной динамики эректильной и эякуляторной функции может потребоваться до 6 мес; остеопороза, мышечной силы — до 1 года.

Уровень тестостерона

Мнения экспертов свидетельствуют о том, что на фоне лечения сывороточный уровень тестостерона должен восстанавливаться до средненормальных значений, этого обычно достаточно для нивелирования различных проявлений андрогенного дефицита. Оптимальная схема мониторинга сывороточного уровня тестостерона также зависит от используемой лекарственной формы.

5.3 Гипогонадизм: первичный, вторичный у мужчин. Алгоритмы обследования и лечения мужского гипогонадизма

Цель: ознакомиться с особенностями работы врача-эндокринолога с больными гипогонадизмом – изучить этиологию, патолегенз, клинику гипогонадизма.

Залачи: изучить особенности развития эндокринно-половой системы; особенности диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин и женщин; составить план диспансерного наблюдения пациента с гипогонадизмом.

Блок информации по теме – см. Тема 5.2

5.4 Регуляция менструального цикла. Причины гипогонадизма у женщин. Гирсутизм и вирилизм

Цель занятия: изучить сущность процессов, происходящих в организме женщины во время менструального цикла на различных уровнях:в органах мишенях, яичниках, гипоталамо-гипофизарной системе и коре головного мозга

Залачи: изучить особенности развития эндокринно-половой системы; особенности диагностики и лечения гипогонадизма у женщин; составить план диспансерного наблюдения пациента с гипогонадизмом.

Блок информации по теме

Менструальный цикл – это циклически повторяющиеся изменения в организме женщины, обеспечивающие возможность наступления беременности.

Регуляция менструального цикла – это сложный процесс, протекающий на **5 уровнях**:

- 1 уровень – ЦНС;
- 2 уровень – гипоталамус: вырабатывает нейросекреты – рилизинг-факторы, влияющие на гипофиз;
- 3 уровень – гипофиз. **Передняя** доля гипофиза вырабатывает 3 гонадотропных гормона, т.е. действующих на гонады – яичники:

ФСГ (фолликулостимулирующий гормон) – вызывает рост и созревание фолликулов в яичниках,
ЛГ (лютеинизирующий гормон) – поддерживает функцию желтого тела,
Пролактин – обеспечивает процесс лактации (выделения молока) после родов,
Задняя доля гипофиза вырабатывает гормон окситоцин, который вызывает сокращения матки, в том числе в родах.

- 4 уровень – яичники. Под действием гонадотропных гормонов гипофиза в корковом слое яичников происходит яичниковый цикл. В нем выделяют 2 фазы: фолликулиновую и лютеиновую. Границей между ними является овуляция. В фолликулиновой фазе под действием ФСГ происходит созревание первичного фолликула, в полости которого находится незрелая яйцеклетка. Стенка созревающего фолликула выделяет первый вид женских половых гормонов - **эстрогены**. Фолликулиновая фаза длится 12 – 14 дней. Созревающий фолликул называется Граафовым пузырьком. Разрыв зрелого фолликула и выход яйцеклетки в брюшную полость называется **овуляцией**. На месте лопнувшего фолликула образуется желтое тело, которое вырабатывает второй вид женских половых гормонов – **гестагены,** представителем которых является гормон **прогестерон**. Судьба желтого тела зависит от того, наступит беременность или нет (белое тело).
- 5 уровень – матка. Здесь происходит маточный цикл - это циклические изменения в функциональном слое эндометрия под влиянием обоих видов женских половых гормонов яичников (эстрогенов и гестагенов). Выделяют 4 фазы маточного цикла, которые протекают параллельно яичниковому циклу:

- Фаза десквамации (отторжения) – 1-5 дней (максимум до 7 дней), проявляется в виде менструальных кровотечений;
- Фаза регенерации (восстановления) – с 6 до 8-го день;
- Фаза пролиферации (разрастания) – с 8 до 14 день;
- Фаза секреции – с 15 – 28 день менструального цикла. Эндометрий накапливает питательные вещества для возможного плодного яйца.

Если беременность не наступила – функциональный слой эндометрия отторгается, проходит фаза десквамации, что клинически проявляется менструацией.

Менструальный цикл (МЦ)

Менструальный цикл считается от 1-го дня **предыдущей** менструации до 1 дня **следующей** (т.е. период менструальных кровотечений входит в длительность цикла).

Менструальный цикл начинается в 12-14 лет, и в течение года может устанавливаться (быть нерегулярным и разной степени обильности). Первая в жизни девочки менструация называется **менархе**.

В норме его продолжительность составляет от 21 до 35 дней. Длительность менструальных кровотечений – 3 – 5 (максимум 7) дней. Общая кровопотеря 100-150 мл.

Фертильный период МЦ – это часть МЦ, когда есть вероятность оплодотворения яйцеклетки (чаще это день овуляции, 3 дня до него и 3 дня после него).

Симптомы гипогонадизма у женщин

Один из основных симптомов гипогонадизма в детородном периоде – нарушение менструального цикла и аменорея. Недостаток женских половых гормонов ведет к недоразвитию половых признаков: гениталий, молочных желез, нарушению отложения жировой клетчатки по женскому типу, скудному оволосению. Если заболевание врожденное, или оно возникло в раннем детском возрасте, то вторичные половые признаки отсутствуют. Характерны узкий таз и плоские ягодицы. Если гипогонадизм развился в пуберантном периоде, половые признаки, которые уже успели развиться, сохраняются, но менструации прекращаются, ткани женских гениталий подвергаются атрофии.

Диагностика гипогонадизма у женщин

При гипогонадизме наблюдается заметное снижение содержания эстрогенов в крови, повышение уровня гонадотропинов (фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов). Ультразвуковое исследование выявляет матку, уменьшенную в размерах (гипоплазия матки), уменьшенные яичники. Рентгенография обнаруживает остеопороз или задержку формирования скелета.

Лечение гипогонадизма у женщин

При первичном гипогонадизме у женщин назначается медикаментозная заместительная терапия женскими половыми гормонами (этинилэстрадиолом). В случае наступления менструальноподобной реакции, назначают комбинированные оральные контрацептивы, содержащие два типа гормонов - эстрогены и гестагены. Женщинам после 40 лет назначают эстрадиол + ципротерон, эстрадиол + норэтистерон. Заместительная гормональная терапия противопоказана при злокачественных опухолях молочных желез и половых органов, сердечно–сосудистых заболеваниях, болезнях почек, печени, тромбофлебите.

Формирующийся в результате нарушения синтеза и/или секреции гонадотропинов гипогонадотропный гипогонадизм может быть органическим (т.е. формирующимся в результате анатомо-функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарной области при

различных новообразованиях хиазмально-селлярной локализации) или функциональным, приобретенным или врожденным (мутации гена рецептора ГнРГ, β-субъединицы ФСГ; генов SF-1, DAX-1, нарушения в генах рецепторов ЛГ и ФСГ). В формировании функциональных нарушений принимают участие нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β-эндорфин. Диагностика заболевания включает определение гонадотропинов, исключение гиперпролактинемии и других эндокринных расстройств, ультразвуковое исследование матки и яичников, МРТ ГМ. При длительности аменореи более года показано исследование плотности костной ткани. При выявлении причин гипогонадотропного гипогонадизма необходимо их устранение (ликвидация стресса, исключение физических нагрузок, восстановление нормальной массы тела, лечение опухолей гипофиза), что может приводить к восстановлению менструальной функции и фертильности. В большинстве случаев при стойкой гипоэстрогении у пациенток с гипогонадотропным гипогонадизмом показана эстроген-гестагенная терапия в циклическом режиме, для длительного применения эффективной и безопасной является комбинация 17β-эстрадиола 2 мг и дидрогестерона 10 мг.

«Гипогонадотропным» (или «центральным», «вторичным») называют гипогонадизм, формирующийся в результате нарушения синтеза и/или секреции гонадотропинов. Гипогонадотропный гипогонадизм может быть приобретенным или врожденным заболеванием, органическим или функциональным. Приобретенные органические формы гипогонадотропного гипогонадизма развиваются в результате анатомо-функциональных расстройств гипоталамо-гипофизарной области при различных новообразованиях хиазмально-селлярной локализации (опухолях гипофиза, краниофарингиомах) или других повреждениях (при формировании «пустого» турецкого седла). При этом могут возникать как органические нарушения нейронных путей гипоталамуса, так и изменения непосредственно в клетках аденогипофиза, что проявляется развитием функциональной несостоятельности гонадотрофов с нарушением секреции гонадотропинов. Снижение синтеза и секреции гонадотропинов может наблюдаться при геморрагических и ишемических инфарктах гипофиза, гранулематозных и инфильтративных заболеваниях с поражением гипоталамо-гипофизарной области (саркаидозе, туберкулезе, гистиоцитозе X). Возможно развитие аутоиммунного поражения ткани гипофиза – так называемый лимфоцитарный гипофизит, при котором происходит диффузная инфильтрация ткани гипофиза лимфоцитами и лимфоидными элементами с развитием деструкции нормальных гипофизарных клеток. Этот процесс может сопровождаться недостаточностью тропных гормонов. Центральный гипогонадизм может также являться следствием ЧМТ (развивается примерно у 25% лиц, перенесших травму ГМ).

Функциональная гонадотропная недостаточность (или так называемая «функциональная гипоталамическая аменорея») является причиной примерно 30–35% случаев вторичной аменореи. В этих случаях причиной гипогонадизма становится снижение частоты и/или амплитуды импульсной секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), возникающее в отсутствие органического поражения гипоталамо-гипофизарной области.

Одной из самых распространенных причин функциональной гонадотропной недостаточности является хронический стресс («психогенная» или «стрессорная» аменорея). Другими причинами считаются чрезмерные физические нагрузки (профессиональный спорт) и критическое снижение массы тела, крайняя форма которого наблюдается при нервной анорексии.

В формировании функциональной гипоталамической аменореи принимают участие различные нейропептиды: нейропептид Y (NPY), кортикотропин-рилизинг-гормон (КРГ), лептин, грелин и β-эндорфин, влияющие на секрецию ГнРГ. Патогенез функциональной аменореи при стрессе, избыточных физических нагрузках и потере массы тела сходен, хотя при различных заболеваниях являются ведущими те или иные нарушения секреции нейропептидов. При физических нагрузках и потере массы тела в бóльшей степени наблюдается нарушение секреции NPY, при стресс-индуцированной аменорее и на фоне нагрузок – чрезмерная активация КРГ.

В патофизиологии стрессовой аменореи важную роль играет КРГ. У женщин с функциональной аменореей отмечается повышение секреции КРГ, что, с одной стороны, считается косвенным подтверждением хронического стресса, а с другой – фактором нарушения секреции ГнРГ/гонадотропинов. Повышенная секреция КРГ прямо подавляет электрофизиологическую активность импульсного генератора ГнРГ. Повышение продукции КРГ стимулирует выработку адренокортикотропного гормона (АКТГ) и β-эндорфина.

Гирсутизмом называется избыточный рост волос в андроген-зависимых зонах: кончике носа (в ноздрях), над верхней губой, подбородке, на щеках (бакенбарды), ушных раковинах, спине, груди, ареолах, в подмышечных впадинах, внизу живота, на лобке, на передней поверхности бедер. Гирсутизм часто сочетается с нерегулярными менструациями и акне. Гирсутизм следует дифференцировать с гипертрихозом, андро-геннезависимым увеличением роста пушковых волос.

Вирилизация включает в себя гирсутизм, акне и нерегулярные менструации в сочетании с признаками маскулинизации: снижение тембра голоса, увеличение мышечной массы, залысины на висках, увеличение клитора и усиление либидо. Вирилизация является результатом высокого уровня циркулирующих гормонов, близкого к таковому у мужчин.

- Гирсутизм - следствие гиперандрогении. Андрогены превращают тонкие, мягкие, мало пигментированные пушковые волосы в андроген-чувствительных зонах в грубые пигментированные стержневые. Источником 25% тестостерона являются яичники, 25% - надпочечники, 50% - периферическая конверсия андростендиона, продуцируемого, как надпочечниками, так и яичниками. Тестостерон превращается в дигидротестостерон (ДГТ) при участии фермента 5-альфа-редуктазы, присутствующей в волосяных фолликулах. ДГТ отвечает за трансформацию пушковых волос в стержневые. Волосяные фолликулы также содержат фермент, конвертирующий де-гидроэпиандростерон (ДГЭА), вырабатываемый надпочечниками и андростендион в тестостерон. Увеличение каких-либо из андрогенных стероидов приводит к увеличению уровня ДГТ в волосяных фолликулах и к гирсутизму. Низкий уровень половой гормон-связывающего глобулина (ПГСГ) может способствовать развитию гирсутизма. 80% циркулирующего тестостерона связано ПГСГ, 19% связано с альбумином, и 1% - свободный. Снижение ПГСГ приводит к увеличению свободной фракции, действующей на андроген-чувствительные волосы.

Увеличение активности 5-альфа-редуктазы, даже при нормальных уровнях циркулирующих андрогенов также может вызывать гирсутизм по механизму избыточной конверсии тестостерона в ДГТ.

Какие состояния приводят к гирсутизму?

- Синдром поликистозных яичников (СПКЯ)
- Врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН)
- Синдром Кушинга
- Гипотиреоз
- Пролактинома
- Гипертекоз яичников (стромальный текоматоз)
- Идиопатический/семейный гирсутизм
- Лекарственные препараты

5.5 Механизмы менопаузы. Гормональная заместительная терапия климактерического синдрома

Цель занятия: изучить сущность процессов, происходящих в организме женщины во время менопаузы на различных уровнях: в органах мишенях, яичниках, гипоталамо-гипофизарной системе и коре головного мозга

Залачи: изучить особенности развития эндокринно-половой системы; особенности диагностики и поддержки женщины в период менопаузы; составить план диспансерного наблюдения пациента с менопаузой.

Блок информации по теме

Менопаузальный синдром характеризуется многочисленными симптомами, которые разделены на три категории: ранние —нейровегетативные (вегетативно-сосудистые) и психо-эмоциональные, средневременные — генитоуринарный синдром и поздние — эндокринно-метаболические нарушения (сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз).

Не все симптомы, о которых сообщают женщины, обусловлены именно менопаузой. Получены убедительные доказательства связи с менопаузой только четырех из них — вазомоторных симптомов (приливов), нарушений сна / бессонницы, лабильности настроения / депрессии и сухости влагалища / диспареунии. Позднее к ним добавили расстройства когнитивной функции.

Характеристика и патогенез симптомов, связанных с менопаузой

Вазомоторные симптомы возникают у большинства женщин во время менопаузального перехода. Они начинаются до начала нарушения менструального цикла, которое определяет вступление в менопаузальный переход. Их частота и степень тяжести возрастают по мере приближения к менопаузе, достигая пика в конце его и снижаясь в течение следующих нескольких лет.

Наиболее приемлема теория, подразумевающая перестройку и сужение сосудов кровеносной системы в связи с колебаниями или потерей выработки эстрогенов, которые оказывают влияние на центр терморегуляции. Норадреналин — нейротрансмиттер, который отвечает за снижение установочной точки терморегуляции. До прилива и во время него уровень метаболитов норадреналина в плазме крови повышается, в результате установочная точка терморегуляции снижается, что приводит к вазодилатации и ощущению прилива.

Ингибируют продукцию норадреналина в головном мозге серотонин и эндорфины. Когда уровень эстрогенов в плазме крови снижается, концентрация серотонина и эндорфинов также снижается и их тормозящее влияние на секрецию норадреналина уменьшается. Некоторые авторы связывают действие серотонина с активацией рецептора 5-гидрокситриптамина (серотонина, 5-HT 2A) в гипоталамусе, в результате чего изменяется регуляция температуры тела, что и вызывает «горячие вспышки».

Объективно подтвержденная фрагментация сна (частые пробуждения) коррелирует с высокой частотой умеренных/тяжелых приливов, что связано с повышением уровня АД. Отмечается значимая корреляция уровня ночного АД с цереброваскулярными и кардиальными осложнениями и повышением общей смертности.

Корреляция между уровнем ночного АД и общей смертностью от сердечно-сосудистых

событий для женщин достоверно выше, чем для мужчин.

Женщины, которые сообщают о ночных пробуждениях в сочетании с ночным гипергидрозом, являются кандидатами на гормональную терапию. При расстройствах настроения, тревожности и депрессии, трудностях с засыпанием и/или ранних пробуждениях может потребоваться применение анксиолитиков. Апноэ во сне часто лечат с помощью устройств постоянного положительного давления в дыхательных путях. Синдром «беспокойных ног» можно лечить агонистами дофамина и опиоидов.

Доказано, что депрессия — это результат нарушений регуляции моноаминергических путей в центральной нервной системе (в серотонинергической и норадренергической системах), находящихся под влиянием изменений уровня эстрогенов. В моделях на животных введение эстрогена вызывает изменения в нейротрансмиссии серотонина в миндалевидном теле, гиппокампе и гипоталамусе.

Низкий уровень эстрогена в перименопаузе является важным фактором развития депрессии, но полностью не объясняет повышенного риска депрессии. Эти данные указывают на возможность антидепрессивного действия эстрадиола у женщин с перименопаузальной, но не постменопаузальной депрессией в ответ на терапию эстрогенами. Менопаузальную гормональную терапию (МГТ) следует использовать с осторожностью у женщин с депрессией и сопутствующими вазомоторными симптомами, поскольку они с меньшей вероятностью реагируют на терапию эстрогенами. Препаратов с эстрогенами следует избегать при лечении депрессивных симптомов у женщин в постменопаузе из-за отсутствия доказанной эффективности и повышенного риска побочных эффектов.

Когнитивные симптомы более распространены в постменопаузе, нежели на ранних стадиях менопаузы. Забывчивость и трудности с концентрацией внимания коррелируют с приливами, тревогой, депрессивным настроением, нарушением сна и негативным восприятием своего здоровья. Доказали корреляцию объективных/субъективных изменений памяти и вазомоторных проявлений средней и тяжелой степени.

Исследования на животных показали, что изменения в серотонинергической передаче оказывают влияние на память. Введение эстрадиола овариэктомизированным грызунам приводило к изменениям уровня серотонина и его метаболизма. В исследованиях на людях было показано, что память ухудшается из-за истощения триптофана и серотонина в мозге, и в настоящее время имеются доказательства эффективности применения эстрогенов.

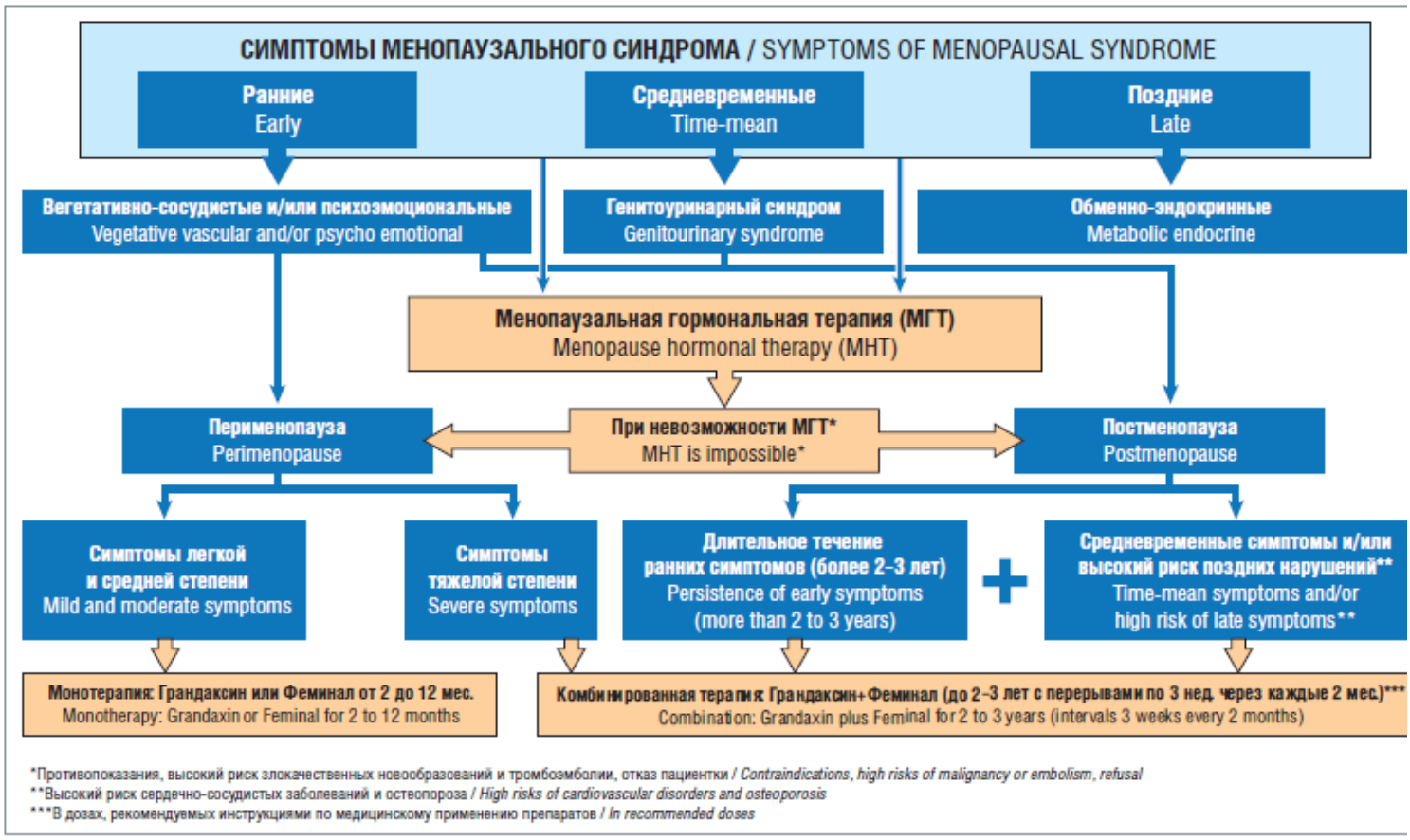


Рис. 1. Алгоритм выбора схем терапии менопаузального синдрома негормональными средствами

Цели и принципы менопаузальной гормонотерапии

Цель МГТ — частично восполнить дефицит половых гормонов, используя такие минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных и обеспечить профилактику поздних обменных нарушений. В результате МГТ должны быть достигнуты два основных эффекта: увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества

Показаниями для назначения МГТ являются:

- вазомоторные симптомы с изменением настроения, нарушением сна;
- симптомы урогенитальной атрофии, сексуальная дисфункция;
- профилактика и лечение ОП;
- низкое качество жизни, связанное с климактерием, включая артралгии, мышечные боли, снижение памяти;
- преждевременная и ранняя менопауза;
- овариэктомия.

МГТ изначально была ориентирована на извлечение пользы от восполнения у женщины дефицита эстрогенов. Использование в составе МГТ эстрогенов, близких к натуральным гормонам, возможность гибкого применения различных путей их ведения обеспечили их широкое использование и накопление убедительных данных о благотворном влиянии этого

компонента МГТ на организм женщины в периоды пре- и постменопаузы. Применение монотерапии эстрогенами для достижения системных эффектов возможно только при удаленной матке, в других случаях требуется обязательное включение в состав МГТ прогестагенов.

В некоторых случаях прогестагены могут использоваться в качестве единственного компонента МГТ (в фазе менопаузального перехода или перименопаузы для регуляции цикла и лечения гиперпластических процессов), но чаще — в качестве компонента комбинированной (в сочетании с эстрогенами) МГТ. Сочетание эстрогенов с прогестагенами позволяет защищать эндометрий от гиперпластических процессов при интактной матке.

Доказательную базу на сегодняшний день имеют следующие положения о МГТ:

- МГТ — наиболее эффективное средство лечения вазомоторных расстройств;
- качество жизни, сексуальная функция и другие жалобы, такие как боли в суставах и мышцах, изменения настроения и нарушения сна, могут улучшиться на фоне МГТ;
- МГТ эффективна в плане профилактики менопаузального ОП, она показала значительное снижение риска перелома бедра, позвоночника и других переломов в постменопаузе;
- МГТ, включающая только эстрогены (в стандартной дозе), может снизить риск инфаркта миокарда и общую смертность;
- наблюдательные исследования показывают, что МГТ, проводимая у женщин со спонтанной или ятрогенной менопаузой, наступившей до 45 и особенно до 40 лет, связана со снижением риска ССЗ, увеличивает продолжительность жизни и снижает риск деменции;
- МГТ может быть полезной в улучшении настроения у женщин в фазе ранней постменопаузы с депрессивными и/или тревожными расстройствами.

Когда назначать и как долго проводить МГТ?

На основании многочисленных данных, оценивающих соотношение риск/польза при МГТ в различных (по времени начала и продолжительности лечении) группах женщин, была сформирована концепция «окна терапевтических возможностей». Рекомендуется начинать МГТ в возрасте от 45 до 60 лет (при своевременной менопаузе) и не позднее 10 лет после менопаузы. В этот период МГТ не сопровождается риском сердечно-сосудистых и метаболических нарушений. При преждевременной менопаузе (до 40 лет) можно обсудить вопросы целесообразности применения комбинированных оральных контрацептивов. Женщинам с преждевременной недостаточностью яичников рекомендуется МГТ до среднего возраста наступления менопаузы, т. е. до возраста 50–52 года.

Согласно российским рекомендациям, средняя продолжительность приема комбинированной гормональной терапии составляет 5 лет, монотерапии эстрогенами — 7 лет. Тем не менее, в последние годы все чаще обсуждаются вопросы возможности продолжения системной

гормональной терапии у женщин, находящихся в поздней постменопаузе.

Противопоказания к МГТ

- рак молочной железы и эндометрия;
- острый гепатит, опухоли печени;
- острый тромбоз глубоких вен;
- острая тромбоэмболия;
- аллергия к ингредиентам МГТ;
- кожная порфирия.

К числу относительных противопоказаний относят: миому матки, эндометриоз, мигрень, венозный тромбоз и эмболию в анамнезе, семейную ГТГ, ЖКБ, эпилепсию, рак яичников в анамнезе.

Терапевтический спектр обследований перед МГТ

При сборе анамнеза необходимо оценить риск тромбозов (перенесенные в молодом возрасте у себя или ближайших родственников инсульты или инфаркты миокарда, наличие в анамнезе тромбозов и тромбоэмболий, привычного невынашивания беременности, мертворождений, периодов неподвижности более суток в последние 2 недели, а также планирование в ближайшее время хирургической операции). Важно уточнить наличие в анамнезе порфирии, ОП (переломов), ССЗ, патологии ЖКТ, СД, получить представление о вредных привычках (курении, алкоголизме) и образе жизни (физическая активность и питание) женщины.

В обязательном порядке терапевту необходимо оценить индекс массы тела, АД, направить женщину на общий анализ крови и мочи, исследование липидного спектра и определение в крови глюкозы и тиреотропного гормона.

В случае необходимости (при соответствующих подозрениях) терапевт должен назначить ультразвуковое исследование печени, колоноскопию, денситометрию поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, рекомендовать провести анализы крови на печеночные ферменты, гемостазиограмму и D-димер, определить уровень витамина D и направить образцы крови на выявление тромбофилических мутаций.

5.6 Остеопороз. Роль ГЗТ в лечении остеопороза. Дифференциальный диагноз и терапия патологии костной ткани.

Цель занятия: изучить сущность процессов, происходящих в организме человека при остеопорозе и ведущих к нему, в частности при менопаузе у женгщин

Залачи: изучить особенности влияния эндокринной системы на костную ткань; особенности диагностики и поддержки женщины в период менопаузы (защита от отсеопороза); составить план диспансерного наблюдения пациента с остеопорозом.

Блок информации по теме – дополнительно см. Тема 5.5

Системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности костей, нарушением их микроархитектоники и повышенным риском низкоэнергетических переломов. Механическая устойчивость костей зависит от минеральной плотности и качества костной ткани. Низкоэнергетический (патологический) перелом может произойти не только в связи с остеопорозом, но при наличии опухоли, и определяется как перелом под воздействием силы, которая не может вызвать перелом здоровой кости (падение с высоты собственного тела или возникновение спонтанного перелома. Виды остеопороза: первичный (возникает у женщин после менопаузы и у мужчин преклонного возраста) и вторичный, являющийся результатом различных патологических состояний или результатом влияния некоторых лекарств, чаще всего ГКС.

Факторы риска развития остеопороза:

1) генетические и демографические — семейная предрасположенность (особенно переломы проксимального отдела бедренной кости у родителей), пожилой возраст, женский пол, белая и жёлтая раса, ИМТ <18 кг/м2;

2) гормональные нарушения — дефицит половых гормонов разной этиологии, длительное отсутствие менструации — поздний климакс, периоды дефицита эстрогенов, отсутствие родов, постменопаузальное состояние (особенно преждевременное, в том числе и после овариэктомии);

3) факторы, связанные с питанием и образом жизни — низкое поступление кальция с пищей (ежедневная потребность в кальции в период 1–10 лет жизни ≈800 мг, у молодых людей в период роста и у взрослых — 1000–1200 мг, у женщин во время беременности и период кормления грудью, после менопаузы и у лиц преклонного возраста — 1200–1300 мг), дефицит вит. D, низкое либо чрезмерное поступление фосфора, дефицит белков или богатая белками диета, курение табака, алкоголизм, чрезмерное употребление кофе, сидячий образ жизни;

4) заболевания и состояния — перенесённый перелом, обездвиживание, саркопения (снижение массы, силы и эффективности скелетных мышц, связанное со старением или сопутствующими заболеваниями), гиперфункция паращитовидных желез, а также коры надпочечников и щитовидной железы, акромегалия, сахарный диабет 1 типа, эндометриоз, гиперпролактинемия, гипогонадизм (первичный и вторичный), секреция ПТГрП опухолью,

болезнь Аддисона, нарушения пищеварения или всасывания (преимущественно целиакия), состояние после резекции желудка или кишечника, состояние после бариатрических операций, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит), хронические заболевания печени с холестазом (первичный билиарный цирроз) или без холестаза, парентеральное питание, нефропатии с потерей кальция и фосфора, нефротический синдром, хроническое заболевание почек (особенно на этапе заместительной почечной терапии), ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, хроническое обструктивное заболевание лёгких, муковисцидоз, плазмоцитома, миелолейкоз, лимфомы, гемофилия, системный мастоцитоз, серповидноклеточная анемия, талассемии, саркоидоз, амилоидоз, гипервитаминоз А;

5) лекарственные препараты — ГКС, гормоны щитовидной железы в высоких дозах, противоэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин), гепарин (особенно нефракционированный), антагонисты вит. К, циклоспорин, иммуносупрессоры в высоких дозах и другие антиметаболиты, смолы, связывающие жёлчные кислоты (напр. холестирамин), аналоги ГнРГ, производные тиазолидинодиона (пиоглитазон), тамоксифен (у женщин перед менопаузой), ингибиторы ароматазы, ингибиторы протонной помпы, антиретровирусные препараты.

ДИАГНОСТИКА

1. Денситометрическое исследование: служит для оценки минеральной плотности кости (МПК), показано преимущественно у лиц с повышенным риском переломов (на основании оценки с помощью калькулятора FRAXTMBMI в версии для данной страны/популяции), а также для мониторирования течения и оценки эффективности лечения остеопороза. Основным и рекомендованным методом диагностики остеопороза является двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА). Исследование с помощью ДРА дает возможность измерения МПК и не требует особенной подготовки пациента:

1) проксимального отдела бедренной кости (шейки бедренной кости, диафиза, треугольника Варда или большого вертела; результаты для каждого из этих мест отдельно или для всего проксимального отдела бедренной кости [так наз. total hip]) — для диагностики остеопороза рекомендовано исследование проксимального отдела и шейки бедренной кости;

2) поясничного отдела позвоночника (L1-L4 в задне-передней проекции);

3) костей предплечья — рекомендуется при невозможности проведения измерения в проксимальном отделе бедренной кости или позвоночнике либо трудностями в интерпретации результатов этих измерений, у пациентов с гиперфункцией паращитовидных желез;

4) всего скелета — чаще всего проводится у детей, редко у взрослых с гиперфункцией паращитовидных желез.

Распечатка результата исследования содержит показатели МПК определённой зоны скелета, Т-критерий (T-score; отклонение от пикового значения костной массы у здоровых лиц в возрасте 20–29 лет; в норме от +1,0 до –1,0 SD — стандартное отклонение) и/или показатель Z (Z-score; отклонение показателей пациента от нормальных значений, соответствующих данному возрасту и полу; в норме >0).

2. Визуализирующие методы исследования:

1) РГ: выявляет снижение плотности кости, истончение кортикального слоя трубчатых костей, атрофию горизонтальной трабекулярности, грубую исчерченность вертикальных трабекул, выпячивание пограничных пластинок тел позвонков, компрессионные переломы. Для обнаружения и оценки переломов используется радиологическая морфометрия; компрессионный перелом — это снижение высоты переднего отдела тела позвонка на 20 % по отношению к высоте его заднего отдела в грудном или поясничном отделе позвоночника в боковой проекции.

2) VFA — морфометрия тел позвонков, выполненная с помощью ДРА [DXA];

3) количественная КТ (ККТ) и МРТ — используются в отдельных случаях, особенно при вторичном остеопорозе.

3. Лабораторные методы исследования

1) уровни маркеров остеогенеза и резорбции кости (не рекомендуется их определение для диагностики остеопороза, определение данных маркеров в динамике целесообразно для оценки эффективности лечения;

2) для исключения вторичного остеопороза проводится исследование СОЭ, общего анализа крови, протеинограммы, уровня щелочной фосфатазы в крови, креатинина, ПТГ, 25-OH-D, кальция и фосфатов, а также определение суточной потери кальция с мочой (оценка параметров кальций-фосфорного обмена.

Диагностические критерии

Рекомендуется оценить 10-летний риск переломов, основываясь на наличии у пациента факторов риска. Для расчёта индивидуального риска перелома у лиц в возрасте от 40 (в польских рекомендациях 45) до 90 лет ВОЗ рекомендует использовать калькулятор FRAXTM. Этот калькулятор интегрирует 12 факторов: возраст, пол, массу тела, рост, перенесенный перелом, перелом проксимального отдела бедренной кости у одного из родителей, текущее курение табака, приём ГКС (в течение >3 мес. в дозе, эквивалентной ≥5 мг преднизона), ревматоидный артрит, вторичный остеопороз, употребление алкоголя и, если доступно, МПК шейки бедренной кости. Калькулятор не учитывает многие другие

факторы риска переломов, порог начала терапии необходимо снизить, если у пациентки/пациента имеют место, напр., перенесенные переломы, длительный приём ГКС в высоких дозах, биохимические показатели ускоренного костного обмена или саркопении, и/или частые падения. У лиц более молодого возраста (в том числе женщин перед менопаузой) и у пациентов, получавших лечение по поводу остеопороза, калькулятор FRAX не используется. FRAX и другие калькуляторы риска переломов не обеспечивают диагностику ОП и выбор метода лечения.

Дифференциальная диагностика

1) первичный остеопороз — врождённая ломкость костей (несовершенный остеогенез), остеомаляция, вторичный остеопороз, а также другие вторичные метаболические заболевания костей, локальный остеопороз;

2) причины завышенных показателя Т — перелом тела позвонка (при измерении в поясничном отделе позвоночника); выраженные дегенеративно-пролиферативные изменения позвоночника, напр. при болезни Форестье (диффузный идиопатический гиперостоз скелета); выраженные атеросклеротические изменения в брюшной аорте; кальцификаты в связочном аппарате позвоночника (напр. при анкилозирующем спондилите)

ЛЕЧЕНИЕ

1. Устранение или ограничение либо избегание факторов риска остеопороза.

2. Обеспечить оптимальную концентрацию витамина D в сыворотке крови: дозирование солнечного излучения, диета, при необходимости назначение препаратов витамина D.

3. Питание: наилучшим источником кальция (и фосфора) в диете является молоко и молочные продукты (обезжиренные продукты содержат такое же количество кальция, что и жирные). Лицам с непереносимостью лактозы рекомендуется употребление молока со сниженным содержанием или отсутствием лактозы, кефиров и йогуртов. Около 1000 мг кальция содержится, например, в 3–4 стаканах молока, 1000 мл кефира, 700 мл йогурта, 100–120 г твёрдого сыра, 1000 г творога. Продукты, ограничивающие всасывание кальция — это шпинат и другая зелень, содержащая щавелевую кислоту, употребляемые в больших количествах зерновые, содержащие фитиновую кислоту (пшеничные отруби), чай (содержащиеся в нём танины). При невозможности восполнения потребностей в кальции только диетой следует использовать препараты кальция.

4. Профилактика падений: коррекция зрения, нарушений равновесия, физические упражнения с целью улучшения двигательной функции и укрепления мышц, удобная обувь, использование ортопедической поддержки (костыли, трости), избегание скользких полов, затруднений при движении, адекватное освещение, крепление фиксаторов и т. д., избегать

применения снотворных препаратов длительного действия, лечение нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, эпилепсии, парезов.

5. Реабилитация после переломов, ортопедическое обеспечение, борьба с болью.

Фармакологическое лечение

1. Показания:

1) женщины в менопаузе и мужчины >50 лет — после остеопоротического перелома или имеющие риск перелома в течение последующих 10 лет (в разных странах порог начала терапии устанавливается произвольно в зависимости от демографического риска; у молодых людей и детей учитывается показатель Z (Z-score);

2) женщины до менопаузы и мужчины ≤50 лет — низкоэнергетический перелом в прошлом или показатель T ≤–2,5 SD, чаще всего при вторичном остеопорозе.

2. Кальций: препараты кальция в форме карбоната кальция, могут использоваться глюконат, глюконолактобионат и лактоглюконат кальция, принимаются п/о во время еды в суточной дозе 1,0–1,4 г (кальция элементарного), доза зависит от содержания в суточном рационе. Точка зрения о том, что заместительная терапия кальцием (особенно в высоких дозах), а также его комбинация с витамином D3 может повышать риск сердечно-сосудистых событий, не получила подтверждения.

3. Витамин D (холекальциферол): у взрослых без дефицита вит. D холекальциферол назначается в дозе 800–2000 МЕ/сут (при дефиците витамина D дозы значительно выше). У лиц с нарушенным гидроксилированием холекальциферола следует использовать альфакальцидол п/о (при почечной недостаточности) или активную форму вит. D — кальцитриол (при тяжёлой почечной и печёночной недостаточности). В летний период у здоровых лиц в возрасте <65 лет при достаточной экспозиции солнечного излучения следует прервать приём вит. D или снизить дозу; остальным пациентам следует использовать витамин D в течение всего года. У лиц с ожирением и остеопорозом без необходимой экспозиции солнечного облучения или имеющих синдром нарушенного всасывания, доза витамина D может быть увеличена до 4000 МЕ/сут, а при тяжёлом дефиците витамина (концентрация 25-OH-D<10 нг/мл) проводится короткий курс в дозе 7000–10 000 МЕ/сут. В любом случае следует мониторировать концентрацию 25-OH-D в сыворотке крови пациентов через ≈3 мес. после назначения витамина D; оптимальные его уровни в крови составляют 30–50 нг/мл. Противопоказания: гипервитаминоз D, гиперкальциемия, тяжёлая печёночная недостаточность.

4. Бисфосфонаты: с гидроксиапатитами кости образуют соединения, устойчивые к энзиматическому гидролизу, благодаря чему тормозится резорбция костной ткани остеокластами. Бисфосфонаты, принимаемые п/о, являются препаратами выбора при

первичном остеопорозе у женщин после менопаузы, а также у мужчин и при остеопорозе, вызванном применением ГКС. Эффективны только у больных со сниженной костной массой (показатель Т <-2,0). При противопоказаниях к приёму п/о или несоблюдении больным рекомендаций следует рассмотреть целесообразность в/в введения бисфосфоната. В настоящее время нет рекомендаций относительно оптимальной длительности использования бисфосфонатов. После 3–5 лет терапии необходимо оценить эффективность лечения. Вопрос о прекращении применения бисфосфонатов следует рассмотреть после 3 лет при проведении в/в терапии и 5 лет п/о их использования, при этом риск переломов должен быть невысоким (до этого времени не развился остеопоротический перелом и показатель Т составляет >–2,5). В последующие годы следует повторно оценить этот риск, основываясь на МПК и маркерах костного обмена; при возникновении перелома за этот период или повышении риска → следует возобновить лечение бисфосфонатом. Однако в настоящее время отсутствуют данные, однозначно подтверждающие пользу и безопасность такой тактики. Основные побочные эффекты использования пероральных препаратов (менее выражены при использовании 1×/нед. или 1×/мес.) — это жалобы со стороны пищеварительного тракта (в т. ч. раздражение и изъязвления пищевода), поэтому таблетки следует принимать натощак, запивая кипячёной водой, и не ложиться в течение 30 мин после их проглатывания. Другие побочные эффекты (особенно после в/в введения): оссалгии, миалгии и артралгии, гриппоподобные симптомы, кожные высыпания, снижение концентрации кальция и фосфатов в плазме крови. Противопоказания к п/о приёму бисфосфонатов: грыжа пищеводного отверстия диафрагмы, рефлюксная болезнь пищевода, активная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, невозможность удержания в течение 0,5–1 ч стоячего или сидячего положения (относится к п/о препаратам); почечная недостаточность (клиренс креатинина <35 мл/мин), гипокальциемия. Эффективны только у больных со сниженной костной массой (показатель Т <–2,0).

Лекарственные препараты:

1) алендронат п/о 10 мг 1 х в сут или 70 мг 1 х в нед.;

2) золендроновая кислота в/в 5 мг 1 х в год;

3) ибандроновая кислота п/о 150 мг 1 х в мес или в/в 3 мг 1 х в 3 мес.;

4) ризедронат п/о 35 мг 1 х в нед.;

5. Ранелат стронция.

6. Деносумаб п/к 60 мг через каждые 6 мес.; человеческое моноклональное антитело к RANKL, предотвращающее активацию рецептора RANK (рецептор, активирующий ядерный фактор NF-kB) на поверхности остеокластов и их предшественников. Тормозит образование, функционирование и выживание остеокластов, уменьшая таким образом резорбцию кости.

Рекомендован для лечения остеопороза у женщин после менопаузы, а также у мужчин; специальным показанием является потеря костной массы во время гормональной терапии больных с раком простаты, у которых наблюдается повышенный риск переломов. Может использоваться у больных с почечной недостаточностью. Эффект деносумаба быстро нивелируется после прекращения лечения, поэтому перерывы в лечении этим препаратом не рекомендованы, а при необходимости отмены следует применить другое ЛС, тормозящее резорбцию (бисфосфонат).

7. Терипаратид п/к 20 мкг 1 × в день: рекомбинантный 1 34 фрагмент N-конца молекулы паратгормона. Показан больным с тяжёлым остеопорозом и наличием переломов при отсутствии возможности применения или неэффективности бисфосфонатов, ранелата стронция или деносумаба. Не рекомендуется использовать >24 мес. (по истечении этого времени следует применять антирезорбтивный препарат). Терапия терипаратидом длительностью более 24 мес. в течение жизни пациента не рекомендуется. Не следует использовать терипаратид в качестве монотерапии после лечения препаратом, тормозящим резорбцию. Противопоказания: гиперкальциемия, тяжёлая почечная недостаточность, другие метаболические заболевания костей, повышение активности щелочной фосфатазы неясного генеза, состояние после лучевой терапии скелета, злокачественная опухоль костно-мышечной системы или метастазы в кости (абсолютное противопоказание).

8. Другие лекарственные препараты, снижающие риск переломов:

1) ралоксифен п/о 60 мг/сут снижает риск переломов позвонков, но одновременно повышает риск тромбоза глубоких вен и частоту появления приливов; является селективным модулятором эстрогеновых рецепторов и снижает риск рака молочной железы; можно рассмотреть целесообразность применения для лечения остеопороза у женщин с факторами риска возникновения этой опухоли;

2) заместительная эстроген-прогестагеновая терапия — повышает МПК, не имеет доказательной базы в отношении снижения риска переломов у женщин после менопаузы, повышает риск венозной тромбоэмболической болезни.

5.7 Диагностика синдрома Шерешевского-Тернера, синдрома Клайнфельтера, синдрома Нунан, истинного и ложного гермафродитизма

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, в частности – эндокринологии половых науршений; изучить этиологию, патогенез, клинические проявления, половых нарушений.

Задачи:

- Совершенствование знаний по заболеваниям эндокринных органов.
- Совершенствование знаний физиологии эндокринных органов.
- Совершенствование знаний о половой дифференцировке.

Блок информации по теме – дополнительно см. Тема 5.1

Синдром Шерешевского- Тернера - это хромосомное заболевание, для которого характерно либо полное отсутствие одной хромосомы, либо наличие дефекта в одной из Х-хромосом. Кариотип таких женщин часто представлен 45 Х0, либо мозаичный вариант - 45 Х/ 46 ХХ, 45 Х/ 46 ХУ. У ряда пациенток в кариотипе обнаруживается одна обычная Х-хромосома, а другая может быть представлена со структурной аномалией: изохромосома Х (i), кольцевая Х- хромосома r (Х)делеция короткого плеча Х-хромосомы (Хр-), делеция длинного плеча Х-хромосомы (Хq-) которая теряет короткое плечо и состоит из двух длинных плеч Х-хромосомы.

На Х-хромосоме находятся гены, контролирующие развитие гонад, процессы роста и полового развития, нарушение их функции приводит к выраженной задержке роста, костным аномалиям и множественным порокам. В зависимости от того, какой кариотип у пациентки, проявления синдрома могут варьировать от типичных признаков до их полного отсутствия.

Клинические признаки:

1. Фенотипические особенности: птоз, эпикант, нистагм; высокое (готическое) небо; микрогнатия; деформация ушной раковины; короткая толстая шея; низкий рост волос на затылке, крыловидные складки шеи; «вдавленная» грудная клетка, широко расставленные, «втянутые» соски; сколиоз; отечность кистей/стоп (лимфостаз); пигментные невусы, гипертрихоз; витилиго; cubitus valgus; деформация Маделунга; вальгусная деформация ног; аллопеция; дисплазия ногтевых пластинок

2. Множественные пороки развития: пороки сосудов сердца (стеноз устья аорты, дилятация аорты, аневризма), пороки почек («подковообразная» почка, аплазия почки, аномалии сосудов почек).

3. Низкий рост.

4. Задержка полового развития (дисгенезия гонад, гипергонадотропный гипогонадизм). В результате хромосомных аномалий у девочек нарушается процесс созревания яичников, отмечается задержка или полное отсутствие полового созревания и, как следствие, развитие бесплодия. В некоторых случаях (чаще при кариотипе 45 Х/ 46 ХУ) может развиваться гонадобластома.

5. Эндокринологические нарушения: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, нарушение толерантности к углеводам, гипергонадотропный гипогонадизм.

В редких случаях встречается спонтанный пубертат.

Низкий рост пациентов не является результатом СТГ-дефицита и, в большинстве случаев, применение гормона роста с целью улучшить ростовой прогноз не приводит к выраженному улучшению динамики роста.

Диагностика:

1. Наличие фенотипических признаков синдрома.
2. Кариотип: 45 X или другие варианты.
3. Низкий рост.
4. Врожденные пороки развития сердечно-сосудистой системы, почек
5. Дисгенезия гонад: по УЗИ недоразвитие матки и яичников; повышение уровня ЛГ, ФСГ крови; аменорея

Лечение:

1. С 13,5-14,5 лет - заместительная гормональная терапия эстрогенами и комбинированными эстроген-прогестагеновыми препаратами при гипергонадотропном гипогонадизме. При кариотипе 45 X/ 46 XY перед началом заместительной терапии проводится удаление дисгенетичных яичников с целью предотвращения развития гонадобластомы.
2. Коррекция врожденных пороков развития.
3. При аутоиммунном тиреоидите в фазе гипотиреоза назначается L-тироксин.
4. При выявлении нарушений углеводного обмена назначается диета и при необходимости сахароснижающие препараты.
5. Назначение рекомбинантного гормона роста- вопрос дискутабельный.

Синдром Клайнфельтера (СК) — врожденное генетическое заболевание лиц мужского пола, обусловленное наличием в мужском кариотипе дополнительной половой Х-хромосомы (одной или нескольких). Данный синдром характеризуется многообразием цитогенетических вариантов: 47, XXY, 48, XXXY, 48, XXYY, 49, XXXXY, 49, XXXYY, 46, XY/47,XXY. «Классическим» кариотипом при СК является 47, XXY, который встречается примерно в 90% случаев; мозаичные формы составляют 7%, остальные варианты полисомий — около 3%.

Распространенность СК высока: колеблясь от 1:500 до 1:1000 (0,1—0,2%) новорожденных мальчиков. В 3% случаев СК выявляется у мужчин с бесплодием, в 11% — при азооспермии.

Присутствие в кариотипе дополнительной Х-хромосомы приводит к клинико-лабораторным проявлениям, из которых самыу частые бесплодие и азооспермия, малый (<6 мл) объем тестикул в зрелом возрасте, высокий уровень гонадотропинов и низкий уровень тестостерона в крови (63—85%), скудное оволосение лица и тела, трудности обучения, легастения (затруднение приобретения навыков чтения и письма), гинекомастия, высокорослость.

Количественное нарушение хромосомного набора, приводящее к СК, является следствием

нерасхождения хромосом в процессе родительского гаметогенеза. Дополнительная Х-хромосома с равной вероятностью имеет отцовское и материнское происхождение. В ходе сперматогенеза ошибка расхождения хромосом происходит только в процессе первого мейотического деления (при формировании сперматоцитов второго порядка), тогда как в ходе овогенеза ошибки могут происходить на разных уровнях клеточного деления:

1) в процессе мейоза I (при формировании ооцитов второго порядка) — частота нерасхождения хромосом на данном этапе составляет примерно 48% в структуре материнского наследования;

2) в процессе мейоза II вследствие ошибки разделения сестринских хроматид при формировании яйцеклетки — 29%;

3) в процессе постзиготического митотического деления —16%;

4) на этапе мейотического деления, стадия которого не определена — 7%.

Среди факторов риска хромосомных нарушений выделяют возраст матери старше 40 лет, особенно для этапа дробления зиготы. Влияние возраста отца остается спорным.

Клиническая картина

Несмотря на высокую распространенность СК в популяции, заболевание только в 10% случаев диагностируется до начала пубертата и только в 25% — в течение жизни мужчины. Причиной позднего выявления данного состояния являются выраженная вариабельность симптомов, различное время их появления и степень выраженности, в связи с чем пациенты могут долгое время наблюдаться у разных специалистов, не зная об основном диагнозе.

Среди признаков, позволяющих заподозрить СК у новорожденных, описывают неправильно развитые гениталии, крипторхизм, маленький объем яичек и микропенис. В течение первых 2 лет жизни могут иметь место задержка речевого развития (появление первых слов только в 18—24 мес) и более позднее начало самостоятельной ходьбы (≈18 мес). Описаны дискоординация движений, умеренно выраженная гипермобильность суставов, плоскостопие с пронацией голеностопного сустава и вальгусная деформация коленных суставов, искривление дистальной фаланги V пальца кисти. Ускорение роста — один из характерных признаков СК — у большинства детей начинает обращать на себя внимание между 5-ю и 8-ю годами жизни. У детей младшего школьного возраста в 40% выявляются нарушения речевого развития, включающие трудности выражения мыслей и проблемы вербальной коммуникации. Затруднения в приобретении навыков чтения и письма. Именно особенности психического развития и поведения у детей с СК чаще всего служат основанием для проведения кариотипирования в этом возрасте.

У многих пациентов с СК при кариотипе 47, XXY значительные нарушения интеллектуального развития отсутствуют. Однако с присутствием в кариотипе каждой следующей дополнительной Х-хромосомы выраженность нарушений речевого развития возрастает.

Клинико-лабораторные признаки СК в периоде пубертата

Среди клинических признаков СК в подростковом возрасте могут отчетливо проявляться диспропорции тела (длина ног начинает превышать длину туловища), снижение мышечной массы, скудное оволосение лица и груди, маленький объем тестикул, гинекомастия.

Рост увеличивается преимущественно за счет длины ног, которая при СК в среднем на 5,7 см превышает аналогичный показатель у детей контрольной группы. Пропорции тела при СК несколько отличаются от характерных для других видов гипогонадизма, поскольку размах рук в большинстве случаев не превышает длины тела. Увеличение грудных желез определяется примерно у трети взрослых мужчин с СК; оно начиная обращать на себя внимание, как правило, в пубертатном периоде. Одним из предполагаемых механизмов развития гинекомастии считается повышенное отношение эстрадиола к тестостерону.

Клинико-лабораторные признаки СК в зрелом возрасте

Зрелые мужчины с СК чаще всего обращаются с жалобами на бесплодие, эректильную дисфункцию и снижение либидо. Типичными проявлениями, характерными для синдрома, считаются гипоплазия тестикул и плотная их консистенция при пальпации, однако плотная структура яичек не является обязательным признаком. Следует отметить нормальные размеры полового член у большинства мужчин с С.К. Могут обращать на себя внимание высокий рост, длинные ноги, узкие плечи и широкие бедра, скудное оволосение лица и тела, лобковое оволосение по женскому типу, гинекомастия. В отсутствие заместительной терапии тестостероном, при поздней диагностике проявляются последствия дефицита андрогенов — ожирение и метаболический синдром, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания.

У пациентов определяются высокие уровни ЛГ и особенно ФСГ, низкие/низконормальные уровни тестостерона и ИФР-3 и низкие/неопределяемые уровни ингибина В и АМГ. Концентрации эстрадиола и СССГ часто превышают норму.

Синдром Нунан

Болезнь описана в 1963 году американским врачом-кардиологом Жаклин Нунан, сообщившей о девяти пациентах со стенозом клапана легочной артерии, малым ростом, гипертелоризмом, умеренным снижением интеллекта, птозом, крипторхизмом и скелетными нарушениями. Доктор Нунан, практиковавшая как детский кардиолог в университете Айовы, заметила, что у детей с редким типом порока сердца – стенозом клапана легочной артерии – часто наблюдались типичные физические аномалии в виде низкого роста, крыловидной шеи, широко посаженных глаз и низко расположенных ушей. Мальчики и девочки поражались одинаково. Доктор Джон Опиц, бывший студент Нунан, первым ввел в употребление термин «синдромом Нунан» для характеристики состояния детей, у которых отмечались признаки, похожие на описанные Нунан. Позже Нунан написала статью «Гипертелоризм с фенотипом Тернера», в 1971 году на

симпозиуме сердечнососудистых заболеваний название «синдром Нунан» стало признанным.

Синдром Нунан представляет собой аутосомно-доминантное заболевание с варьирующей экспрессивностью. Ген синдрома Нунан локализован на длинном плече хромосомы 12. Не исключена генетическая гетерогенность синдрома. Описаны спорадические и семейные формы синдрома с аутосомно-доминантной формой наследования. В семейных случаях мутантный ген наследуется, как правило, от матери, так как из-за тяжелых пороков развития мочеполовой системы мужчины с этим заболеванием часто бесплодны. Большинство описанных случаев являются спорадическими, вызванными мутациями de novo.

Описанные сочетания синдрома Нунан с нейрофиброматозом I типа в нескольких семьях заставило предположить возможную связь двух независимых локусов 17q11.2 хромосомы 17.

У некоторых больных выявляются микроделеции в локусе 22q11 хромосомы 22; в этих случаях клинические проявления синдрома Нунан сочетаются с гипофункцией тимуса и синдромом Ди Джорджи. Ряд авторов обсуждают участие в патогенезе синдрома предполагаемых генов лимфогенеза в связи с наличием сходных с синдромом Тернера лицевых и соматических аномалий и высокой частоты патологии лимфатической системы.

Наиболее частая причина синдрома Нунан – мутация гена PTPN11, которая обнаруживается у 50% больных. Белок, кодируемый геном PTPN11, относится к семейству молекул, регулирующих ответ эукариотических клеток на внешние сигналы. Наибольшее число мутаций при синдроме Нунан локализовано в экзонах 3,7 и 13 гена PTPN11, кодирующих домены белка, отвечающие за переход протеина в активное состояние.

RAS-MAPK-путь – очень важный путь сигнальной трансдукции, через который внеклеточные лиганды – определенные факторы роста, цитокины и гормоны – стимулируют клеточную пролиферацию, дифференцирование, выживаемость и метаболизм. После связывания лиганда рецепторы на поверхности клеток фосфорилируются в местах их эндоплазматического региона. Это связывание задействует адаптерные протеины (например, GRB2), которые формируют конститутивный комплекс с факторами обмена гуаниновых нуклеотидов (например, SOS), конвертирующих неактивный ГДФ-связанный RAS в его активную ГТФ-связанную форму. Активированные RAS-протеины затем активируют RAF-MEKERKкаскад через ряд реакций фосфорилирования. В результате активированный ERK проникает в ядро для изменения транскрипции целевых генов и корректирует активность эндоплазматических мишеней для индукции адекватных кратковременных и длительных клеточных ответов на стимул. Все гены, вовлеченные в синдром Нунан, кодируют интегральные для этого пути протеины, и мутации, вызывающие болезнь, обычно усиливают сигнал, проходящий через этот путь.

Клиническая характеристика синдрома Нунан

Фенотип больных с синдромом Нунан напоминает синдром Тернера: короткая шея с крыловидной складкой или низким ростом волос, низкий рост, гипертелоризм глазных щелей. Лицевые микроаномалии включают антимонголоидный разрез глазных щелей, опущенные вниз наружные углы глазных щелей, птоз, эпикантус, низко расположенные ушные раковины, складчатый завиток ушных раковин, аномалии прикуса, расщелину язычка мягкого неба, готическое небо, микрогнатию и микрогению. Грудная клетка щитовидной формы с гипоплазированными широко расставленными сосками, грудина выступает в верхней части и западает в нижней. Около 20% больных имеют умеренно выраженную патологию скелета. Наиболее часто встречаются воронкообразная деформация грудной клетки, кифоз, сколиоз; реже – уменьшение числа шейных позвонков и их сращение, напоминающее аномалии при синдроме Клиппеля – Фейля.

У больных с синдромом Нунан обычно светлые густые вьющиеся волосы с необычным ростом на темени, часто встречаются пигментные пятна на коже, гипертрихоз, дистрофия ногтевых пластинок, аномалии прорезывания и расположения зубов, склонность к образованию келоидных рубцов, повышенная растяжимость кожи. У трети больных отмечаются периферические лимфатические отеки, чаще лимфедема кистей и стоп проявляется у детей раннего возраста. Нередким признаком является патология зрения (миопия, косоглазие, умеренный экзофтальм). Задержка роста встречается примерно у 75% больных, больше выражена у мальчиков и обычно незначительна. Отставание в росте манифестирует в первые годы жизни, реже отмечается незначительный дефицит роста и массы при рождении. С первых месяцев жизни отмечается снижение аппетита. Костный возраст обычно отстает от паспортного.

Характерным признаком синдрома является одно- или двусторонний крипторхизм, встречающийся у 70–75% больных мужского пола, у взрослых больных отмечается азооспермия, олигоспермия, дегенеративные изменения яичек. Тем не менее пубертат наступает спонтанно, иногда с некоторой задержкой. У девочек часто отмечается задержка становления менструации, иногда – нарушения менструального цикла. Фертильность может быть нормальной у больных обоих полов.

- Умственная отсталость выявляется более чем у половины больных, как правило, незначительная. Часто отмечаются особенности поведения, расторможенность, синдром дефицита внимания. Речь обычно развита лучше, чем другие интеллектуальные сферы. Степень снижения интеллекта не коррелирует с тяжестью соматических нарушений. В единичных случаях описываются пороки развития центральной нервной системы (гидроцефалия, спинномозговые грыжи), тромбоэмболические инфаркты мозга, возможно, связанные с гипоплазией сосудов.

У трети больных регистрируются пороки мочевыделительной системы (гипоплазия почек, удвоение лоханок, гидронефроз, мегауретер).

Достаточно часто при синдроме Нунан отмечается повышенная кровоточивость, особенно при оперативных вмешательствах в ротовой полости и носоглотке. Обнаруживаются различные дефекты коагуляции: недостаточность тромбоцитарной системы, снижение уровня факторов свертывания, особенно XI и XII, увеличение тромбопластинового времени. Имеются сообщения о сочетании синдрома Нунан с лейкемией и рабдомиосаркомой, что может свидетельствовать о некотором повышении риска малигнизации у этих больных.

Типичные черты лица у больных синдромом Нунан по возрастам

	Лоб, лицо, волосы	Глаза	Уши	Нос	Рот	Шея
Новорожденный*	Высокий лоб, низкая линия роста волос в затылочной области	Гипертелоризм, наклонные книзу глазные щели, складка эпикантуса	–	Короткий и широкий утопленный корень, вздернутый кончик	Глубоко утопленный губной желобок, высокие широкие пики красной каймы губ, микрогнатия	Избыточная кожа на затылке
Грудной (2–12 мес.)	Большая голова, высокий и выпирающий лоб	Гипертелоризм, птоз или толстые нависающие веки	–	Короткий и широкий утопленный корень	–	–
Ребенок (1–12 лет)	Грубые черты, вытянутое лицо	–	–	–	–	–
Подросток (12–18 лет)	Миопатичес-кое лицо	–	–	Мостик высокий и тонкий	–	Очевидное формирование шейных складок
Взрослый (>18 лет)	Отличительные черты лица утонченные, кожа кажется тонкой и прозрачной	–	–	Выпирающая носогубная складка	–	–
Все возрасты	–	Голубые и зеленые радужные оболочки, ромбовидные брови	Низкие, ротированные назад уши с толстыми складками	–	–	–

Корреляции между генотипом и фенотипом при синдроме Нунан*

	Сердечнососудистая система	Рост	Развитие	Кожа и волосы	Другое
PTPN11 (примерно 50%)	Более выражен стеноз легочного ствола; меньше – гипертрофическая кардиомиопатия и дефект межпредсердной перегородки	Более низкий рост; ниже концентрация IGF1	Пациенты с N308D и N308S имеют слабое снижение или нормальный интеллект	–	Больше выражен геморрагический диатез и ювенильная миеломоноцитарная лейкемия
SOS1	Меньше дефект	Более высокий	Меньше	Подобны	–

(примерно 10%)	межпредсердной перегородки	рост	снижение интеллекта, задержка развития речи	сердечно-кожно-лицевому синдрому		
RAF1 (примерно 10%)	Больше тяжелая гипертрофическая кардио-миопатия	–	–	Больше родимых пятен, лентиго, пятен кофе с молоком		–
KRAS (<2%)	–	–	Более тяжелая задержка когнитивного развития	Подобны сер-дечно-кожно-лицевому синдрому	–	
NRAS (<1%)	–	–	–	–		–

* Проценты в скобках – пропорция пациентов с синдромом Нунан, имеющих мутации.

Данные лабораторных и функциональных исследований

- Специфических биохимических маркеров для диагностики синдрома Нунан не существует. У некоторых больных выявляется снижение спонтанной ночной секреции гормона роста при нормальном ответе на фармакологические стимулирующие тесты (клофелином и аргинином), снижение уровня соматомедина-С и снижение реакции соматомединов на введение гормона роста.

Критерии диагноза

- Диагноз «синдром Нунан» ставится на основании клинических признаков, в некоторых случаях диагноз подтверждается результатами молекулярно-генетического исследования. Критерии диагностики синдрома включают наличие характерного лица (при нормальном кариотипе) в сочетании с одним из следующих признаков: патологии сердца, низкий рост или крипторхизм (у мальчиков), задержка полового созревания (у девочек). Для выявления сердечно-сосудистой патологии необходимо проведение ультразвукового исследования сердца с динамическим определением размеров полостей и стенки желудочков. Возможна пренатальная диагностика заболевания при помощи ультразвукового мониторинга, позволяющего выявить пороки сердца и аномалии строения шеи.

Дифференциальная диагностика

У девочек дифференциальный диагноз проводится в первую очередь с синдромом Тернера; уточнить диагноз позволяет цитогенетическое исследование. Фенотипические признаки синдрома Нунан встречаются при ряде других заболеваний: синдроме Вильямса, синдроме LEOPARD, Дубовица, кардиофацио-кожном синдроме, Корнелии де Ланге, Коэна, Рубинштейна – Тейби. Точная идентификация этих заболеваний будет возможна только при проведении молекулярногенетических исследований каждого синдрома при значительном клиническом материале, что в настоящее время активно развивается.